



Hospital
Clínico
Universitario
Lozano Blesa



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE MÁSTER

MÁSTER DE INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

Estudio de los cambios microvasculares retinianos y coroideos en Retinosis Pigmentaria mediante angiografía-OCT

*Study of retinal and choroidal microvascular
changes in retinitis pigmentosa using optical
coherence tomography angiography*

Autor

Ismael Bakkali El Bakkali

Tutora

Isabel Pinilla Lozano

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza

Curso 2020/21

ÍNDICE

ABREVIATURAS	3
RESUMEN	6
ABSTRACT.....	7
INTRODUCCIÓN	8
RETINOSIS PIGMENTARIA.....	8
OCT y OCTA.....	11
MANEJO DE LA RETINOSIS PIGMENTARIA.....	15
ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	17
HIPÓTESIS	17
OBJETIVOS	17
MATERIAL Y MÉTODOS	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFÍA	31
ANEXO1.....	34

ABREVIATURAS

AD: autosómico dominante

AGF: angiografía fluoresceínica

AR: autosómico recesivo

AV: Agudeza Visual

BM: Membrana de Bruch

C: Central

CCG: capa de células ganglionares

CEICA: Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón

CFNR: Capa de Fibras Nerviosas de la Retina

CNI: capa nuclear interna

CPE: capa plexiforme externa

CV: campo visual

DCP: Deep capillary plexus

DHR: distrofia hereditaria de la retina

DMAE: Degeneración Macular Asociada a la Edad

DRI: Deep Range Imaging

DS: Desviación Estándar

DV: Densidad vascular

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

EZ: ellipsoid zone (zona de los elipsoides)

FAZ: foveal avascular zone

I: inferior

ILM: inner limiting membrane (membrana limitante interna)

IPL/INL: Límite entre la capa plexiforme interna y la capa nuclear interna

IS/OS: Límite entre los segmentos internos y externos de los fotorreceptores

LXR: ligado a cromosoma X

MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida

N: nasal

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica

OCTA: Angiografía mediante Tomografía de Coherencia Óptica

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONL: outer nuclear layer (capa nuclear externa)

PIO: Presión Intraocular

RdCVF: factor de viabilidad de los conos derivado de los bastones.

RNFL: retinal nerve fiber layer

RNFL/GCL: Límite entre la capa de fibras nerviosas de la retina y la capa de células ganglionares.

RP: retinosis pigmentaria

RPE: retinal pigment epithelium (epitelio pigmentario de la retina)

S: superior

SCP: superficial capillary plexus

SD-OCT: OCT de dominio espectral

SS-OCT: Swept-Source OCT u OCT de barrido

T: temporal

TD-OCT: Time Domain OCT u OCT de dominio tiempo

VD: vascular density

ZAF: Zona avascular foveal

1.RESUMEN

Objetivo: estudiar los cambios microvasculares retinianos y coroideos en pacientes con retinosis pigmentaria (RP) comparándolos con sujetos sanos, mediante el uso de angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA).

Métodos: se trata de un estudio observacional de casos y controles retrospectivo con una serie de 21 pacientes (42 ojos) afectados de RP a los que se les realizó una exploración oftalmológica completa incluyendo una OCTA. Se comparan con 96 ojos de 48 sujetos sanos sin patología oftalmológica previa, sometidos a las mismas exploraciones.

Se calcularon el área y diámetros horizontal y vertical de la zona avascular foveal (ZAF) de los plexos capilares superficial (PCS) y profundo (PCP), así como la densidad vascular (DV) del PCS, PCP y coriocapilar (CC), todo ello obtenido gracias al software del DRI Triton SS-OCT. La DV se obtuvo con una imagen foveal y parafoveal de 3x3mm. Las medidas cuantitativas de los pacientes con RP se compararon con ojos de controles.

Resultados: la media de edad en el grupo de RP fue de $47,67 \pm 18,08$, y en el grupo control fue de $46,44 \pm 15,81$ ($p= 0,11$). Se encontraron diferencias significativas en la agudeza visual (AV) ($p<0,05$). El flujo de las áreas central, superior e inferior del PCS en los pacientes con RP fue significativamente menor que en el grupo control. En el PCP central, superior, nasal e inferior también obtuvimos diferencias, pero no en el sector temporal. En cuanto al área de la ZAF, solo se encontraron diferencias en el PCS, siendo mayor en pacientes RP que en controles. En la CC se observaron diferencias en la DV central, nasal e inferior.

Conclusión: Los pacientes con retinosis pigmentaria presentan una disminución en la DV a nivel de los PCS y PCP, comparados con sujetos sanos de una edad similar.

La OCTA ha demostrado ser útil para objetivar afectación en la morfología de los plexos capilares retinianos y coroideos, pudiéndose valorar como otro biomarcador del estado de la enfermedad.

Palabras Clave: Retinosis pigmentaria, OCTA, distrofia hereditaria retiniana, densidad vascular

ABSTRACT

Purpose: to study retinal and choroidal microvascular changes in retinitis pigmentosa (RP) eyes, compared to healthy subjects using optical coherence tomography angiography (OCTA).

Methods: this is a case-control observational study with 42 eyes of 21 RP patients and 96 eyes of 48 controls. All the subjects had a complete ophthalmological examination performed, including an OCTA. The foveal avascular zone (FAZ) area and retinal vessel density (VD) were calculated for superficial (SCP) and deep capillary plexuses (DCP) and choriocapillaris using DRI-Triton SS-OCT -integrated software. VD was assessed for the whole 3 × 3 mm image, including foveal and parafoveal regions. Quantitative measures were compared between healthy and diseased eyes

Results: Mean age was $47,67 \pm 18,08$ years for RP patients and $46,44 \pm 15,81$ years for controls ($p=0,11$). Significant differences were found in visual acuity (VA) ($p<0,05$). Mean FAZ area was significantly larger in RP eyes only in SCP,. VD was significantly reduced in RP eyes at the level of superior and inferior SCP, and central, superior, nasal and inferior DCP. CC VD was also reduced in central, nasal and inferior in RP eyes.

Conclusion: VD in RP patients is significantly lower in both SCP and DCP compared to control eyes. OCTA is useful to diagnose changes in retinal and vessel plexuses which could be used as a biomarker of the disease's progression.

Key words: retinitis pigmentosa, OCTA, hereditary retinal dystrophy, vascular density

2. INTRODUCCIÓN

Las distrofias hereditarias de la retina (DHR) constituyen un conjunto de trastornos de la función visual de origen genético, crónicos e incapacitantes, siendo una de las causas más frecuentes de pérdida de visión en niños y adultos jóvenes. A pesar de que la incidencia es baja, en conjunto presentan una prevalencia de aproximadamente 1 de cada 3.000 individuos, con más de 15.000 pacientes en España. La pérdida progresiva de la visión se produce habitualmente por una disfunción de los fotorreceptores y/o del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y/o de la coriocapilar (CC). La clasificación clínica de estas patologías se basa en el tipo de células afectadas de forma primordial, ya sean los conos (visión en detalle y percepción de colores), bastones (visión nocturna y periférica) o ambos.

Las manifestaciones clínicas de cada forma de DHR son particulares, aunque existe cierto solapamiento entre ellas. Genéticamente son enfermedades muy heterogéneas con distintos patrones de herencia (autosómico recesivo (AR), autosómico dominante (AD), ligado al cromosoma X (LXR), mitocondriales e incluso se han propuesto algunas formas digénicas con un amplio espectro mutacional.

Las DHR son enfermedades de progresión gradual que, a diferencia de otras alteraciones de la retina más prevalentes, se diagnostican habitualmente durante la edad pediátrica, la adolescencia o en adultos jóvenes. Debido a la posibilidad de transmisión a la descendencia, así como a la aparición de nuevas estrategias terapéuticas que podrían mitigar el desarrollo de complicaciones y mejorar el pronóstico, el diagnóstico precoz en personas con DHR resulta fundamental.

Los signos y síntomas clave en la detección de las DHR con afectación preferencial de los bastones en adolescentes y adultos son la ceguera nocturna y la reducción concéntrica del campo visual (CV), que pueden manifestarse a través de problemas en la deambulación(1). También pueden sugerir DHR una pérdida de AV no corregible, alteración en la percepción de los colores y fotofobia. Ante un paciente con problemas en la adaptación a la oscuridad o ceguera nocturna junto con deslumbramientos, se debe considerar una posible DHR.

RETINOSIS PIGMENTARIA

La retinosis pigmentaria (RP), retinitis pigmentosa o distrofia retiniana pigmentaria es una degeneración retiniana difusa hereditaria que afecta principalmente a los bastones, con degeneración más tardía de los conos (distrofia de bastones-conos). Es la distrofia hereditaria del fondo del ojo (FO) más frecuente, con una prevalencia de 1:5.000, y es una de las principales causas de pérdida de visión en todos los grupos etarios(2). La edad de comienzo, la velocidad de progresión, la pérdida de visión final y los hallazgos oculares asociados suelen guardar relación con el modo de herencia; la RP puede

presentarse de modo esporádico (RP simple) o heredarse con un patrón AD,AR o LXR. Muchos casos se deben a una variante mutación del gen de la rodopsina.

La forma LXR es la menos frecuente, pero la más grave, y puede causar ceguera completa hacia la tercera o cuarta décadas, generalmente debido a disfunción de una proteína específica. La enfermedad AR también puede ser grave, y al igual que la LXR a menudo se debe a pérdida de alguna función concreta. Los casos esporádicos pueden tener un pronóstico más favorable, con conservación de la visión central hasta la sexta década o más tarde. La forma AD generalmente tiene el mejor pronóstico. En el 20-30% de los casos existe una enfermedad general asociada (RP sindrómica), las más frecuente de ellas es el Síndrome de Usher, en el que además de la RP, existe hipoacusia neurosensorial congénita. Estas enfermedades suelen ser AR o de herencia mitocondrial.

La RP, como hemos comentado, es la distrofia más frecuente y se trata de una enfermedad con afectación primaria de los bastones y posteriormente de los conos, originando una pérdida de la visión periférica con mantenimiento de la visión central hasta etapas avanzadas. A nivel campimétrico esta pérdida de la visión periférica origina un campo visual en visión de túnel. Esta pérdida campimétrica origina problemas para la deambulación y de la visión nocturna.

La pérdida progresiva de los bastones, mucho más numerosos que los conos, disminuye las necesidades vasculares de la retina, ocasionando una disminución progresiva de los vasos retinianos y coroideos y modificaciones en la microvascularización. El ambiente rico en oxígeno ocasiona por sí mismo un daño en los fotorreceptores, siendo esta pérdida vascular un mecanismo de protección frente a la hiperoxia(3). A nivel funduscópico vemos una pérdida del calibre vascular arteriolar secundario a esta disminución de las necesidades vasculares de la retina(4). Con la evolución de la enfermedad existe un remodelado completo de la retina observándose, junto a la pérdida celular, cómo los capilares disminuyen en su número y además atraviesan la retina acompañados de células de EPR, originando la aparición de estas espículas pigmentadas que vemos a nivel del fondo de ojo.

DIAGNÓSTICO

La tríada clásica de signos clínicos incluye pigmentación retiniana en espículas óseas, adelgazamiento arteriolar y palidez cérea de la papila óptica (*Figura 1*). A menudo debuta con ceguera nocturna y dificultad para adaptarse a la oscuridad. La pérdida de visión central suele ser tardía, aunque también puede aparecer precozmente, a veces por complicaciones, como cataratas subcapsulares posteriores. No son raras las fopsias (visión de destellos de luz). Puede haber antecedentes familiares de RP, y debe realizarse un árbol genealógico prestando especial interés en la existencia de consanguinidad para conocer el patrón de herencia de la enfermedad. El diagnóstico debe confirmarse mediante análisis genético, el cual puede identificar la mutación responsable en un individuo

concreto y facilitar el consejo genético, incluyendo el riesgo de transmisión a la descendencia. (1)

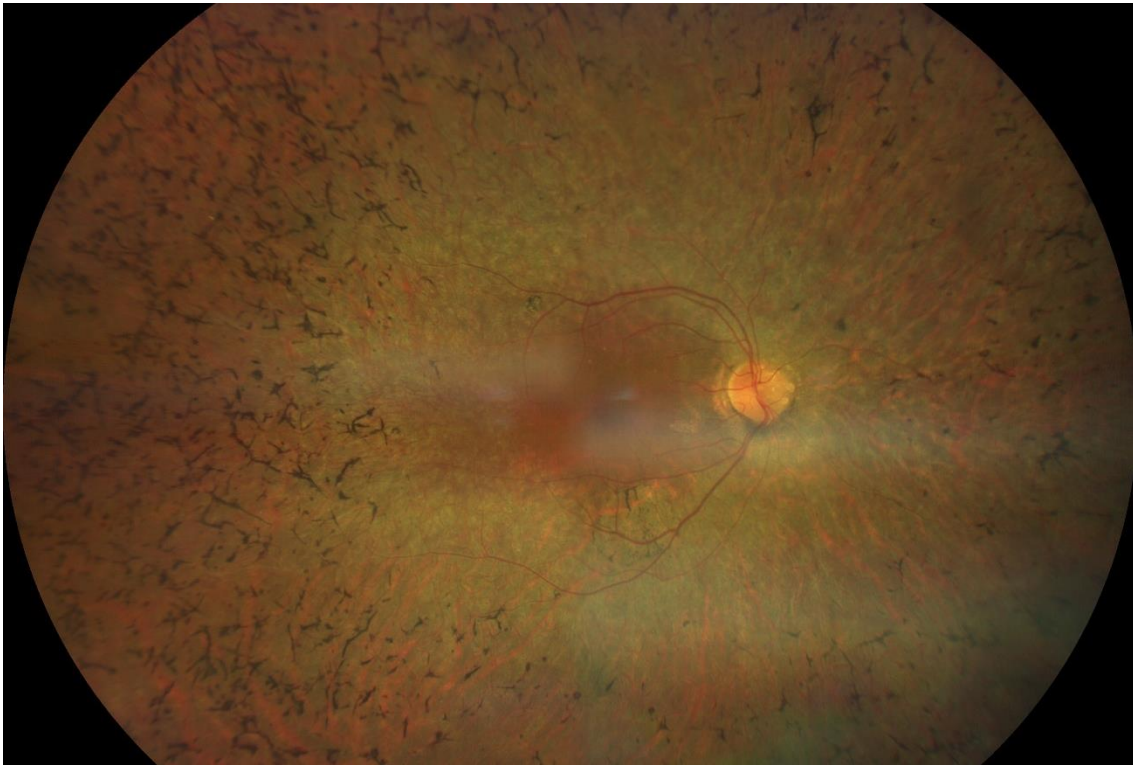


Figura 1. Retinografía de campo amplio (Clarus®, Carl Zeiss Meditec) de paciente con RP. Nótese la palidez papilar, las espículas pigmentadas periféricas y el estrechamiento arteriolar.

Existen numerosas pruebas complementarias que pueden ayudar tanto en el diagnóstico como en el pronóstico y seguimiento de los pacientes con RP. Por ejemplo, la electroretinografía (ERG), la cual permite objetivar la disfunción de bastones y conos, la perimetría que muestra los escotomas semiperiféricos o la microperimetría para valorar la visión central. La introducción de la tomografía de coherencia óptica (OCT) ha permitido valorar los cambios a nivel de las distintas capas de la retina, y la pérdida progresiva de las células de la retina externa. Sin embargo, la angiografía mediante OCT (OCTA) no se ha incluido en el arsenal diagnóstico y de seguimiento habitual de la RP. Existen pocos trabajos publicados que relacionen OCTA con RP, y son relativamente recientes, como el publicado en 2020 por Falfoul y cols. (5)(6)(7)

El desarrollo de nuevas pruebas de imagen ha permitido una monitorización más precisa de la progresión de la enfermedad. La OCT es útil para medir los fotorreceptores viables que quedan en la mácula, permitiendo así una mayor sensibilidad en el seguimiento de estos pacientes. La identificación de los segmentos internos de los fotorreceptores en la OCT aparece como la segunda línea de hiperrefringencia a nivel de las capas de la retina externa, y corresponde a los elipsoides de los conos, llenos de mitocondrias para proporcionar energía a la célula (*Figura 2*). La pérdida de dicha capa de elipsoides es un marcador de progresión de la RP, ya que refleja este déficit en la función de los conos secundario a la alteración de los bastones. (8)

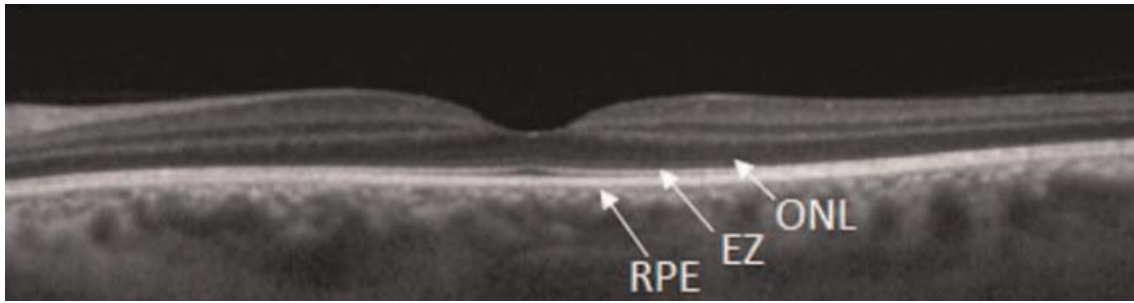


Figura 2. OCT macular normal donde se muestran el epitelio pigmentario de la retina (RPE: retinal pigment epithelium), zona elipsoide (EZ: ellipsoid zone) y capa nuclear externa (ONL: outer nuclear layer). Tomada de Fahim et al (8).

VASCULARIZACIÓN DE LA RETINA

La **arteria central de la retina**, rama terminal de la arteria oftálmica, entra en el nervio óptico aproximadamente 1 cm por detrás del globo ocular y se bifurca en diferentes plexos capilares que se encargan de la irrigación de los dos tercios internos de la retina. El tercio externo está vascularizado a partir de la capa coroidea capilar, la coriocapilar, procedente de las arterias ciliares posteriores cortas. El plexo capilar interno o superficial se localiza en la capa de células ganglionares (CCG), mientras que el plexo capilar externo o profundo se sitúa a nivel de la capa nuclear interna (CNI) y plexiforme externa (CPE). Los plexos capilares desaparecen a nivel de la periferia de la retina y en la zona central. Existen zonas sin capilares alrededor de las arteriolas, como ocurre en la fovea (zona avascular foveal; ZAF); la fovea se nutre de la circulación coroidea. (1)

OCT Y OCTA

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de diagnóstico por imagen no invasiva y de alta resolución que obtiene imágenes de la retina y el nervio óptico que recrean la morfología tisular, semejantes a un corte histológico de la retina in vivo y en tiempo real, así como la cuantificación de forma exacta de los espesores de la retina, la mácula y la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) de manera inocua para el paciente (9). La OCT permite también la valoración de las estructuras del polo anterior ocular.

Actualmente, los nuevos sistemas *Swept Source OCT* (SS-OCT o de barrido), utilizan fuentes de luz de mayor longitud de onda (1050 nm) que consiguen superar la gran reflectividad del EPR y la vascularización coroidea, optimizando la penetración tisular, que se detecta mediante un fotómetro (10). Uno de estos dispositivos es el *Deep Range Imaging* (DRI) Triton, SS-OCT (Topcon Eye Care Company, Tokio, Japón) (Figura 3), que adquiere imágenes a una velocidad de 100.000 cortes por segundo, aproximadamente el doble que los sistemas de OCT de dominio espectral (SD-OCT), con una resolución axial y transversal de 8 y 20 μm respectivamente, logrando una mayor resolución y gran penetración tisular, que le permite visualizar de forma clara y fácil, en un mismo corte, desde la superficie vítrea (cuya consistencia fluida motiva interferencias en otros sistemas de OCT) hasta las capas más profundas de la retina, la coroides y la

esclerótica. Además, posee un sistema de medida automática del grosor de las diferentes capas, obteniendo mapas de espesor retiniano y coroideo (11).

La morfología de las capas retinianas mostradas en la OCT representa las propiedades ópticas de los tejidos. Los datos analizados son comparados con datos pertenecientes a una base de datos normalizada, y se representan según un código cromático.

Así, las imágenes se presentan en escala pseudocromática o de tonos grises, donde el espectro blanco-rojo señala una alta reflectividad, mientras el azul-negro corresponde a una baja reflectividad. Las capas retinianas donde hay estructuras paralelas como la CFNR o donde hay mitocondrias o las capas plexiformes o membranas limitantes, aparecen como estructuras hiperreflectivas. Las capas nucleares, en cambio, presentan una menor reflectividad (*Figura 4*). Dentro de los hallazgos patológicos, presentan una reflectividad alta, un bloqueo parcial o total al paso de luz (sangre, lípidos, fibrosis, infiltrados, pigmento) y una reflectividad baja poca o nula resistencia de los tejidos al paso de la luz (edema, acúmulo de fluidos, cavidades) (12)



Figura 3: Dispositivo DRI-Triton Swept Source OCT (Eye Care, TOPCON). Tomada de: DRI-Triton OCT Handbook – segunda edición.

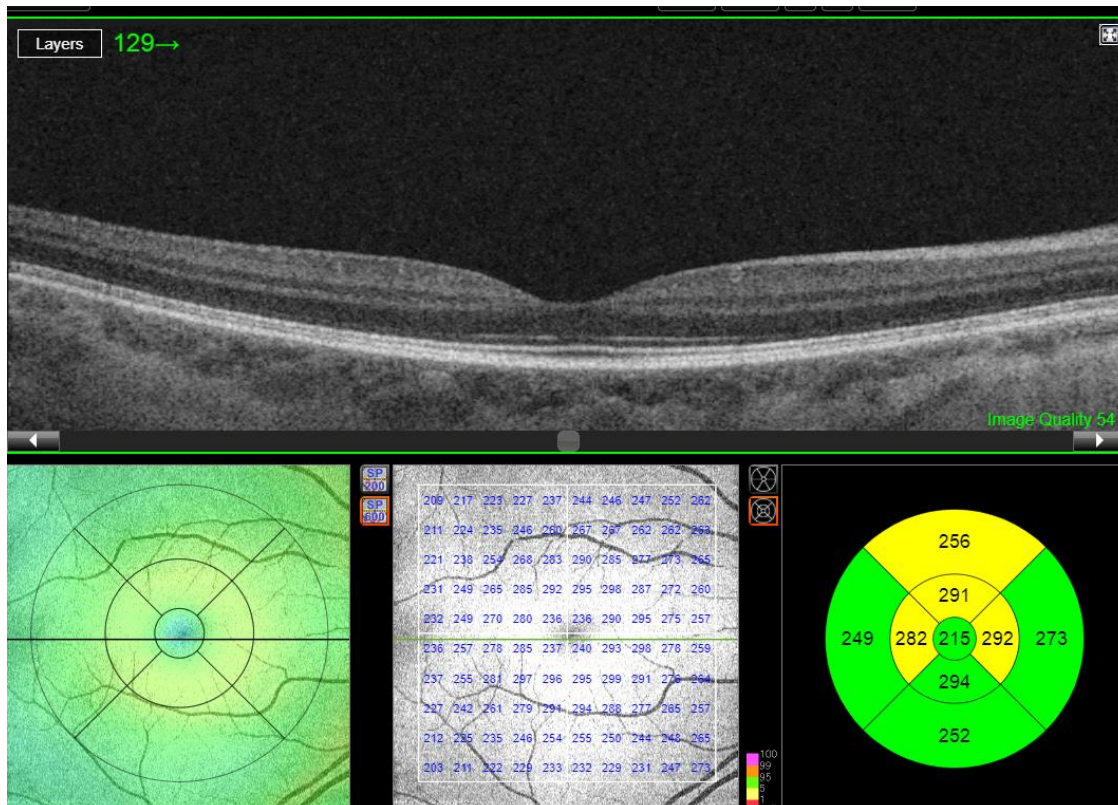


Figura 4. Imagen de corte macular obtenido con DRI-Triton SS-OCT de un ojo normal. En la parte superior se muestra un perfil tomográfico y en la parte inferior la rejilla macular del ETDRS en mapa de colores; en la figura del medio los espesores maculares punto a punto y en la figura inferior izquierda los espesores de la rejilla del ETDRS con un anillo central de 1 mm, interno de 3 mm y externo de 6 mm.

El sistema de DRI-Triton SS-OCT lleva integrado el Topcon Advanced Boundary Software®, que realiza un estudio de segmentación, siendo capaz de determinar la distancia entre las líneas que definen los límites de la retina y el plexo coroideo, y de definir siete líneas en el espesor de la retina, utilizando las diferentes refringencias (Figura 5):

1. ILM: Membrana limitante interna (del inglés inner limiting membrane).
2. RNFL/GCL: Límite entre la capa de células ganglionares y de CFNR (del inglés retinal nerve fiber layer y ganglion cell layer)
3. IPL/INL: Límite entre la capa plexiforme interna y la capa nuclear interna (del inglés inner plexiform layer e inner nuclear layer).
4. IS/OS: Límite entre los segmentos internos y externos de los fotorreceptores (del inglés inner segment y outer segment).
5. RPE: Límite del EPR (del inglés retinal pigment epithelium).
6. BM: Membrana de Bruch (del inglés Bruch membrane).
7. Límite externo de la coroides.

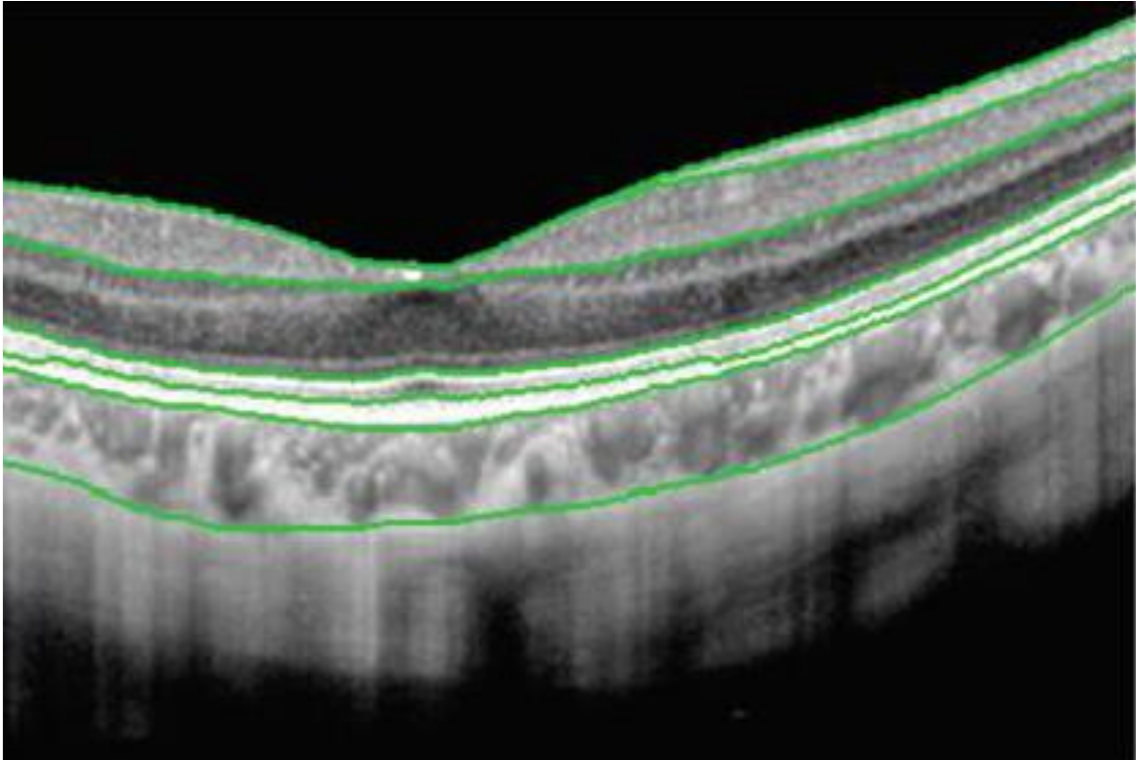


Figura 5: Imagen que muestra la segmentación de las capas de la retina por OCT, apreciándose las siete líneas de la retina tomada con el DRI-Triton SS-OCT y segmentada con el Topcon Advanced Boundary Software®.

A partir de las siete líneas definidas, el software delimita las capas de las cuales extrae el espesor, tanto para la rejilla del área macular como para los sectores del área peripapilar (Figura 4) (11)

1. Espesor de la retina: desde ILM hasta el límite entre el epitelio pigmentario y la capa de fotorreceptores (límite OS/RPE).
2. Espesor de la CFNR: desde la ILM hasta el límite interno de la capa de células ganglionares (línea RNFL/GCL).
3. Espesor GCL+: Desde el límite interno de la capa de células ganglionares (línea RNFL/GCL) hasta el límite externo de la IPL (la línea IPL/INL). Por lo tanto, esta capa abarca tanto la CCG como la IPL.
4. Espesor GCL++: Desde la ILM hasta la línea IPL/INL, englobando así tanto la CFNR como la CCG.

Los sistemas OCT han ido evolucionando hasta desarrollarse softwares capaces de evaluar la vascularización retiniana; es lo que se conoce como angiografía mediante tomografía de coherencia óptica (OCTA).

La OCTA proporciona un mapa tridimensional de la microvascularización retiniana y coroidea. Realiza escáneres B repetidos de un área retiniana determinada y analiza los cambios producidos entre ellos, detectando el movimiento de los glóbulos rojos y del flujo sanguíneo. Se genera una imagen con apariencia de angiograma, de manera no invasiva y sin necesidad de utilizar contraste como lo hace la angiografía fluoresceínica (AGF), utilizando sólo las señales generadas de forma intrínseca por el tejido; se evitan así los efectos secundarios derivados de la inyección del contraste. Permite evaluar el flujo vascular de la retina y coroides de forma estratificada, apreciando incluso

alteraciones clínicamente indetectables. La OCTA ofrece ventajas frente a la AGF, que solamente permite visualizar el PCS, mientras que la OCTA permite visualizar el plexo capilar superficial (PCS) y el plexo capilar profundo (PCP), la retina externa avascular y la capa coriocapilar (CC). Como principal inconveniente de la OCTA, cabe destacar la presencia de artefactos habituales, los cuales son decisivos a la hora de realizar una correcta interpretación de la prueba. La presencia de dichos artefactos depende de diferentes factores, como movimientos oculares durante la obtención de la imagen, defectos de fijación o patologías oculares que dificulten la fijación de la mirada, entre otros. Para evitar los artefactos, el DRI-Triton OCT incorpora el sistema TruTrack, que mantiene la adquisición de la imagen en el mismo lugar.

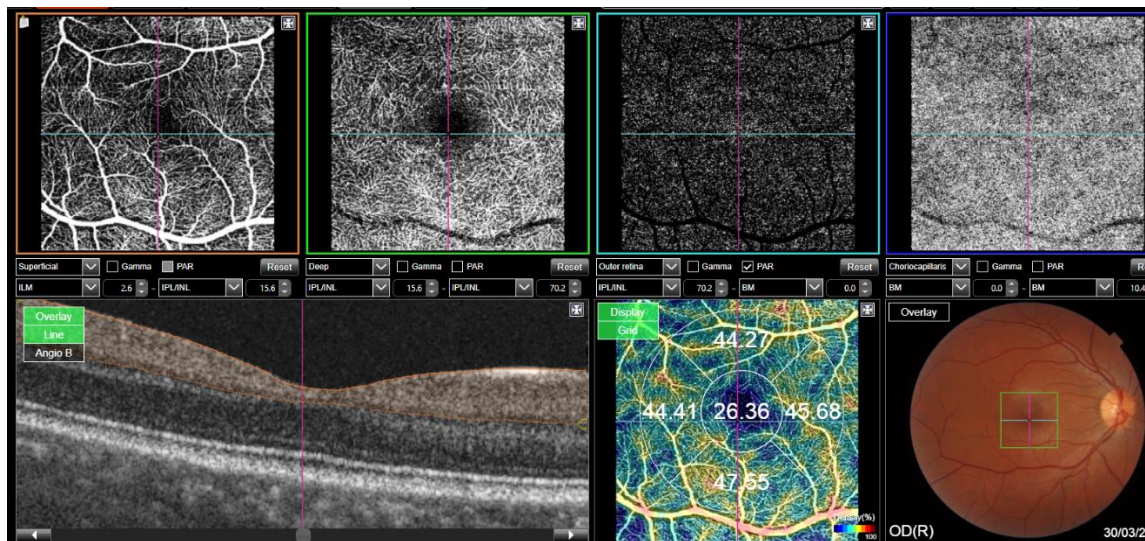


Figura 6. Imagen de OCTA de campo de 3x3 mm obtenida con el DRI-Triton SS-OCT. En la hilera superior se muestra el plexo capilar superficial, plexo capilar profundo, corte a nivel del EPR y la coriocapilar. En la hilera inferior observamos el escáner B de la OCT, el mapa de densidad vascular a nivel del plexo capilar superficial en cada una de las áreas de la rejilla de 3x3 y la retinografía del fondo de ojo con el área evaluada dentro de un cuadrado azul.

En este trabajo se pretenden estudiar los hallazgos en la microvascularización retiniana y coroidea en la RP utilizando OCTA, con el fin de objetivar cambios microvasculares a diferentes niveles de la retina de pacientes que padecen esta patología, y compararlos con los flujos retinianos de un grupo de controles sanos.

MANEJO DE LA RETINOSIS PIGMENTARIA

Las opciones terapéuticas para el tratamiento de la RP son limitadas, aunque se está asistiendo al desarrollo creciente de nuevas terapias avanzadas que ya han resultado en la aprobación de un primer tratamiento para un tipo específico de DHR asociado a mutación bialélica del gen *RPE65* (13)(14). La heterogeneidad genética y fenotípica de este conjunto de enfermedades suponen una dificultad añadida en el desarrollo y reproducibilidad de los ensayos clínicos, proporcionando resultados muy dispares para una misma molécula en función de la cohorte de estudio.

En cuanto al tratamiento farmacológico, la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de los fármacos disponibles para el tratamiento de la RP es limitada. Una de las estrategias terapéuticas para las DHR consiste en la neuroprotección. Este tipo de terapias no están dirigidas a tratar la enfermedad de base, sino a promover un entorno protector para la supervivencia de los fotorreceptores mediante la administración de factores neurotróficos como el factor de viabilidad de los conos derivado de los bastones (RdCVF), factores antiapoptóticos y/o antiinflamatorios o antioxidantes. (15)

La deficiencia de vitamina A compromete la síntesis de rodopsina, por lo que se ha extendido la suplementación con esta vitamina a los pacientes con RP con el fin de enlentecer la progresión de la enfermedad(16). No obstante, en pacientes con mutaciones en *ABCA4* se desaconseja la suplementación de vitamina A ya que es retinotóxica.

TERAPIA GÉNICA

La retina constituye un tejido idóneo como diana para la modificación genética debido a su accesibilidad, visibilidad y características inmunológicas. En la actualidad únicamente se dispone de una terapia génica aprobada para el tratamiento de adultos y niños con pérdida de visión debido a una DHR asociada a la mutación *RPE65* bialélica confirmada y que tienen suficientes células retinianas viables: Voretigene neparvovec (Luxturna®) (13)

SEGUIMIENTO

El seguimiento de los pacientes requiere un abordaje integral individualizado que permita dar respuesta a los síntomas oculares y sistémicos que pueden aparecer. El seguimiento incluye la realización de exploraciones como la valoración de la AV y el FO de forma periódica según la evolución. Adicionalmente, debido al impacto de estas alteraciones en la vida de los pacientes, es importante que desde las Unidades especializadas en DHR y las Unidades de Enfermedades Raras se pueda ofrecer un acompañamiento adecuado, dotando a los pacientes de conocimientos y habilidades que les permitan mejorar el control de su problema de salud, así como referirlos a las entidades y asociaciones de referencia visual del ámbito local para acceder a los recursos disponibles.

La periodicidad del seguimiento de las personas con RP en el servicio de oftalmología debe establecerse individualmente, teniendo en cuenta las características y el curso natural de la enfermedad. La detección precoz de cualquier indicio de progresión o empeoramiento de la condición visual es de vital importancia para poder identificar posibles complicaciones tratables como son las cataratas y el edema macular asociado a la edad, entre otras. Por ello, se debe informar a los pacientes de la importancia de contactar con el oftalmólogo ante cualquier cambio en su situación clínica oftalmológica durante el intervalo entre las consultas.

3. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La RP es la distrofia hereditaria del FO más frecuente, con una prevalencia de 1:5.000, y es una de las principales causas de pérdida de visión en todos los grupos etarios(2). A día de hoy, no existe un tratamiento efectivo para esta patología tan invalidante. No obstante, el panorama está cambiando notablemente a diferentes niveles: avances en pruebas diagnósticas de imagen, secuenciación de DNA, terapia génica, etc. (8)

En cuanto a las pruebas de imagen, la introducción de la OCTA es relativamente reciente y se ha publicado poca bibliografía con respecto a su uso en el seguimiento de los pacientes con RP. Existen pocos datos que estudien la alteración de los flujos capilares en las diferentes capas de la retina. En el presente trabajo se pretende profundizar en este sentido, con el fin de establecer diferentes grados de afectación microvascular retiniana y coroidea en estos pacientes, y con ello poder predecir qué pacientes evolucionaran de forma más rápida en cuanto a pérdida de agudeza visual.

4. HIPÓTESIS

Los pacientes afectos de RP, conforme progresa su enfermedad, presentan disminución de los flujos de microvascularización en los plexos capilares retinianos y en la coriocapilar que pueden ser estudiados mediante la OCTA. La valoración de la pérdida vascular a nivel tanto retiniano como coroideo en estos enfermos puede valorarse como un biomarcador de progresión de la enfermedad.

5. OBJETIVOS

PRIMARIO: comparar la densidad vascular a nivel de los plexos capilar superficial y profundo retinianos y de la coriocapilar mediante la OCTA en pacientes con retinosis pigmentaria con un grupo de sujetos sanos.

SECUNDARIOS:

- Valorar el estado de la ZAF, y los valores de sus diámetros horizontales y verticales, a nivel de los plexos vasculares retinianos superficiales y profundos, en sujetos afectados de RP comparados con controles sanos
- Establecer una correlación entre distintos parámetros estudiados en el grupo de RP como la edad, AV y los cambios en la ZAF y los flujos de los plexos capilares superficial y profundo de la retina y la coriocapilar.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

- Muestra y diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional de casos y controles retrospectivo, con una serie de 158 ojos, de los cuales 62 correspondían a pacientes con RP y 96 a sujetos sanos sin historia previa de enfermedades oculares.

Los pacientes incluidos en el estudio se reclutaron dentro de la práctica clínica habitual y pertenecían a la población real afectada de RP de nuestra área de salud. Se propuso la participación voluntaria en el estudio a pacientes afectados de RP en seguimiento por su patología en las Consultas Externas o en los Centros Médicos de Especialidades de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, habiendo sido diagnosticados mediante un estudio del fondo de ojo por los facultativos del servicio, y la posterior confirmación diagnóstica mediante test genético.

Así mismo, se incluyeron en el estudio voluntarios sanos, procedentes de personal trabajador del hospital, familiares y otros conocidos del personal investigador.

El trabajo se realizó previo a la obtención de consentimiento informado y de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki, y tras haber recibido el visto bueno del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) con número de expediente PI21/255 (ver Anexo 1).

El estudio fue realizado plenamente en el servicio de oftalmología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza desde noviembre de 2020 hasta junio de 2021.

- Protocolo de estudio

A todos los participantes en el estudio se les realizó una anamnesis completa en la que se evaluaron aspectos relacionados con la enfermedad del paciente, interrogando también sobre antecedentes familiares de RP. Posteriormente se les realizó una evaluación oftalmológica completa que incluía exploración de la Agudeza Visual (AV) mejor corregida (MAVC) medida en escala de Snellen. Se realizó una biomicroscopia de polo anterior, toma de presión intraocular con tonómetro de aplanamiento de Goldmann, exploración de fondo de ojo con oftalmoscopio binocular y retinógrafo de campo amplio Clarus (Carl Zeiss Meditec, Irvine, EEUU). Se realizó SD-OCT, y autofluorescencia con Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania).

En la misma visita los sujetos fueron sometidos a una OCTA de campo de 3x3mm mediante el aparato DRI-Triton SS-OCT (Topcon Eye Care Company, Tokio, Japón), evaluándose los flujos capilares de las 3 siguientes capas de la retina: PCS, PCP y CC, a nivel de todos los cuadrantes del anillo parafoveal de

3 mm (central, superior, temporal, nasal, inferior). También se calcularon los datos del área de la ZAF y los diámetros horizontal y vertical de la misma en los plexos PCS y PCP. (Figura 7).

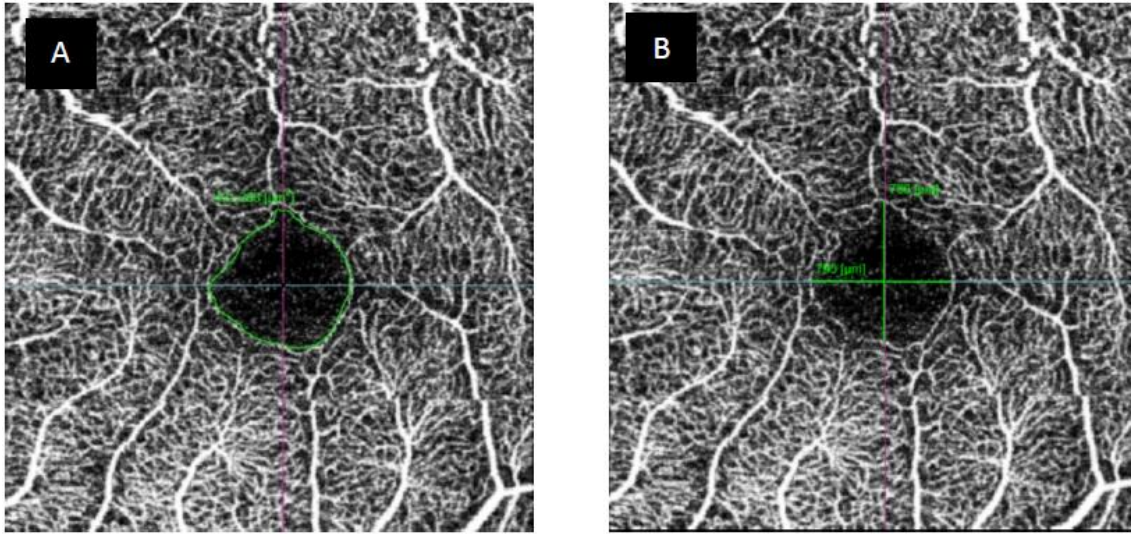


Figura 7 A y B. Área y diámetros horizontal y vertical de la zona avascular foveal delimitada por el plexo capilar superficial calculados manualmente. El área queda expresada en μm^2 y los diámetros en μm .

Una vez recogidos los datos, los resultados fueron exportados y transformados para ser incluidos en una base de datos Excel.

Todas las variables fueron evaluadas dentro de la misma visita, y el explorador fue siempre la misma persona.

- Variables

- Variables epidemiológicas

- ID paciente (campo de identificación del paciente, autonumérico)
- Sexo: hombre, mujer
- Edad
- Ojo: derecho, izquierdo

- Variables oculares

- MAVC tomada en escala de Snellen. Para el estudio estadístico la AV se convirtió a escala LogMAR.
- Flujos en PCS (central, superior, temporal, nasal, inferior) medidos como % de píxeles con señal positiva respecto al total de píxeles del área de interés
- Área de la zona avascular foveal superficial en μm^2
- Diámetros en zona avascular foveal superficial (horizontal, vertical) en μm
- Flujos en PCP (central, superior, temporal, nasal, inferior)
- Área en zona avascular foveal profunda

- Diámetros en zona avascular foveal profunda (horizontal, vertical)
- Flujos en CC (central, superior, temporal, nasal, inferior)

- Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

Se incluyeron pacientes con RP y sujetos sanos, todos ellos previa lectura y forma de consentimiento informado.

En cuanto a los criterios de exclusión, se excluyeron aquellos pacientes que presentaron ambliopía, antecedentes de patología retiniana que pudiera comprometer la MAVC y los flujos capilares de la retina, y aquellos a los que no se les podía realizar la OCTA por difícil colaboración durante el desarrollo de la prueba.

- Aspectos éticos

Todos los pacientes incluidos dieron su aprobación tras firmar un consentimiento informado, donde se les explico en qué consistía el estudio en el que participaban, el cual no alteraba la práctica clínica habitual.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza y por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.

Este proyecto de investigación respeta los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y cumple la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica y la protección de datos de carácter personal: Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos de Carácter Personal, Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y Ley 14/2007 de investigación biomédica. Todos los datos personales fueron codificados numéricamente, sin incluir datos identificativos, siendo el investigador principal el único con acceso a la identidad del paciente, y siendo todos los participantes informados adecuadamente de los datos que se van a recoger, los fines para los que se van a utilizar los datos, las personas que van a tener acceso a ellos, las medidas de seguridad que se van a adoptar y los derechos de acceso, modificación, oposición, cancelación, portabilidad y limitación.

No se realizaron pruebas invasivas o con posibles consecuencias negativas en el paciente, minimizándose al máximo los daños previstos, sin ser precisa la realización de una póliza de seguros.

Por otra parte, no se ha recibido ninguna dotación económica procedente de entidades públicas o privadas, ni los sujetos a estudio fueron recompensados económicamente por el hecho de participar en este proyecto ya que no tiene fines lucrativos.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para este estudio, inicialmente todas las variables fueron recogidas en bases de datos del programa Excel 2016 y posteriormente la información se importó al programa informático Statistical Package for the Social Sciences (SPSS versión 20, SPSS Inc., IBM, Nueva York EEUU) para la realización del análisis estadístico.

En los resultados, los datos se expresan en forma de media y desviación estándar para las variables cuantitativas, y en número de casos y porcentajes para las variables cualitativas.

Previo al estudio de las variables cuantitativas, se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov, comprobando que las variables a estudio no presentaban una distribución de valores ajustada a la normalidad, por lo que se usaron test no paramétricos para el análisis de las mismas, el análisis de la U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Primero se realizó un análisis descriptivo de la muestra conforme a variables demográficas y características clínicas. Posteriormente se analizaron las diferencias entre el grupo RP y el grupo control en cuanto al resultado de las pruebas funcionales y estructurales oftalmológicas del protocolo exploratorio.

Para la correlación de los resultados anatómicos y funcionales, se realizó un análisis bivalente mediante el test de correlación de Spearman.

Para todos los análisis, se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

8. RESULTADOS

Características epidemiológicas y descriptivas:

Analizamos un total de 158 ojos, 62 de pacientes con RP y 96 de controles sanos, que se clasificaron en grupo RP y grupo control, respectivamente. Tras analizar las imágenes de la OCTA, se excluyeron los ojos de 10 pacientes con RP dada la mala calidad secundaria a las pérdidas de fijación de la mirada. La muestra final estudiada comprendía un total de 138 ojos, 42 correspondientes a pacientes con RP y 96 a ojos de controles. Del grupo control, el 52,1% fueron ojos derechos ($n=50$) frente al 47,9% que fueron ojos izquierdos ($n=46$), mientras que en el grupo RP el 50% ($n=21$) fueron ojos derechos y el 50% ($n=21$) fueron ojos izquierdos.

La media de edad en el grupo control fue de $46,44 \pm 15,81$ años (rango 26-77), y la media de edad en el grupo de pacientes RP fue de $47,67 \pm 18,08$ años (rango

19-80), no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p= 0,11$) (Tabla 1).

Estudiamos las AV valorada en LogMAR entre ambos grupos, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p<0,001$).

En cuanto a la distribución por sexos (Figura 8), el 46,9% de los sujetos del grupo control y el 57,1% en el grupo de pacientes RP fueron mujeres, en concreto 45 y 24 respectivamente. La población masculina fue del 53,1% en el grupo control y el 42,9% en el grupo de RP, siendo 51 y 18 respectivamente.

	GRUPO CONTROL		GRUPO RP		P
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	
EDAD (años)	46,44	15,81	47,67	18,08	0,11
AV (LogMAR)	0,009	0,035	1,069	1,121	<0,0001

Tabla 1. Media y desviación estándar de las variables edad y AV (escala LogMAR) en ambos grupos de estudio. P calculadas con la T de Student. Abreviaturas: RP: retinosis pigmentaria.

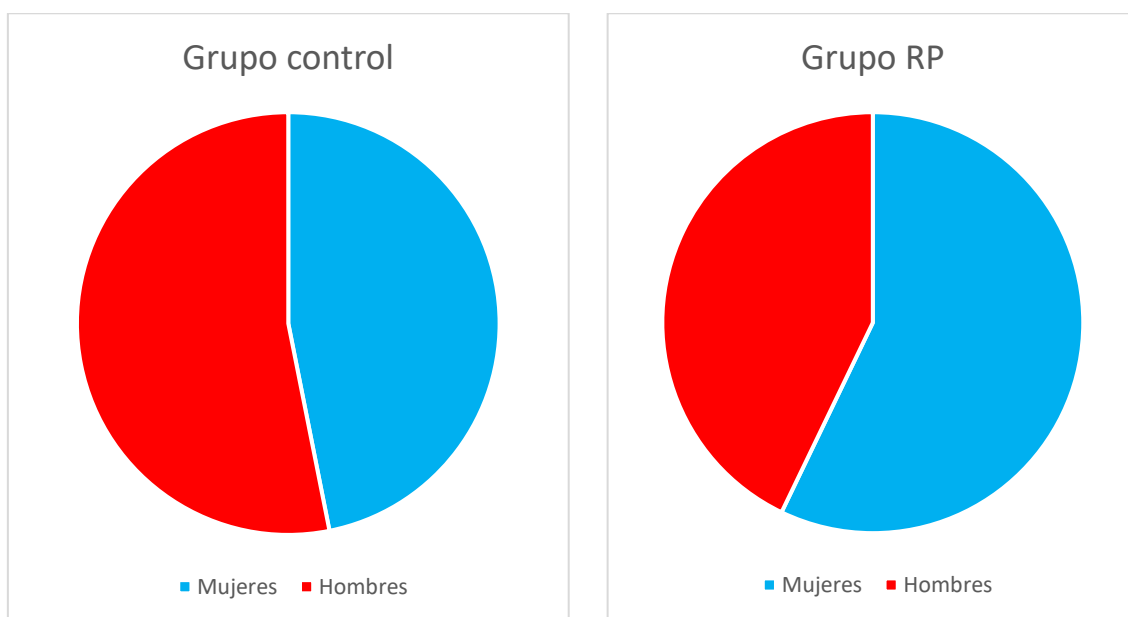


Figura 8. Distribución por sexos en el grupo control (izquierda) y de RP (derecha).

Estudio de flujos capilares en OCTA: análisis comparativo entre grupo control y grupo RP.

Tras estudiar la normalidad de las variables y al comprobar que los flujos no seguían una distribución normal, se empleó el test de la U de Mann-Whitney.

Plexo capilar superficial de la retina:

Se compararon las medias de la densidad vascular en PCS en los distintos cuadrantes (central, superior, temporal, nasal e inferior) entre aquellos ojos con individuos afectados de RP (n=42) y ojos sanos, (n=96). En el caso de los valores obtenidos en el PCS en las áreas central, superior e inferior vimos diferencias estadísticamente significativas (<0,05); no ocurrió lo mismo en el sector temporal y nasal (*Tabla 2*).

Se encontraron diferencias en el área de la ZAF entre individuos con RP y los controles, pero no en los diámetros de la misma.

	GRUPO CONTROL	GRUPO RP	P
PCS C	60,28	90,58	<0,0001
PCS S	78,02	50,02	<0,0001
PCS T	71,83	64,17	0,300
PCS N	71,06	65,93	0,488
PCS I	75,17	56,55	0,012
ZAF área	60,59	86,23	0,001
ZAF Ø horizontal	71,30	59,88	0,124
ZAF Ø vertical	67,89	68,27	0,959

Tabla 2. Comparación de los diferentes parámetros del PCS entre el grupo de casos y el de controles. Abreviaturas: RP: retinosis pigmentaria; PCS: plexo capilar superficial; C: central; S: superior; T: temporal; N: nasal; I: inferior; ZAF: zona avascular foveal; Ø: diámetro. Los valores de flujo aparecen como % de píxeles con señal positiva respecto a la totalidad; el diámetro de la ZAF en μm^2 y los diámetros en μm . En rojo se muestran los valores de p que alcanzaron significación estadística.

Plexo capilar profundo de la retina:

Vemos que el valor de la significación estadística en el PCP central, superior, nasal e inferior fue <0,05, por lo que podemos rechazar la hipótesis nula y decir que tenemos evidencia estadística suficiente para afirmar que la densidad vascular medida mediante OCTA en estos plexos fue diferente entre los individuos que presentan RP y los sujetos sanos (*Tabla 3*).

En la PCP no se encontraron diferencias en la ZAF entre individuos con RP y los controles.

	GRUPO CONTROL	GRUPO RP	P
PCP C	61,84	87	0,001
PCP S	74,34	58,44	0,032
PCP T	71,98	68,83	0,271
PCP N	80,16	45,14	<0,0001
PCP I	77,17	51,96	0,001
ZAF área	62,19	83,65	0,004
ZAF Ø horizontal	71,59	61,08	0,156
ZAF Ø vertical	64,98	76,94	0,107

Tabla 3. Comparación de los diferentes parámetros del PCP entre el grupo de casos y el de controles. Abreviaturas: RP: retinosis pigmentaria; PCP: plexo capilar profundo; C: central; S: superior; T: temporal; N: nasal; I: inferior; ZAF: zona avascular foveal; Ø: diámetro. Los valores de flujo aparecen como % de píxeles con señal positiva respecto a la totalidad; el diámetro de la ZAF en μm^2 y los diámetros en μm . En rojo se muestran los valores de p que alcanzaron significación estadística.

Capa coriocalilar:

A nivel de la CC, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la densidad vascular central, nasal e inferior.

	GRUPO CONTROL	GRUPO RP	P
CC C	75,81	55,07	0,005
CC S	69,27	70,02	0,919
CC T	70,95	66,18	0,519
CC N	74,55	57,96	0,025
CC I	63,54	83,12	0,008

Tabla 4. Comparación de los diferentes parámetros del CC entre el grupo de casos y el de controles. Abreviaturas: RP: retinosis pigmentaria; CC: capa coriocalilar; C: central; S: superior; T: temporal; N: nasal; I: inferior. Los valores de flujo aparecen como % de píxeles con señal positiva respecto a la totalidad. En rojo se muestran los valores de p que alcanzaron significación estadística.

Correlaciones en el grupo de enfermos con RP:

En el grupo de pacientes con RP, se estudió la correlación entre la edad, la MAVC y los flujos en los distintos plexos, así como el área de la ZAF y sus diámetros. Al tratarse de una muestra no paramétrica, se empleó la Rho de Spearman (Tabla 5) y se encontraron las siguientes diferencias:

- En la variable agudeza visual fueron significativos: PCP C, ZAF área de PCP, ZAF Ø horizontal de PCP, CC S, CC T, CC N Y CC I.
- En la variable edad fueron significativos: ZAF Ø horizontal y vertical de PCS, CC S Y CC N.

PACIENTES CON RP		AV		EDAD	
		Coefficiente correlación	P	Coefficiente correlación	P
PCS	C	0,504	0,001	0,389	0,011
	S	0,051	0,747	-0,076	0,632
	T	-0,134	0,397	-0,229	0,145
	N	0,091	0,568	0,132	0,403
	I	0,115	0,467	-0,130	0,412
	ZAF área	-0,080	0,627	-0,104	0,530
	ZAF Ø horizontal	-0,249	0,126	-0,350	0,029
	ZAF Ø vertical	-0,299	0,065	-0,326	0,043
PCP	C	0,485	0,001	0,230	0,142
	S	0,067	0,672	-0,152	0,337
	T	0,132	0,404	0,226	0,151
	N	0,024	0,882	-0,221	0,160
	I	0,020	0,898	-0,054	0,735
	ZAF área	-0,360	0,023	-0,132	0,417
	ZAF Ø horizontal	-0,449	0,004	-0,304	0,056
	ZAF Ø vertical	-0,298	0,062	-0,310	0,052
CC	C	0,044	0,783	-0,291	0,061
	S	0,464	0,002	0,395	0,010
	T	0,317	0,040	0,258	0,099
	N	0,434	0,004	0,416	0,006
	I	0,341	0,027	0,254	0,105

Tabla 5. Correlación de los diferentes plexos con las variables AV y edad en el grupo de pacientes con RP. Abreviaturas: RP: retinosis pigmentaria; PCS: plexo capilar superficial; PCP: plexo capilar profundo; CC: coriicapilar; C: central; S: superior; T: temporal; N: nasal; I: inferior; ZAF: zona avascular foveal; Ø: diámetro. El flujo queda expresado como % de píxeles con señal positiva respecto al total de píxeles del área de interés, el área de la ZAF en μm^2 y los diámetros (Ø) en μm . En rojo se muestran los valores de p que alcanzaron significación estadística.

En ambos plexos retinianos, tanto PCS como PCP, observamos una correlación positiva entre el flujo y la MAVC valorada en LogMAR. La AV en LogMAR es mayor conforme van disminuyendo los valores, lo que implica que los sujetos con peores AV tenían un menor flujo central. En el resto de las áreas de estos plexos no se encontró una correlación con la AV. Sin embargo, sí la hubo con la mayoría de las áreas de la CC exceptuando la central. Los enfermos con RP presentaron una disminución del flujo vascular a nivel de la CC, manteniendo el flujo dependiente del área central.

En cuanto a la edad encontramos una correlación negativa con los diámetros de la ZAF del PCS, pero no así con su área total. Hubo también una correlación positiva entre la edad y el flujo vascular de dos de las áreas de la CC, la N y la S.

CONTROLES		AV		EDAD	
		Coefficiente correlación	P	Coefficiente correlación	P
PCS	C	0,071	0,492	-0,145	0,158
	S	0,041	0,692	-0,178	0,082
	T	0,079	0,446	-0,145	0,159
	N	-0,177	0,085	-0,120	0,245
	I	0,143	0,163	0,057	0,584
	ZAF área	-0,134	0,193	0,131	0,203
	ZAF Ø horizontal	-0,059	0,565	0,054	0,604
	ZAF Ø vertical	-0,137	0,185	0,007	0,949
PCP	C	0,016	0,876	0,075	0,470
	S	0,144	0,161	0,032	0,759
	T	-0,011	0,913	-0,247*	0,015
	N	-0,084	0,417	-0,333**	0,001
	I	0,068	0,508	-0,302**	0,003
	ZAF área	-0,076	0,460	-0,007	0,946
	ZAF Ø horizontal	-0,108	0,294	0,030	0,772
	ZAF Ø vertical	-0,151	0,142	-0,070	0,499
CC	C	-0,092	0,374	-0,092	0,371
	S	0,243*	0,017	-0,007	0,949
	T	-0,124	0,228	-0,431**	<0,0001
	N	-0,161	0,117	-0,215*	0,036
	I	-0,037	0,718	-0,178	0,083

Tabla 6. Correlación de los diferentes plexos con las variables AV y edad en el grupo de controles. Abreviaturas: PCS: plexo capilar superficial; PCP: plexo capilar profundo; CC: coriocapilar; C: central; S: superior; T: temporal; N: nasal; I: inferior; ZAF: zona avascular foveal; Ø: diámetro. El flujo queda expresado como % de píxeles con señal positiva respecto al total de píxeles del área de interés, el área de la ZAF en μm^2 y los diámetros (Ø) en μm . En rojo se muestran los valores de p que alcanzaron significación estadística.

En el grupo de los sujetos sanos, observamos únicamente correlaciones negativas con la edad y algunas áreas del flujo del PCP (T, N e I) y de la CC (T y N), deduciendo que el flujo a nivel de estas áreas preferentemente en las zonas horizontales del PCP y la CC, es mayor en los sujetos sanos más jóvenes.

9. DISCUSIÓN

CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Tanto el grupo de casos como el grupo de controles son comparables en cuanto a edad y sexo (no se encontraron diferencias estadísticamente significativas), pero la media de sus MAVC fue sustancialmente menor en el grupo de pacientes con RP (LogMAR 1,121 vs 0,035). La MAVC es un criterio fiable y sensible para cuantificar la progresión de la enfermedad (17). Nuestros enfermos presentaban distintos grados de afectación por la enfermedad, ya que no habíamos puesto un criterio de AV. En la muestra incluíamos enfermos con enfermedad avanzada y AV inferiores a 10/200 (LogMAR=3), con lo que era esperable la diferencia entre

las AV de ambos grupos. En la muestra enfermos con AV muy bajas fueron aquellos en los que no se pudo realizar la OCTA por falta de fijación foveal y quedaron excluidos para su valoración al no cumplir este criterio de inclusión.

La aparición de la OCTA ha supuesto un avance en el diagnóstico por imagen de la patología retiniana; la velocidad de adquisición de las imágenes se ha reducido considerablemente, disminuyendo así la tasa de pérdidas de fijación durante la realización de la prueba (12). A pesar de ello, dentro del grupo de casos tuvimos que excluir los pacientes que, debido a su pobre fijación, fueron incapaces de realizar la prueba.

MODIFICACIONES EN LA ZAF

Tal y como se ha descrito en otros estudios publicados previamente (citar 15,25,26,30), en nuestro trabajo el área de la ZAF también ha resultado ser mayor en los pacientes con RP en comparación con los controles. No obstante, únicamente hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en el área de la ZAF del PCS, datos que concuerdan con el estudio de Koyanagi y cols. (18). No hemos encontrado diferencias entre los grupos en los valores de los diámetros de la ZAF en ninguno de los plexos retinianos.

La edad presentó una correlación negativa estadísticamente significativa con los diámetros de la ZAF del PCS, es decir, a mayor edad menor diámetro.

En ambos plexos retinianos, tanto PCS como PCP, observamos una correlación positiva entre el flujo y la MAVC valorada en LogMAR. También encontramos una correlación negativa en la ZAF del PCP y su diámetro horizontal. La AV en LogMAR es mayor conforme va disminuyendo los valores, lo que implica que los sujetos con peores AV tenían un menor flujo central y también tenían aumentada el área de la ZAF y su diámetro horizontal en el PCP. La disminución del flujo central suele ir acompañada de este aumento de la zona no vascularizada y además vemos modificaciones en su circularidad en el PCP en enfermos con RP como pasa en otras patologías como la retinopatía diabética(19).

Estos hallazgos concuerdan con los obtenidos por Campbell(20) y Delaey(21), pero no con los obtenidos por Attaallah(6). Estas diferencias podrían deberse a las distintas medias de edad en ambos autores; en el primer caso la media de edad de los sujetos fue de 40 años (similar a la nuestra), mientras que la media de edad de Attaallah fue sustancialmente menor, alrededor de 26 años. Por tanto, podemos deducir que la fuerza de la correlación entre el área de la ZAF y la AV es más susceptible de manifestarse en etapas más avanzadas de la enfermedad.

Otro factor a tener en cuenta es la morfología fisiológica de la ZAF. En el PCS los capilares de la ZAF se distribuyen de una manera más homogénea que en el PCP, en el cual las terminaciones capilares son lobulares y suelen seguir un patrón más heterogéneo (20), hecho que podría explicar la presencia de cambios significativos en el PCS, pero no en el PCP.

MODIFICACIONES EN EL FLUJO VASCULAR

Se observó una reducción significativa de los flujos en los PCS y PCP, especialmente en las regiones parafoveales superior e inferior. Estos hallazgos concuerdan con los obtenidos por Rezaei(22), Toto (23) y Alnawaiseh(24). En la RP se observa una atenuación de los vasos, probablemente debida a la disminución de la demanda metabólica del tejido retiniano(25). Se cree que dicha reducción de los flujos vasculares se debe a que en los pacientes con RP se produce un exceso de vasoconstricción secundaria a un aumento de los niveles de endotelina(26)(27).

En cuanto a los flujos de la CC, también se encontraron cambios significativos, aunque ligeramente inferiores a los PCS y PCP. Dicho hallazgo podría explicarse por una afectación más tardía de la vascularización coroidea, como han apuntado Li et al(28) en estudios con retinas animales.

En cuanto a las correlaciones con la edad, salvo las comentadas con los diámetros de la ZAF hemos visto correlaciones positivas con dos de las áreas de la CC, la N e I, resultados difíciles de explicar salvo por las limitaciones de nuestro estudio como son el tamaño muestral y la no diferenciación según la afectación de los enfermos.

Como hemos comentado existía una correlación negativa en la zona central de ambos plexos retinianos y la MAVC en LogMAR; enfermos con mayor afectación visual tenían una menor vascularización central y un aumento de la ZAF. Sin embargo, la AV presentó una correlación positiva con todas las áreas de la CC exceptuando la central. Hay que tener en cuenta que la vascularización de la retina externa, desde la MLE, e incluyendo los segmentos externos e internos de los fotorreceptores depende de la circulación sanguínea de la CC. Podemos pensar que conforme el enfermo va perdiendo bastones disminuye la necesidad de aporte sanguíneo y así habla esta pérdida de la CC parafoveal. Sin embargo, es en la fóvea donde hay un mayor número de conos (ocupada sólo por conos y cuerpos de células de Müller), y por tanto es esperable que el flujo central de la CC se mantenga para aportar aporte nutricio a las células remanentes ya que serán los conos los últimos fotorreceptores en desaparecer.

Un aspecto de especial relevancia a tener en cuenta es la genética, variable que no hemos incluido en el presente trabajo, y que podría explicar las diferencias de nuestro trabajo con otros realizados previamente. Como hemos comentado anteriormente, existe un amplio espectro de mutaciones que influyen en la patogenia de la RP, dando lugar así a diferentes patrones de afectación retiniana, lo que condiciona el pronóstico visual.

Con el presente trabajo hemos conseguido demostrar que, utilizando una prueba diagnóstica inocua como es la OCTA en pacientes con RP, podemos encontrar alteraciones en la ZAF y en los flujos de los diferentes plexos capilares que podrían valorarse como biomarcadores de la progresión de la enfermedad, sobre todo en casos avanzados en los cuales la afectación de la zona macular y especialmente de la fóvea, donde hay una mayor riqueza de conos, puede

ocasionar alteraciones en el flujo microvascular tanto retiniano como coroideo. Estas observaciones pasarían desapercibidas en la exploración básica de fondo de ojo. La imagen multimodal en todas sus variantes (SS-OCT, OCTA, etc.) va adquiriendo cada vez más relevancia tanto en el diagnóstico como en el seguimiento y el pronóstico de las distrofias hereditarias de la retina, y probablemente en el futuro pase a ser una herramienta imprescindible(29).

Nuestro estudio tiene una serie de limitaciones que han podido influir en los resultados obtenidos. Uno de ellos es el no haber clasificado los enfermos en subgrupos según la herencia genética, que puede influir en su evolución, ni tampoco según el estadio para lo cual sería importante valorar el remanente campimétrico o el grado de afectación central observado con la autofluorescencia como el halo hiperfluorescente. Para ello necesitaríamos un número mucho mayor de enfermos estudiados y hay que tener en cuenta que la RP es una enfermedad rara, lo que hace poco viable el poder clasificarla en función de la herencia o afectación campimétrica. Además, cabe destacar que distintas mutaciones pueden provocar distintas afectaciones fenotípicas ya que las DHR son un grupo de enfermedades con gran variabilidad fenotípica y genotípica. Otra limitación que hemos tenido en nuestro trabajo ha sido la necesidad de medición del área y diámetros de modo manual. Hay otras OCTAS con software para realizar estas mediciones como el software AngioAnalytics de Optovue Inc, el cual realiza una medición automatizada de los parámetros de la ZAF (área y diámetros)(30)(31). Existen estrategias informatizadas para su realización como el ImageJ(31). El DRI-Triton SS-OCT cuantifica la perfusión a nivel macular, pero la valoración de la ZAF, tanto de área como diámetro, es subjetiva. En nuestro caso, las mediciones han sido realizadas por un único observador; lo ideal habría sido obtener la media de 2 o más mediciones subjetivas. No obstante, se han publicado varios estudios que evalúan la medición manual de la ZAF, demostrando una alta reproducibilidad inter e intraobservador (30).

10. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con retinosis pigmentaria presentan una disminución en la densidad vascular a nivel de los plexos capilares retinianos superficial y profundo, comparados con sujetos sanos de una edad similar.
2. Se ha observado también una disminución en la densidad vascular de la coriocapilar, pero en menor medida en comparación con los plexos superficial y profundo. Este hallazgo apoya la teoría de que la afectación microvascular en la retinosis pigmentaria se inicia antes en la vascularización retiniana y la afectación coroidea es posterior.
3. El área de la zona avascular foveal del plexo capilar superficial es mayor en pacientes con retinosis pigmentaria, pero esta diferencia no se ha observado en plexo capilar profundo.
4. En cuanto a la agudeza visual, se ha observado una correlación negativa a nivel del plexo capilar profundo en el área de la zona avascular foveal y en el diámetro horizontal de la misma: a mayor AV, menor área y diámetro horizontal.

5. La OCTA ha demostrado ser útil para objetivar afectación en la morfología de los plexos capilares retinianos, la cual pasaría desapercibida con la exploración rutinaria del fondo de ojo.
6. El estudio de los cambios microvasculares retinianos y coroideos en retinosis pigmentaria mediante OCTA puede suponer un biomarcador para la detección precoz de alteraciones anatómicas a nivel macular y funcionales, optimizando así el control y seguimiento de dichos pacientes, y permitiendo asimismo definir con mayor precisión los posibles candidatos a terapia génica.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Bowling B, Kanski. *Oftalmología clínica*. 8th ed. Elsevier Inc; 2016. 928 p.
2. Pagon RA. Major review of RP Survey of Ophthalmol. 1988.pdf. 1988;33(3).
3. Cuenca N, Fernández-Sánchez L, Sauvé Y, Segura FJ, Martínez-Navarrete G, Tamarit JM, et al. Correlation between SD-OCT, immunocytochemistry and functional findings in an animal model of retinal degeneration. *Front Neuroanat* [Internet]. 2014 Dec 23 [cited 2021 Jun 22];8(DEC). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25565976/>
4. Fernández-Sánchez L, Esquivá G, Pinilla I, Lax P, Cuenca N. Retinal Vascular Degeneration in the Transgenic P23H Rat Model of Retinitis Pigmentosa. *Front Neuroanat* [Internet]. 2018 Jun 29 [cited 2021 Jun 22];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30008665/>
5. Falfoul Y, Elleuch I, El Matri K, Ghali H, Hassairi A, Chebil A, et al. Multimodal imaging in retinitis pigmentosa: Correlations among microvascular changes, macular function and retinal structure. *J Curr Ophthalmol* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Dec 2];32(2):170–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32671301/>
6. Attaallah HR, Mohamed AAM, Hamid MA. Quantification of macular microvascular changes in retinitis pigmentosa using optical coherence tomography angiography. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 2];14:1705–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32606586/>
7. Corazza P, Cirafici P, Testa V, Orleans HO, Berisso M, Traverso CE, et al. Vascular Density and Retinal Function in patients with Retinitis Pigmentosa evaluated by swept-source OCT angiography and microperimetry. *Ophthalmologica* [Internet]. 2020 Apr 20 [cited 2020 Dec 2]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305973/>
8. Fahim A. Retinitis pigmentosa: Recent advances and future directions in diagnosis and management. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(6):725–33.
9. Okada K, Yamamoto S, Mizunoya S, Hoshino A, Arai M, Takatsuna Y. Correlation of retinal sensitivity measured with fundus-related microperimetry to visual acuity and retinal thickness in eyes with diabetic macular edema. *Eye*. 2006;20(7):805–9.
10. Park YM, Lee JS, Yoo JM, Park JM, Seo SW, Chung IY, et al. Comparison of anterior segment optical coherence tomography findings in acanthamoeba keratitis and herpetic epithelial keratitis. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(8):1416–20.
11. Costa RA, Skaf M, Melo LAS, Calucci D, Cardillo JA, Castro JC, et al. Retinal assessment using optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res*. 2006;25(3):325–53.
12. Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: Imaging of the

- choroid and beyond. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2013;58(5):387–429. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2012.12.001>
13. Ameri H. Prospect of retinal gene therapy following commercialization of voretigene neparvovec-rzyl for retinal dystrophy mediated by RPE65 mutation. *J Curr Ophthalmol* [Internet]. 2018;30(1):1–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joco.2018.01.006>
 14. Buck TM, Wijnholds J. Recombinant adeno-associated viral vectors (RAAV)-vector elements in ocular gene therapy clinical trials and transgene expression and bioactivity assays. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):1–52.
 15. Rotenstreich Y, Belkin M, Sadetzki S, Chetrit A, Ferman-Attar G, Sher I, et al. Treatment with 9-cis β -carotene-rich powder in patients with retinitis pigmentosa a randomized crossover trial. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(8):985–92.
 16. Zhao Y, Feng K, Liu R, Pan J, Zhang L, Lu X. Vitamins and mineral supplements for retinitis pigmentosa. *J Ophthalmol*. 2019;2019.
 17. Jauregui R, Park KS, Duong JK, Mahajan VB, Tsang SH. Quantitative progression of retinitis pigmentosa by optical coherence tomography angiography. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2020 Dec 2];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30177829/>
 18. Koyanagi Y, Murakami Y, Funatsu J, Akiyama M, Nakatake S, Fujiwara K, et al. Optical coherence tomography angiography of the macular microvasculature changes in retinitis pigmentosa. [cited 2021 Jun 21]; Available from: <http://rsb>.
 19. Di G, Weihong Y, Xiao Z, Zhikun Y, Xuan Z, Yi Q, et al. A morphological study of the foveal avascular zone in patients with diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(5):873–9.
 20. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, Bailey ST, Wilson DJ, Jia Y, et al. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep*. 2017 Feb 10;7.
 21. Delaey C, Van De Voorde J. Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation. *Ophthalmic Res*. 2000;32(6):249–56.
 22. Rezaei KA, Zhang Q, Chen CL, Chao J, Wang RK. Retinal and choroidal vascular features in patients with retinitis pigmentosa imaged by OCT based microangiography. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2020 Dec 2];255(7):1287–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28314954/>
 23. Toto L, Borrelli E, Mastropasqua R, Senatore A, Di Antonio L, Di Nicola M, et al. Macular features in retinitis pigmentosa: Correlations among ganglion cell complex thickness, capillary density, and macular function. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Nov 1;57(14):6360–6.
 24. Alnawaiseh M, Schubert F, Heiduschka P, Eter N. Optical coherence tomography angiography in patients with retinitis pigmentosa. *Retina*

- [Internet]. 2019 [cited 2020 Dec 2];39(1):210–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30570620/>
25. Grunwald JE, Maguire AM, Dupont J. Retinal hemodynamics in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1996;122(4):502–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)72109-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394(14)72109-9)
 26. Cellini M, Strobbe E, Gizzi C, Campos EC. ET-1 plasma levels and ocular blood flow in retinitis pigmentosa. *Can J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2010 Jun [cited 2021 Jun 21];88(6):630–5. Available from: <https://cdnsiencepub.com/doi/abs/10.1139/Y10-036>
 27. Finzi A, Cellini M, Strobbe E, Campos EC. ET-1 plasma levels, choroidal thickness and multifocal electroretinogram in retinitis pigmentosa. *Life Sci*. 2014 Nov 1;118(2):386–90.
 28. Li G, De La Garza B, Shih YYI, Muir ER, Duong TQ. Layer-specific blood-flow MRI of retinitis pigmentosa in RCS rats. *Exp Eye Res*. 2012;101:90–6.
 29. Mustafi D, Saraf SS, Shang Q, Olmos de Koo LC. New developments in angiography for the diagnosis and management of diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020;167:108361. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108361>
 30. De Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, Adhi M, Branchini L, Salz DA, et al. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2364–70.
 31. Hwang TS, Gao SS, Liu L, Lauer AK, Bailey ST, Flaxel CJ, et al. Automated quantification of capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(4):367–73.

ANEXO 1



**Informe Dictamen Favorable
Trabajos académicos**

C.P. - C.I. PI21/255

2 de junio de 2021

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 02/06/2021, Acta Nº 11/2021 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Estudio de los cambios microvasculares en retinosis pigmentaria mediante angiografía-OCT.

Alumno: Ismael Bakkali El Bakkali

Tutora: Isabel Pinilla Lozano

Versión protocolo: v3. 29/05/2021

Versión documento de información y consentimiento: v3. 29/05/2021 (casos y controles)

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los consentimientos informados, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS MARIA
- DNI
03857456B
Firmado digitalmente
por GONZALEZ
HINJOS MARIA - DNI
03857456B
Fecha: 2021.06.04
11:06:07 +02'00'
María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)