

Uso de la microperimetría en distrofias hereditarias de la retina: revisión bibliográfica

Use of microperimetry in inherited retinal dystrophies: a review

A. Rodríguez López, M. Sánchez Valera, I. Vilà Porsell, M. Figueras-Roca

Institut Clínic d'Oftalmologia (ICOF). Hospital Clínic. Barcelona.

Correspondencia:

Anabel Rodríguez López

E-mail: anrodrig1@clinic.cat

Resumen

La microperimetría se ha convertido en una de las herramientas clínicas de elección para la evaluación de la función visual, la progresión y la rehabilitación visual en patologías retinianas. Tanto la enfermedad de Stargardt como la Retinosis pigmentaria (RP), entre otras distrofias hereditarias de la retina, son una de las principales causas de ceguera irreversible en pacientes jóvenes y tienen un impacto muy significativo en la calidad de vida y la economía de la salud. Actualmente solo existe un único tratamiento farmacológico autorizado en Europa (Luxturna®) para el abordaje terapéutico de la distrofia hereditaria de retina asociada a la mutación RPE65, por lo que conocer la aplicación clínica de la microperimetría en ellas puede ser clave, tanto en el diagnóstico y seguimiento, como en su uso para la rehabilitación visual, y, sobre todo, en futuros ensayos clínicos farmacéuticos, de células madre y/o de terapia génica que requieran medidas de resultado de la sensibilidad macular.

Palabras clave: Microperimetría. Enfermedad de Stargardt. Retinosis pigmentaria. Distrofias hereditarias de la retina.

Resum

La microperimetría s'ha convertit en una de les eines clíniques d'elecció per a l'avaluació de la funció visual, la progressió i la rehabilitació visual en patologies de la retina. Tant la malaltia de Stargardt com la Retinosis pigmentària (RP), entre altres distròfies hereditàries de la retina, són una de les principals causes de ceguera irreversible en pacients joves i tenen un impacte molt significatiu en la qualitat de vida i l'economia de la salut. Actualment només existeix un únic tractament farmacològic autoritzat a Europa (Luxturna®) per l'abordatge terapèutic de la distròfia hereditària associada a la mutació RPE65, per la qual cosa conèixer l'aplicació clínica de la microperimetria en elles pot ser clau, tant en el diagnòstic i seguiment, com en el seu ús per a la rehabilitació visual, i, sobretot, en futurs assajos clínics farmacèutics, de cèl·lules mare i/o de teràpia gènica que requereixin mesures de resultat de la sensibilitat macular.

Paraules clau: Microperimetria. Malaltia de Stargardt. Retinosis pigmentària. Distròfies hereditàries de la retina.

Abstract

Microperimetry has become one of the clinical tools of choice for the evaluation of visual function, progression and visual rehabilitation in retinal disorders. Stargardt disease and Retinitis pigmentosa (RP), among other inherited retinal dystrophies (IRDs), are one of the main causes of irreversible blindness in young patients and have a very significant impact on quality of life and economy of the health. Currently there is only a single pharmacological treatment authorized in Europe (Luxturna®) for the therapeutic approach of inherited retinal dystrophy associated with the RPE65 mutation, so knowing the clinical use of microperimetry in them can be the key, both in diagnosis and follow-up, as well as in its use for visual rehabilitation, future clinical trial pharmaceutical, stem cell, and/or gene therapy that require macular sensitivity outcome measures.

Key words: Microperimetry. Stargardt disease. Retinitis pigmentosa. Inherited Retinal Dystrophies.

Introducción

La microperimetría permite analizar la correlación topográfica exacta entre diferentes zonas de la retina y su sensibilidad a la luz, cuantificando de forma fácil y precisa la localización y estabilidad de la fijación y el umbral retiniano, no sólo en el área macular sino en cualquier zona de interés de la retina, proporcionando así, una correlación directa entre los hallazgos anatómicos y funcionales. Se trata de una prueba rápida, segura y no invasiva que utiliza una imagen a tiempo real del fondo de ojo y un *eye-tracker* automático habilitando su aplicación incluso en pacientes con fijación inestable. Por este motivo, el microperímetro (MP) se ha convertido en la herramienta clínica de elección para la evaluación de la función visual residual, funcionalidad de la visión y progresión en patologías maculares¹⁻⁶.

La primera técnica que permitió obtener un mapa de sensibilidad en relación con la fundoscopia, fue el MP por láser de barrido (SLO) fabricado por Rodenstock Instruments en 1982. En 2003, Nidek Technologies introdujo el primer microperímetro (MP1) con un sistema efectivo del seguimiento ocular. Actualmente hay nuevos modelos sofisticados en el mercado, como son la OCT / SLO de Optos, el sistema MAIA de Centervue, o el MP3 de Nidek. Todos proporcionan información sobre la estabilidad de la fijación y los parámetros estructurales y funcionales del área de retina analizada¹⁻⁶. Los más novedosos MP también incorporan la opción de realizar rehabilitación visual a través del entrenamiento de la fijación. Consiste en el uso de señales acústicas para reeducar la fijación con el objetivo de trabajar la estabilidad de su Locus retiniano preferencial (PRL) o en otra posición de la retina para crear un nuevo PRL con mejores condiciones sensoriales^{3,4}.

Las distrofias retinianas hereditarias (DHR) son un grupo de enfermedades poco frecuentes de base neurodegenerativa mendeliana⁷. Las tasas de prevalencia varían entre 1/750 y 1/5.000, según la región y el nivel de consanguinidad o etnia⁸⁻¹⁰. Son una de las principales causas de ceguera irreversible en pacientes jóvenes y tienen un impacto muy significativo en la calidad de vida y la economía de la salud¹¹⁻¹³.

La enfermedad de Stargardt es la distrofia macular juvenil hereditaria más frecuente. Está causada mayoritariamente por mutaciones en el gen ABCA4¹⁴. Los síntomas incluyen pérdida progresiva e irreversible de la visión central y de los colores, y retraso en la

adaptación a la oscuridad. Algunos pacientes pueden desarrollar posteriormente un fenotipo de distrofia de conos-bastones en edades avanzadas de la vida¹⁵. Estos síntomas a menudo afectan a la realización de las actividades cotidianas como la locomoción, la lectura y el reconocimiento facial. Actualmente, no hay tratamiento médico eficaz para la enfermedad de Stargardt, pero la rehabilitación visual se ha mostrado eficaz en esta enfermedad macular¹⁶.

La RP es la más frecuente de las DHR. Afecta a la retina provocando la degeneración progresiva de los fotorreceptores, fundamental e inicialmente de los bastones, aunque cuando la enfermedad avanza también pueden verse afectados los conos. Suelen experimentar ceguera nocturna o nictalopía, constricción del campo visual (CV), presencia de pigmentación en espículas en el fondo de ojo, adelgazamiento y atrofia del epitelio pigmentario de la retina (EPR), palidez de la cabeza del nervio óptico y atenuación de las arteriolas retinianas. La mayoría de los pacientes presentan ceguera legal a partir de los 40 años, debido a la constricción del CV^{8,13,17-19}.

En 2018 se aprobó la primera terapia génica para una forma concreta de DHR (amaurosis congénita de Leber asociada a RPE65), mediante la inyección subretiniana de un vector viral modificado (voretigene neparvovec, Luxturna®) con prometedores resultados en pacientes con enfermedad avanzada. Sin embargo, en líneas generales, la optimización de la visión residual y el consejo genético son los métodos principales de manejo de la RP¹⁹. Actualmente se continúan realizando ensayos clínicos para ampliar las opciones terapéuticas tanto con terapia génica, como farmacológica y celular en este campo de la oftalmología, en el que se esperan grandes resultados^{19,20}.

Existen otras DHR, como la Coroideremia, la Distrofia de Conos y la Retinosquiasis juvenil ligada al X, donde la microperimetría también puede jugar un papel importante en condiciones similares a las expuestas.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre el uso del MP en trastornos retinianos hereditarios, tanto en el diagnóstico y seguimiento, como en su uso para la rehabilitación visual y en futuros ensayos de terapias avanzadas. Centramos nuestra búsqueda en los dos trastornos más frecuentes, la enfermedad de Stargardt y la RP.

Material y método

Se incluyeron estudios publicados entre el año 2011 y el 2023. Se realizó una búsqueda bibliográfica mediante la plataforma PUBMED-medLine, Google Scholar y libros médicos, utilizando como palabras clave "microperimetry", "clinical practice", "visual rehabilitation", "stargardt", "retinitis pigmentosa" y "clinical trial", solos o combinados entre ellos. Se realizaron, además, búsquedas manuales de referencias cruzadas de los artículos incluidos.

Resultados

De los 244 estudios del análisis inicial (62 de MP y Stargardt; 68 de MP y RP; 114 de MP y Ensayos Clínicos), después de una lectura crítica y una síntesis cualitativa de los mismos, se incluyeron finalmente los 35 artículos que más ajustaban su contenido a nuestra temática, y se priorizaron los más recientes (12 de MP y Stargardt; 9 de MP y RP; 14 de MP y Ensayos Clínicos). En la Tabla 1 podemos observar un resumen de todos los artículos incluidos en esta revisión y sus resultados.

Tabla 1. Resumen de los resultados de los artículos incluidos en esta revisión.

Uso de la microperimetría en enfermedad de Stargardt			
1. Rehabilitación con MP mediante biofeedback auditivo			
Estudio	Pacientes incluidos	Sesiones de entrenamiento	Resultados
Melillo, <i>et al.</i> ¹⁶ 2020	24 con Stargardt	Semanales; 12 sesiones de 10 minutos por ojo.	Mejoras significativas en la AV, SM, capacidad de fijación y habilidades lectoras.
Ratra, <i>et al.</i> ¹⁷ 2019	19 con escotoma central (4 con Stargardt)	10 sesiones de entrenamiento por ojo.	Mejora en la AV. La SM se correlacionó con la edad más temprana y un tamaño menor del escotoma. La mayoría ubicaron su PRL en el campo hemirretiniano superior.
Sahli, <i>et al.</i> ²¹ 2020	35 con escotoma central (14 con Stargardt)	10 sesiones de 10 minutos por ojo.	Mejoras en la estabilidad de fijación, AV y puntuaciones del NEI VFQ-25. La mayoría ubicaron su PRL en el campo hemirretiniano superior. No encontraron relación entre la mejora de la estabilidad de la fijación y la edad.
Vingolo, <i>et al.</i> ²² 2009	9 con patología macular (2 con Stargardt)	Semanales; 10 sesiones de 10 minutos por ojo.	Mejora en la AV, estabilidad de fijación, sensibilidad retiniana y velocidad de lectura. La mayoría ubicaron su PRL en el campo hemirretiniano superior.
Verdina, <i>et al.</i> ²³ 2013	18 con Stargardt	Semanales; 8 sesiones de 10 minutos por ojo.	Mejora estadísticamente significativa para todos los parámetros (AV, velocidad de lectura, sensibilidad al contraste) excepto para la sensibilidad retiniana. Mejora se vuelve casi estable a las 6 semanas.
Scuderi, <i>et al.</i> ²⁴ 2016	1 con Stargardt	Semanales; 10 sesiones de 10 minutos por ojo, repetidas a los 3 y 6 meses.	La AV se mantuvo. Mejoras en la estabilidad de fijación, sensibilidad retiniana, velocidad de lectura y puntuación en el NEI VFQ-25.
Morales, <i>et al.</i> ²⁵ 2020	67 pacientes con pérdida de visión central bilateral y AV inferior a 0,3 LogMAR	Sesiones semanales de 10 minutos durante 12 semanas y una nueva serie de 12 sesiones tras un periodo de descanso de 3 meses.	Al final del tratamiento todas las variables (Estabilidad de fijación, AV y velocidad de lectura) mejoraron en ambos grupos de tratamiento, pero fueron mejores estadísticamente en el grupo B, donde el biofeedback se realizó ubicando el PRL entre locus adyacentes con sensibilidad más alta y menor distancia a la fóvea, que el grupo A, donde el entrenamiento se realizó en el PRL espontáneo del paciente.

(continúa)

Tabla 1. Resumen de los resultados de los artículos incluidos en esta revisión (*continuación*).

2. Estudio y/o seguimiento con MP de la función visual		
La mayoría de la información sobre el estudio y seguimiento de la función visual con MP la encontramos en el programa ProgStar (http://progstar.org), dos estudios de cohorte retrospectivos y prospectivos para evaluar la historia natural de la enfermedad de Stargardt.		
Estudio	Objetivo	Resultados
Scönbach, <i>et al.</i> ²⁶ 2017	Estudiar la fijación mediante MP comparando un examen específico de la fijación y la fijación dinámica durante un examen de sensibilidad.	Solo la estabilidad de fijación obtenida mediante el examen de sensibilidad pudo asociarse significativamente con la AV, por lo que los datos de la fijación de la prueba de sensibilidad parecen más útiles.
Informe N° 7. Scönbach, <i>et al.</i> ²⁷ 2017	Mapear la sensibilidad y proporcionar información topográfica sobre la función visual mediante MP.	La mediana de la SM fue peor en los 4 puntos foveales y mejor en el anillo exterior. Asociación significativa entre menor número de escotomas profundos con una edad menor y menor duración desde el diagnóstico de Stargardt. Asociación significativa entre la SM y el número de escotomas normales o profundos.
Informe N° 13. Scönbach <i>et al.</i> ²⁸ 2017	Evaluar la tasa anual de cambio de la función visual mediante MP.	El cambio anual de la SM fue de -0,68 dB. Los puntos de escotoma profundo aumentaron en una media de 1,56 puntos por año.
Informe N° 15. Scönbach, <i>et al.</i> ²⁹ 2021	Informar de la tasa anual de cambio en la función macular y establecer un nuevo índice de función visual volumétrica para su uso en ensayos clínicos.	Ambos resultados MP demuestran cambios estadísticamente significativos después de períodos de seguimiento cortos. El modelado volumétrico puede ser útil en futuros ensayos que tengan como objetivo mejorar la SR o ralentizar su declive.
SMART Study Report n.2. Kong X, <i>et al.</i> ³⁰ 2022	Estimar y comparar las pérdidas de sensibilidad macular escotópica vs mesópica mediante MP.	Todos los ojos mostraron una tendencia de empeoramiento estadísticamente significativa. La pérdida de la función macular escotópica fue más rápida y precedió a la mesópica. Concluyen que las sensibilidades maculares escotópicas y mesópicas mediante MP proporcionan resultados alternativos a la función visual para los ensayos clínicos.
Uso de la microperimetría en retinosis pigmentaria		
Estudio	Objetivo	Resultados
Vignolo, <i>et al.</i> ¹⁸ 2017	Estudiar la relación estructura-función mediante la Comparación de MP e imágenes de tomografía de coherencia óptica (OCT).	Se encontraron diferencias significativas por MP en AV, grosor foveal y sensibilidad retiniana entre pacientes con RP con cambios maculares en OCT (edema cistoide macular; tracción macular vitreoretiniana o adelgazamiento de la retina macular) y el grupo control. Por el contrario, no se encontraron diferencias significativas entre sujetos sin cambios maculares y sujetos sanos.
Funatsu, <i>et al.</i> ³¹ 2019		Fuerte correlación entre el espesor retiniano externo y la sensibilidad retiniana en comparación con el espesor total de la retina. Se sugiere que la medición del grosor externo de la retina ayudará a evaluar el estado macular y la progresión en la RP.
Asahina, <i>et al.</i> ³² 2017		Relación significativa entre la sensibilidad retiniana media medida con MP y el área rodeada por la línea circular ZE. Sus hallazgos sugieren que la sensibilidad retiniana medida con MP refleja mejor la magnitud del daño estructural observado con OCT.

(continúa)

Tabla 1. Resumen de los resultados de los artículos incluidos en esta revisión (*continuación*).

Corazza, <i>et al.</i> ³³ 2021	Estudiar una posible correlación morfofuncional entre la MP y la densidad de vasos retinianos y coroideos en el área macular medido con OCT-A.	No se detectó correlación significativa en ningún caso. Hubo una reducción significativa en la densidad media por OCT-A en el grupo RP vs sanos. Se detectó una asociación significativa entre la densidad capilar dentro de los ojos individuales.
Chiba, <i>et al.</i> ¹⁹ 2019	Evaluar la progresión de la RP mediante MP.	Una menor sensibilidad retiniana y longitudes más cortas de la ZE y la zona de interdigitación se correlacionaron significativamente con una progresión más lenta. Los cambios anuales en la sensibilidad retiniana y la longitud de la ZE se correlacionaron significativamente con los valores basal.
Iftikhar, <i>et al.</i> ²⁰ 2018		MP puede detectar cambios significativos en la sensibilidad de la retina durante un período de 1 año, incluso cuando la agudeza visual y la fijación permanecen estables.
Roshandel, <i>et al.</i> ³⁴ 2020		La EM disminuyó constantemente a partir de la tercera década y el área de ZE disminuyó rápidamente durante la segunda década. La MP seriada mostró un cambio insignificante en la SM durante 2-3 años. Se recomienda un estudio de seguimiento más largo de 5 años para medir la disminución de la SM.
Sugawara, <i>et al.</i> ³⁵ 2011	Estudiar la relación entre la calidad de vida con NEI VFQ-25 y la sensibilidad macular obtenida con MP.	No hubo correlación significativa entre la AV y NEI VFQ-25. Si hubo correlación significativa entre la Sensibilidad retiniana media de los 10º centrales medida con MP y NEI VFQ-25.
Krishnan AK, <i>et al.</i> ³⁶ 2021	Investigar la validez y fiabilidad de la medición de la función de los bastones maculares mediante MP.	Los valores de pérdida de sensibilidad obtenidos por MP estaban muy correlacionados con los obtenidos mediante campo visual Humphrey. Hubo un sesgo en la magnitud de pérdida de sensibilidad estimada por MP, especialmente en las localizaciones más afectadas por la enfermedad.
Uso de la microperimetría en ensayos clínicos de distrofias hereditarias de la retina		
Estudio	Uso del MP	Objetivos y/o Resultados
Cideciyan, <i>et al.</i> ³⁷ 2012	Utilizar la MP como medida de resultado potencia en ensayos clínicos de Stargardt y RP.	Los pacientes con Stargardt pasaron de una sensibilidad más baja en la perifóvea a una más alta en la perifóvea, y los de RP tenían el patrón inverso. La repetitividad no se relacionó con la SM, la excentricidad, la edad, el lugar de la fijación o la estabilidad de fijación.
Bagdonaite-Bejarano, <i>et al.</i> ³⁸ 2019	Revisión sobre la MP en ensayos de terapia génica en Coroideremia, Stargardt y Retinosquiasis ligada al X.	Observaron que, dentro de cada uno de los 3 trastornos, existe una variabilidad considerable en la estabilidad de fijación y en el patrón de pérdida de sensibilidad.
Pfau M, <i>et al.</i> ³⁹ 2021	Evaluar la aplicabilidad de las mediciones de sensibilidad macular mesópica obtenida con MP como criterio de valoración en ensayos clínicos de Stargardt.	La sensibilidad a la luz mesópica medida por MP es fiable y susceptible a cambios funcionales, lo que la reafirma como un resultado clínico potencial tanto para estudios de historia natural como para futuros ensayos intervencionales en pacientes con Stargardt.

(*continúa*)

Tabla 1. Resumen de los resultados de los artículos incluidos en esta revisión (*continuación*).

Testa, <i>et al.</i> ⁴⁰ 2019	Utilizar la MP como medida funcional en ensayos con nuevas terapias y terapia.	Concluyeron que la MP y el electroretinograma multifocal proporcionan una comprensión imparcial y más sensible de la respuesta de la función macular al uso de inhibidores de la anhidrasa carbónica.
Cukras, <i>et al.</i> ⁴¹ 2018		Posibilidad de usar la MP como prueba de medida fiable de la función visual para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la terapia de aumento génico del virus AAV8-RS1.
Shinohara, <i>et al.</i> ⁴² 2020		Posibilidad de determinar resultados morfológicos y fisiológicos de la vitrectomía con peeling de la MLI con MP en pacientes con retinosquias macular miópica.
EMaClaren, <i>et al.</i> ⁴³ 2014	Utilizar la MP como prueba de medida de la función visual en estudios de terapia génica en pacientes con coroideremia.	Evaluaron los efectos de la terapia génica retiniana con un vector viral adenoasociado que codifica REP1.
Fischer, <i>et al.</i> ⁴⁴ 2019		Estudiaron la eficacia de la terapia génica con un vector de virus adenoasociado para ofrecer una versión funcional del CHM gen.
Jolly, <i>et al.</i> ⁴⁵ 2017	Caracterizar la historia natural de la función visual en la coroideremia mediante MP e imágenes multimodales en un ensayo clínico de terapia génica.	Demostaron que la MP es una prueba repetible y valiosa como medida de resultados para comparar ojos tratados y no tratados en ensayos clínicos.
Dimopoulos, <i>et al.</i> ⁴⁶ 2016	Determinar la repetitividad del test-retest de la MP en pacientes con coroideremia.	Las medidas con cuadrículas personalizadas en la MP pueden mejorar la confiabilidad de la evaluación de la sensibilidad.
Lad EM, <i>et al.</i> ⁴⁷ 2022	Investigar la MP mesópica basal y la OCT en el estudio de la progresión en pacientes con Usher2A.	Una mayor duración de la patología se correlacionó con anomalías más graves en la estructura y función de la retina. Hubo asociaciones entre las métricas de MP y la OCT.
Kong X, <i>et al.</i> ⁴⁸ 2021	Utilizaron la MP para identificar las características de los <i>locus</i> asociados con la pérdida o mejoría de la sensibilidad durante el tratamiento con N- acetilcisteína en la RP.	Las dosis más altas de N-acetilcisteína redujeron el riesgo de pérdida de sensibilidad en la zona macular en la RP.
Scalinci SZ, <i>et al.</i> ⁴⁹ 2022	La MP fue considerada como un resultado primario, junto a la AV y electroretinografía en patrón, en un estudio para evaluar la eficacia de la fotobiomodulación en pacientes con Stargardt 1 año después del tratamiento.	Tanto la AV, MP y electroretinografía mejoraron significativamente 1 año después del tratamiento.
Roshandel D, <i>et al.</i> ⁵⁰ 2021	Examina el volumen macular y la MP como puntos finales de ensayos clínicos de CRB1- asociado a retinopatías.	Las imágenes fueron útiles para detectar la pérdida de conos parafoveales en pacientes asintomáticos. El volumen macular y los resultados de la MP pueden tener una gran utilidad como punto final de los ensayos de <i>cell plarity complex component 1</i> (CRB1).
MP: Microperimetro; AV: Agudeza visual; SM: Sensibilidad media; PRL: Locus retiniano preferencial; OCT: <i>Optical coherence tomography</i> ; NEI VFQ25: Cuestionario de calidad de vida; ZE: Zona elipsoide; RP: Retinosis pigmentaria; MLI: Membrana limitante interna.		

Discusión

La microperimetría se ha convertido en la herramienta clínica de elección para la evaluación de la función visual residual y la progresión en patologías maculares, superando limitaciones de la perimetría convencional^{1-6,25}.

Uso de la microperimetría en rehabilitación visual

Se ha encontrado evidencia científica moderada según los criterios de GRADE⁵¹ sobre la utilidad de la opción de *biofeedback* auditivo del MP en la rehabilitación de baja visión en pacientes con enfermedad de Stargardt^{16,17,21-24}.

Varios estudios han obtenido mejoras en la AV, estabilidad de fijación, sensibilidad retiniana y velocidad de lectura después del entrenamiento de la visión excéntrica con *biofeedback* microperimétrico en pacientes con Stargardt^{16,17,22}. Todos obtuvieron mejoras, y confirman que esta técnica proporciona un enfoque eficaz, repetible y no invasivo que mejora la función visual residual en pacientes con Stargardt^{16,17,22,23}.

Según los hallazgos encontrados, la mayoría de los PRL de los pacientes con enfermedad de Stargardt, tienden a localizarse en la parte superior a la lesión macular^{17,22-24}. Aunque muchos pacientes con escotoma macular sitúan su PRL en el lado izquierdo, cosa que puede perjudicar en la lectura, por ello una reubicación del PRL mediante MP puede conducir a una mejora de la lectura¹⁷. Se ha demostrado que el entrenamiento de la visión excéntrica mediante microperimetría puede contribuir como apoyo para mejorar el uso de las ayudas ópticas como lupas, filtros u otras, en pacientes con escotoma central^{17,22}.

Hay controversia sobre cuál sería el protocolo de entrenamiento de *biofeedback* con MP más correcto respecto al número de sesiones, duración de las sesiones y duración total del entrenamiento. Mientras que Verdina *et al.*²³ sugieren que 6 sesiones de entrenamiento realizadas una vez a la semana pueden ser suficientes, ya que sus resultados mostraron que la fijación mejora con el tiempo durante las sesiones de entrenamiento y se vuelve casi estable a las 6 semanas, Sahli *et al.*²¹ propone un protocolo de 10 sesiones de 10 minutos en días alternos, ya que cuando ampliaban el tiempo entre sesiones notaban que la estabilidad de fijación disminuía y si la sesión duraba más de 10 minutos los pacientes se cansaban. Sin embargo, Vignolo *et al.*²² encontraron que el principal inconveniente de su protocolo era que los resultados obtenidos tendían a carecer de constancia, pero según su experiencia, 5 sesiones de entrenamiento de seguimiento de 10 minutos cada 3 meses eran suficientes para mantener el rendimiento visual logrado al final del protocolo. En un trabajo de Morales *et al.*²⁵ propusieron que el entrenamiento con *biofeedback* debía durar 12 semanas con sesiones semanales de 10 minutos, y después de un periodo de descanso de 3 meses, realizar una nueva serie de 12 sesiones semanales para ayudar a la consolidación de la plasticidad visual. Por ello, aún no está definido si el protocolo de sesiones de entrenamiento podría influir en la efectividad de la técnica y en los resultados obtenidos, por ello, sería interesante continuar trabajando en diferentes protocolos para comparar si este factor afecta a los resultados y cuál sería el protocolo más correcto.

Otro detalle de interés son los efectos significativos en la activación de la corteza visual primaria observados después del *biofeedback* con MP, lo que sugiere que la estabilización del PRL contribuye a la reactivación de áreas del cerebro involucradas en la visión central¹⁶. El estudio de Verdina *et al.*²³ obtuvo resultados que sugieren que la plasticidad del sistema visual, se puede utilizar con éxito para optimizar la visión residual de los pacientes con Stargardt. Aunque se podría atribuir a edades tempranas una mejor plasticidad neuronal y por tanto una adaptación más fácil a la biorretroalimentación con MP, Sahli *et al.*²¹ predijo que los pacientes con Stargardt tendrían una mejor plasticidad neuronal porque eran más jóvenes que aquellos con DMAE y encontraron que los cambios en la estabilidad de la fijación y los parámetros de lectura fueron más significativos en el grupo de DMAE. Por tanto, hay que seguir investigando en la relación de la biorretroalimentación con MP con la plasticidad neuronal y si puede o no estar relacionada con la edad.

Así, todos los hallazgos de mejora en la función residual de los pacientes con Stargardt que rodean a la BF con MP indican que esta técnica podría adoptarse junto con otras estrategias como la terapia génica u otras terapias experimentales, para optimizar sus efectos en la función visual¹⁶.

Sin embargo, encontramos controversia respecto al uso de la microperimetría para la rehabilitación de baja visión en pacientes con distrofia de conos. Mientras que en el estudio de Vignolo *et al.*²² todos los pacientes mostraron mejora de la AV, comportamiento de la fijación, sensibilidad retiniana y lectura, en el de Sahli *et al.*²¹, en el grupo con distrofia de conos no pudieron encontrar ninguna diferencia estadísticamente significativa entre las medidas de antes y después del entrenamiento en los parámetros de estabilidad de fijación, lectura y puntuación del NEI VFQ-25. Sahli *et al.*²¹ justifica que esta falta de ineficacia puede estar relacionada con el hecho de que las funciones de los conos de esos pacientes se ven más afectadas al ser una distrofia generalizada que los pacientes con DMAE y enfermedad de Stargardt. En conclusión, son necesarios más estudios para aclarar la mejora de los ojos con distrofia de conos después del entrenamiento con *biofeedback* con MP.

No se han encontrado estudios que utilicen la microperimetría en la rehabilitación visual de pacientes con RP, esto puede deberse a que en general la rehabilitación visual funciona mejor en enfermedades maculares que en enfermedades con

restricción del CV, ya que la mayoría de las ayudas magnifican, y por eso es esperable que esta técnica también funcione mejor en patologías como el Stargardt que en RP o en la distrofia de conos.

Uso de la microperimetría en la evaluación y seguimiento de la función visual y la progresión de la patología

Respecto a la enfermedad de Stargardt, los estudios ProgStar²⁶⁻²⁹ demuestran la utilidad de la microperimetría para evaluar el déficit de función visual que se produce en la enfermedad de Stargardt. Definen que este déficit es más pronunciado en el centro de la fovea, mientras que se conserva relativamente en la periferia macular.

También demuestran que, la mejor sensibilidad media se asocia significativamente con la edad actual del paciente más joven y con la duración más corta de los síntomas de Stargardt microperimétrica, ya que la microperimetría puede subestimar el verdadero potencial de agudeza visual para el fenotipo de Stargardt que conserva la fovea, mientras que la AV por sí sola no capta la gran pérdida de la sensibilidad del resto de la mácula²⁷. Además, según Schönbach *et al.*²⁶, la forma más útil de estudiar la fijación mediante microperimetría en pacientes con Stargardt es durante un examen de sensibilidad y no mediante un examen específico de la fijación. En pacientes con Stargardt se ha relacionado un escotoma central denso, con una peor estabilidad de fijación, lo que puede resultar en una peor AV²⁹.

La microperimetría en pacientes con Stargardt puede servir como un parámetro de resultado funcional útil para evaluar el cambio en el tiempo antes de que se puedan detectar cambios estructurales. Aunque no hay datos anteriores a los estudios ProgStar²⁸ sobre qué cambio en la sensibilidad media microperimétrica es clínicamente significativo, según este, se cree que $-0,68$ dB por año en Stargardt puede considerarse clínicamente significativo. En el estudio de Kong *et al.*³⁰ concluyeron que las sensibilidades maculares escotópicas y mesópicas mediante microperimetría proporcionan resultados alternativos de la función visual. Por ello, el uso del MP para identificar medidas de resultados clínicamente significativas y que reflejen la progresión de la patología en un tiempo corto, puede ser muy útil para futuros ensayos clínicos de terapias emergentes en esta enfermedad.

Por otro lado, en pacientes con RP, la microperimetría se ha utilizado en estudios que comparan la relación entre la estructura y la función de la retina^{18,31,32}.

Se ha observado una fuerte correlación entre la sensibilidad y el espesor retiniano externo, lo que sugiere que medir el espesor retiniano externo podría ser útil para evaluar el estado macular y la progresión en pacientes con RP³¹.

Según los resultados del estudio de Vignolo *et al.*¹⁸, la microperimetría con MP-3 de Nidek, ha demostrado ser muy sensible en la detección de anomalías funcionales en los pacientes con RP. Además, los hallazgos de Asahina *et al.*³², sugieren que la MP-3 es más sensible para detectar cambios estructurales capturados en tomografía de coherencia óptica (OCT) que el campo visual Humphrey Field Analyzer (HFA), sin embargo, no se ha conseguido detectar una relación significativa entre una posible correlación morfofuncional entre la microperimetría y la tomografía de coherencia óptica- Angiografía (OCT-A)³³.

También hay evidencia moderada del uso de la microperimetría en el seguimiento de la progresión de los pacientes con RP^{19,20,34}. Iftikhar *et al.*²⁰ defienden que la Microperimetría es un mejor marcador de la función visual para los pacientes con RP que la AV, ya que la AV solo puede medir la función visual en el centro de la fovea, donde la mayoría de los pacientes con RP tienen la función visual intacta, mientras que la MP representa la sensibilidad en un área retiniana más grande. Por tanto, con la MP se pueden observar cambios en la sensibilidad retiniana en el transcurso de un año, incluso con una agudeza visual y fijación estables²⁰. Por otro lado, Roshandel *et al.*³⁴, recomiendan un estudio de seguimiento más prolongado de hasta 5 años para medir la disminución de la sensibilidad media macular o foveal en pacientes con RP mediante un análisis de tendencias.

Uso de la microperimetría en la evaluación de la calidad de vida

Dado el gran impacto personal de la RP, es muy importante evaluar la calidad de vida relacionada con la visión en estos pacientes. Sugawara *et al.*³⁵, propone que la microperimetría puede ser un buen predictor de la calidad de vida en pacientes con RP con una visión relativamente buena, ya que han encontrado una correlación significativa entre la sensibilidad retiniana media dentro de los 10° centrales medidos con MP y las puntuaciones del NEI-VFQ25, correlación que no se encontró con la AV.

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

Uso de la microperimetría en futuros ensayos de nuevas terapias

Varios estudios^{19,20} postulan que la microperimetría puede ser útil para evaluar la sensibilidad retiniana, medir y comparar la progresión de la enfermedad en futuros ensayos clínicos de RP. La microperimetría es defendida como una medida de resultado potencial de la función macular para los ensayos clínicos que involucran a pacientes con patologías maculares^{16,19,20,28}. Actualmente están en desarrollo enfoques farmacéuticos, de células madre y de terapia génica que requerirán medidas de resultado cuantitativas y fiables de la función macular para definir la posible mejoría de la progresión de la enfermedad, y según los resultados de Cideciyan *et al.*³⁷, la microperimetría permite medir la función macular en ubicaciones específicas de la retina con una confiabilidad predecible y aceptable. Esto también ha sido apoyado por Bagdonaite-Bejarano *et al.*³⁸ que consideran la microperimetría como una herramienta valiosa para monitorizar aspectos funcionales de la retina, especialmente en combinación con otras modalidades como la OCT, autofluorescencia y AV, y por tanto puede ayudar a evaluar la eficacia de los tratamientos genéticos en estudio. El estudio de Pfau M *et al.*³⁹ reafirma que la sensibilidad medida por MP aporta un resultado clínico potencial tanto para estudios de historia natural como para futuros ensayos intervencionales en pacientes con Stargardt.

Actualmente, ya hay diversos ensayos de terapia génica que utilizan la microperimetría como prueba de medida de la función visual en diferentes trastornos retinianos hereditarios como la Coroideremia o la Retinosquisis juvenil ligada al X⁴⁰⁻⁴⁶.

La microperimetría también fue considerada como un resultado primario en ensayos que evaluaban la eficacia de nuevos tratamientos, como el tratamiento con N-acetilcisteína en pacientes con RP⁴⁸ o la fotobiomodulación en pacientes con Stargardt⁴⁹.

Conclusiones

La microperimetría ha demostrado ser una herramienta esencial para la medición y evaluación de la sensibilidad retiniana y

comparación de la progresión de la enfermedad en trastornos hereditarios de la retina, siendo este su uso más común, ya sea en escenarios de práctica habitual o ensayos clínicos experimentales. El entrenamiento con *biofeedback* o retroalimentación auditiva con microperimetría se ha convertido en una herramienta valiosa para mejorar la función visual residual y por tanto la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Stargardt. Se necesitan más estudios para aclarar cuál sería el mejor protocolo de entrenamiento de *biofeedback* y la eficacia de esta técnica de rehabilitación en otros trastornos retinianos como por ejemplo la distrofia de conos.

Así pues, los resultados avalan la importancia de incluir la microperimetría como una de las pruebas diagnósticas no solamente en el día a día del manejo clínico de los pacientes afectados de DHR sino en futuros ensayos clínicos farmacéuticos, de células madre y de terapia génica que requieran medidas de resultado fiables y cuantitativas de la función macular. La bibliografía actual aporta cada vez mayor evidencia, aunque actualmente es moderada según los criterios de GRADE⁵¹, que respalda la utilidad de la microperimetría como herramienta clínica, rehabilitadora y de investigación en enfermedades retinianas hereditarias.

Conflicto de interés

Los autores no declaran conflicto de interés alguno.

Bibliografía

1. Midena E. Microperimetría. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006;81(4):183-6.
2. Laishram, M. Microperimetry – A New Tool for Assessing Retinal Sensitivity in Macular Diseases. *Journal of clinical and diagnostic research*. 2017.
3. Molina-Martín A, Pérez-Cambrodí RJ, Piñero DP. Current Clinical Application of Microperimetry: A Review. *Seminars in Ophthalmology*. 2018;33(5):620-8.
4. Markowitz SN, Reyes SV. Microperimetry and clinical practice: an evidence-based review. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2013;48(5):350-7.
5. Markowitz SN. Microperimeters and microperimetry: new technology in ophthalmology with far-reaching applications. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2013;48(5):347-8.
6. Csaky KG, Patel PJ, Sepah YJ, Birch DG, Do DV, Ip MS, *et al*. Microperimetry for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Survey of Ophthalmology*. 2019;64(3):353-64.
7. Traboulsi EI. Hope and major strides for genetic diseases of the eye. *Journal of Genetics*. 2009;88(4):395-7.

8. Chizzolini M, Galan A, Milan E, Sebastiani A, Costagliola C, Parmegiani F. Good epidemiologic practice in retinitis pigmentosa: from phenotyping to biobanking. *Curr Genomics*. 2011;12(4):260-6.
9. Na KH, Kim HJ, Kim KH, Han S, Kim P, Hann HJ, et al. Prevalence, age at diagnosis, mortality, and cause of death in retinitis pigmentosa in Korea—a nationwide population-based study. *Am J Ophthalmol*. 2017;176(4):157-65.
10. Bertelsen M, Jensen H, Bregnhøj JF, Rosenberg T. Prevalence of generalized retinal dystrophy in Denmark. *Ophthalmic Epidemiol*. 2014;21(4):217-23.
11. Bakkar MM, Alzghoul EA, Haddad MF. Clinical characteristics and causes of visual impairment in a low vision clinic in northern Jordan. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:631-7
12. Muñoz-Cuellar JC, Coco-Martin RM. Clinical Characterization and Frequency of Observation of Hereditary Retinal Diseases: Multicentric Study in Panama in 2012-2013. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2016(4):618-30.
13. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina. 2017.
14. Tanna P, Strauss RW, Fujinami K, Michaelides M. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(1):25-30.
15. Rahman N, Georgiou M, Khan KN, Michaelides M. Macular dystrophies: clinical and imaging features, molecular genetics and therapeutic options. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(4):451-60.
16. Melillo P, Prinster A, Di Iorio V, Olivo G, D'Alterio FM, Coccozza S, et al. Biofeedback Rehabilitation and Visual Cortex Response in Stargardt's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Translational Vision Science & Technology*. 2020;9(6):6-6.
17. Ratra D, Gopalakrishnan S, Dalan D, Ratra V, Damkondwar D, Laxmi G. Visual rehabilitation using microperimetric acoustic biofeedback training in individuals with central scotoma. *Clinical and Experimental Optometry*. 2019;102(2):172-9.
18. Vingolo EM, De Rosa V, Rigoni E. Clinical correlation between retinal sensitivity and foveal thickness in retinitis pigmentosa patients. *European Journal of Ophthalmology*. 2017;27(3):352-6.
19. Chiba A, Miura G, Baba T, Yamamoto S. Determination of Length of Interdigitation Zone by Optical Coherence Tomography and Retinal Sensitivity by Microperimetry and Their Relationship to Progression of Retinitis Pigmentosa. *BioMed Research International*. 2019;1217270.
20. Iftikhar M, Kherani S, Kaur R, Lemus M, Nefalar A, Usmani B, et al. Progression of Retinitis Pigmentosa as Measured on Microperimetry: The PREP-1. 2018
21. Sahli E, Altinbay D, Bingol Kiziltunc P, Idil A. Effectiveness of Low Vision Rehabilitation Using Microperimetric Acoustic Biofeedback Training in Patients with Central Scotoma. *Current Eye Research*. 2020;1-8.
22. Vingolo EM, Salvatore S, Cavarretta S. Low-vision rehabilitation by means of MP-1 biofeedback examination in patients with different macular diseases: a pilot study. *Applied psychophysiology and biofeedback*. 2009;34(2):127-33.
23. Verdina T, Giacomelli G, Sodi A, Pennino M, Paggini C, Murro V, et al. Biofeedback rehabilitation of eccentric fixation in patients with Stargardt disease. *Eur J Ophthalmology*. 2013;23(5):723-31.
24. Scuderi G, Verboschi F, Domanico D, Spadea L. Fixation improvement through biofeedback rehabilitation in Stargardt disease. *Case Reports in Medicine*. 2016.
25. Morales MU, Saker S, Wilde C, Rubinstein M, Limoli P, Amoaku WM. Biofeedback fixation training method for improving eccentric vision in patients with loss of foveal function secondary to different maculopathies. *International Ophthalmology*. 2020;40(2): 305-12.
26. Schönbach EM, Ibrahim MA, Kong X, Strauss RW, Munoz B, Birch DG, et al. Metrics and acquisition modes for fixation stability as a visual function biomarker. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017;58(6):268-76.
27. Schönbach EM, Wolfson Y, Strauss RW, Ibrahim MA, Kong X, Muñoz B, et al. Macular sensitivity measured with microperimetry in Stargardt disease in the progression of atrophy secondary to Stargardt disease (ProgStar) study: report no. 7. *JAMA Ophthalmology*. 2017;135(7):696-703.
28. Schönbach EM, Strauss RW, Muñoz B, Wolfson Y, Ibrahim MA, Birch DG, et al. Longitudinal Microperimetric Changes of Macular Sensitivity in Stargardt Disease After 12 Months: ProgStar Report No. 13. *JAMA Ophthalmology*. 2020;138(7):772-9.
29. Schönbach EM, Janeschitz-Kriegl L, Strauss RW, Cattaneo ME, Fujinami K, Birch DG, et al. The progression of Stargardt disease using volumetric hill of vision analyses over 24 months: ProgStar Report No. 15. *American Journal of Ophthalmology*. 2021;230: 123-33.
30. Kong X, Ibrahim-Ahmed M, Bittencourt MG, Strauss RW, Birch DG, Cideciyan AV, et al. Longitudinal changes in scotopic and mesopic macular function as assessed with microperimetry in patients with Stargardt disease: SMART Study Report No. 2. *American Journal of Ophthalmology*. 2022;236:32-44.
31. Funatsu J, Murakami Y, Nakatake S, Akiyama M, Fujiwara K, Shimokawa S, et al. Direct comparison of retinal structure and function in retinitis pigmentosa by co-registering microperimetry and optical coherence tomography. *PLoS one*. 2019;14(12): e0226097.
32. Asahina Y, Kitano M, Hashimoto Y, Yanagisawa M, Murata H, Inoue T, et al. The structure-function relationship measured with optical coherence tomography and a microperimeter with auto-tracking: the MP-3, in patients with retinitis pigmentosa. *Scientific reports*. 2017;7(1):15766.
33. Corazza P, Cirafici P, Testa V, Orlans 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*. 2021;244(1):27-33.
34. Roshandel D, Thompson JA, Charng J, Zhang D, Chelva E, Arunachalam S, et al. Exploring microperimetry and autofluorescence endpoints for monitoring disease progression in PRPF31-associated retinopathy. *Ophthalmic Genetics*. 2021;42(1):1-14.
35. Sugawara T, Sato E, Baba T, Hagiwara A, Tawada A, Yamamoto S. Relationship between vision-related quality of life and microperimetry-

- determined macular sensitivity in patients with retinitis pigmentosa. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2011;55(6): 643-6.
36. Krishnan AK, Roman AJ, Swider M, Jacobson SG, Cideciyan AV. Macular rod function in retinitis pigmentosa measured with scotopic microperimetry. *Translational Vision Science & Technology*. 2021;10(11):3.
 37. Cideciyan AV, Swider M, Aleman TS, Feuer WJ, Schwartz SB, Russell R, et al. Macular function in macular degenerations: repeatability of microperimetry as a potential outcome measure for ABCA4-associated retinopathy trials. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53(2):841-52.
 38. Bagdonaite-Bejarano L, Hansen RM, Fulton AB. Microperimetry in Three Inherited Retinal Disorders. In *Seminars in Ophthalmology*. 2019;34(4):334-9.
 39. Pfau M, Holz FG, Müller PL. Retinal light sensitivity as outcome measure in recessive Stargardt disease. *British Journal of Ophthalmology*. 2021;105(2), 258-64.
 40. Testa F, Di Iorio V, Gallo B, Marchese M, Nesti A, De Rosa G, et al. Carbonic anhydrase inhibitors in patients with X-linked retinoschisis: effects on macular morphology and function. *Ophthalmic Genetics*. 2019;40(3):207-12. <https://doi.org/10.1080/13816810.2019.1616303>
 41. Cukras C, Wiley HE, Jeffrey BG, Sen HN, Turrieff A, Zeng Y, et al. Retinal AAV8-RS1 gene therapy for X-linked retinoschisis: initial findings from a phase I/IIa trial by intravitreal delivery. *Molecular Therapy*. 2018;26(9):2282-94.
 42. Shinohara K, Shimada N, Takase H, Ohno-matsui K. Functional and structural outcomes after fovea-sparing internal limiting membrane peeling for myopic macular retinoschisis by microperimetry. *retina (philadelphia, pa.)*. 2020;40(8):1500-11. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000002627>
 43. MacLaren RE, Groppe M, Barnard AR, Cottrill CL, Tolmachova T, Seymour L, et al. Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase 1/2 clinical trial. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9923):1129-37. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62117-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62117-0)
 44. Fischer MD, Ochakovski GA, Beier B, Seitz IP, Vaheb Y, Kortuem C, et al. Efficacy and Safety of Retinal Gene Therapy Using Adeno-Associated Virus Vector for Patients With Choroideremia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;137(11):1247-54.
 45. Jolly JK, Xue K, Edwards TL, Groppe M, MacLaren RE. Characterizing the Natural History of Visual Function in Choroideremia Using Microperimetry and Multimodal Retinal Imaging. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017;58(12):5575-83. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-22486>
 46. Dimopoulos IS, Tseng C, MacDonald IM. Microperimetry as an Outcome Measure in Choroideremia Trials: Reproducibility and Beyond. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(10):4151-61. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-193>
 47. Lad EM, Duncan JL, Liang W, Maguire MG, Ayala AR, Audo I, et al. Baseline microperimetry and OCT in the RUSH2A study: structure-function association and correlation with disease severity. *American Journal of Ophthalmology*. 2022;244:98-116.
 48. Kong X, Hafiz G, Wehling D, Akhlaq A, Campochiaro PA. Locus-level changes in macular sensitivity in patients with retinitis pigmentosa treated with oral N-acetylcysteine. *American Journal of Ophthalmology*. 2021;221:105-14
 49. Scalinci SZ, Valsecchi N, Pacella E, Trovato Battagliola E. Effects of photo-biomodulation in stargardt disease. *Clinical Ophthalmology*. 2022;16:85-91.
 50. Roshandel D, Thompson JA, Jeffery RCH, Sampson DM, Chelva E, McLaren TL, et al. Multimodal retinal imaging and microperimetry reveal a novel phenotype and potential trial end points in CRB1-associated retinopathies. *Translational Vision Science & Technology*. 2021;10(2):38.
 51. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cirugía Española*. 2014; 92(2):82-88.