

DEPARTAMENT DE CIRURGÍA  
FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA



VNIVERSITAT  
ID VALÈNCIA

---

# GROSOR COROIDEO EN LA RETINOSIS PIGMENTARIA

---

Tesis Doctoral

**Dirigida por:**

**Prof. Dr. Manuel Díaz Llopis**

**Dr. Salvador García Delpech**

**Dr. David Salom Alonso**

**Presentada por:**

**Empar Sanz Marco**

Licenciada en Medicina  
Curso de doctorado: 992-040G Cirugía en otoneurooftalmología

**Valencia, 2013**

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

**Departament de cirurgia. Facultat de medicina i odontologia**

**Título de Tesis Doctoral:**

**Grosor coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

**Presentada por:**

**Empar Sanz Marco**

Licenciada en Medicina

Programa de Doctorado: 992-040G Cirugía en Otoneurooftalmología

**Directores:**

**Prof. Dr. Manuel Díaz Llopis**

**Dr. Salvador García Delpech**

**Dr. David Salom Alonso**

**Valencia, 2013**

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

MANUEL DÍAZ LLOPIS, Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe de Servicio del Nuevo Hospital Universitario y Politécnico La Fe y Catedrático de Oftalmología del Departamento de cirugía de la Facultat de Medicina i Odontologia, de la Universitat de València.

SALVADOR GARCÍA DELPECH, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor asociado de la Facultat de Medicina i Odontologia, de la Universitat de València y Médico adjunto oftalmólogo del Nuevo Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

DAVID SALOM ALONSO, Doctor en Medicina y Cirugía y Médico adjunto oftalmólogo del Nuevo Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

CERTIFICAN QUE: La presente tesis doctoral presentada por la licenciada en Medicina EMPAR SANZ MARCO, que lleva por título "Grosor coroideo en la Retinosis Pigmentaria" ha sido realizada bajo nuestra dirección. Y para que así conste, y en cumplimiento de la legislación vigente, presentamos esta memoria y firmamos este certificado.

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

## Agradecimientos

Quien tiene mucho que agradecer es afortunado. Me siento, por tanto, muy feliz de poder darles las gracias a los **DRES. MANUEL DÍAZ LLOPIS, SALVADOR GARCÍA DELPECH y DAVID SALOM ALONSO** por la dirección de esta Tesis y por haberme introducido en el maravilloso mundo de la Oftalmología.

A mis compañeros y colaboradores del servicio de oftalmología de la Nueva Fe, en especial al **DR. ROBERTO GALLEGO**, por apoyarme siempre y animarme a realizar este proyecto, a **MARÍA ANDREU** por ayudarme en la recogida de datos, al **DR. SALVADOR GARCÍA** por su dedicación, al **DR. DAVID SALOM** por enseñarme qué es la Retinosis Pigmentaria y darme acceso a todos los pacientes de la tesis y al **DR. MANUEL DÍAZ** por su paciencia.

Y por último al Hospital La Nueva Fe por los medios e infraestructuras que ha puesto a mi disposición para la realización de esta Tesis doctoral.

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

"No es el objeto lo que importa, sino el ojo; si el ojo está ahí, el objeto se encontrará, y si no tenéis el ojo, cualquiera que sea el objeto no encontrareis nada en él"

**Fëdor Dostoyevski (1821-1881)**

"Me lo contaron y lo olvidé. Lo vi y lo entendí. Lo hice y lo aprendí"

**Confucio (552?-479 a. C.)**

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

"Als meus pares, al meu germà i a Pablo per donar-me suport sempre"

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

# ÍNDICE GENERAL

<b>ÍNDICE GENERAL.....</b>	<b>13</b>
<b>LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS.....</b>	<b>23</b>
<b>ÍNDICE DE GRÁFICOS.....</b>	<b>25</b>
<b>ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....</b>	<b>31</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS.....</b>	<b>39</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>45</b>
<b>RETINOSIS PIGMENTARIA.....</b>	<b>47</b>
1. DEFINICIÓN.....	47
2. CLÍNICA.....	48
3. RETINOSIS PIGMENTARIA SINDRÓMICA.....	50
4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	51
4.1 Exploración básica.....	51
4.2 Campo visual.....	57
4.3 Electrorretinograma multifocal. ERGmf.....	58
4.4 Autofluorescencia.....	62

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

4.5 Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral. HD-OCT .....	68
5. SUBTIPOS DE RETINOSIS PIGMENTARIA .....	73
6. PATRONES HEREDITARIOS Y GENES CAUSALES .....	76
7. VÍAS BIOQUÍMICAS AFECTADAS .....	77
8. TRATAMIENTO .....	79
EL GROSOR COROIDEO Y LA PATOLOGÍA RETINIANA.....	85
1. FISIOLÓGÍA COROIDEA.....	86
2. ACTUALES SISTEMAS DE MEDICIÓN DE GROSOR COROIDEO.....	88
3. COROIDES Y PATOLOGÍA RETINIANA.....	93
4. COROIDES Y RETINOSIS PIGMENTARIA.....	95
EL FUTURO .....	99
1. TERAPIA GÉNICA .....	99

## Índice General

---

2. INTERVENCIONES EN VÍAS BIOQUÍMICAS SECUNDARIAS	100
3. TRASPLANTES DE TEJIDO RETINIANO SANO.....	100
4. IMPLANTE DE DISPOSITIVOS DE VISIÓN ARTIFICIAL O DE ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA.....	101
<b>2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b> .....	105
Cuestiones específicas planteadas a partir de los conocimientos actuales sobre el grosor coroideo y la Retinosis Pigmentaria.....	105
<b>3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b> .....	109
1. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO.....	109
2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	109
2.1 Objetivos principales.....	109
2.2 Objetivos secundarios.....	109
<b>4. MATERIALES Y MÉTODO</b> .....	111
1. METODOLOGÍA UTILIZADA.....	113
ALGORITMO DEL TRABAJO.....	114
2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS PACIENTES.....	115

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

2.1 Criterios de selección de los pacientes con Retinosis Pigmentaria.....	115
2.2 Criterios de selección de los pacientes control .....	116
3. RECOGIDA DE DATOS Y CLASIFICACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON RETINOSIS PIGMENTARIA .....	117
3.1 Campimetría .....	117
3.2 Autofluorescencia.....	118
3.3. Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral.....	121
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	126
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>131</b>
1. MUESTRA ESTUDIO .....	131
2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS.....	133
3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA DE PACIENTES CON RETINOSIS PIGMENTARIA .....	139
4. MEDICIONES DE GROSOR COROIDEO .....	155

## Índice General

---

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL GROSOR COROIDEO.....	160
5.1 Estudio de normalidad y homocedasticidad de la muestra .....	160
5.2 Estudio comparativo entre sujetos sanos y pacientes con Retinosis Pigmentaria .....	165
5.3 Subanálisis del patrón del grosor coroideo en ambos grupos.....	185
6. CORRELACIÓN ENTRE EL GROSOR COROIDEO Y LA EXPLORACIÓN FÍSICA DE LOS PACIENTES CON RETINOSIS PIGMENTARIA .....	187
7. DATOS DE LA EXPLORACIÓN FUNCIONAL Y ANATÓMICA SEGÚN EL GÉNERO DE LOS PACIENTES.....	198
8. RESULTADOS SECUNDARIOS. CORRELACIÓN DE LAS PRUEBAS FUNCIONALES ENTRE SÍ.....	201
<b>6. DESARROLLO ARGUMENTAL .....</b>	<b>209</b>
1. HALLAZGOS EN LA EXPLORACIÓN FUNCIONAL DE LOS PACIENTES CON RETINOSIS PIGMENTARIA .....	211
1.1 Autofluorescencia.....	212
1.2 Tomografía de coherencia óptica .....	214

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

2. GROSOR COROIDEO EN LOS PACIENTES CON RETINOSIS PIGMENTARIA .....	218
2.1 Adelgazamiento coroideo en la Retinosis Pigmentaria .....	218
2.2 Justificación del adelgazamiento coroideo. Posibles causas .....	220
2.3 Adelgazamiento coroideo. Potenciales consecuencias y correlato funcional.....	223
2.4 La presión arterial como factor coadyuvante .....	228
2.5 La edad como factor coadyuvante al adelgazamiento coroideo.....	230
2.6 Diferencias sexuales en cuanto al grosor coroideo..	231
<b>7.CONCLUSIONES</b> .....	241
1. CONCLUSIONES PRINCIPALES .....	243
2. CONCLUSIONES SECUNDARIAS .....	243
3. OTRAS CONCLUSIONES .....	244
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	247

---

<b>9. APÉNDICE DOCUMENTAL.....</b>	<b>269</b>
Anexo 1. Consentimiento informado .....	271
Anexo 2. Test de normalidad y homocedasticidad para la edad.....	273
Anexo 3. Test de Chi-cuadrado para el género.....	275
Anexo 4. Test de normalidad y de homocedasticidad para el grosor coroideo .....	276
Anexo 5. Resultados estadísticos descriptivos para casos y controles.....	278
Anexo 6. t-Student para el grosor coroideo.....	279
Anexo 7. t-Student para el grosor coroideo entre varones y mujeres en el grupo de pacientes .....	280
Anexo 8. t-Student para el grosor coroideo entre varones y mujeres en el grupo control.....	282
Anexo 9. t-Student para el grosor coroideo los varones sanos y enfermos y entre las mujeres sanas y enfermas .....	284
Anexo 10. Test post-hoc de Scheffe para el patrón coroideo .....	288

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

Anexo 11. Correlación mediante test de Pearson del resultado de la exploración anatomofuncional y el grosor coroideo macular de los pacientes con Retinosis Pigmentaria .....	289
Anexo 12. t-Student para el resultado en la exploración anatomofuncional entre varones y mujeres en el grupo de pacientes.....	289



## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

## LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS

CBF *Choroidal Blood Flow*; flujo coroideo sanguíneo

CLDF *Confocal Laser Doppler Flowmetry*; fluorometría Doppler con láser confocal

DMAE Degeneración Macular Asociada a la Edad

EDI-OCT *Enhanced Depth Imaging spectral-domain Optical Coherence Tomography*; tomografía de coherencia óptica de dominio espectral de imágenes de profundidad mejorada.

EPR Epitelio Pigmentario de la Retina

ERG Electrorretinograma

ERGMf Electrorretinograma multifocal

FAF Autofluorescencia

GC Grosor coroideo

HD-OCT *High Definition Optical Coherence Tomography*; tomografía de coherencia óptica de alta definición

OPA *Ocular Pulse Amplitude*, amplitud de pulso ocular

POBF *Pulsatile Ocular Blood Flow*; flujo coroideo pulsátil ocular.

RP Retinosis Pigmentaria

VEFG *Vascular Endothelial Growth Factor*, factor de crecimiento endotelial vascular

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

- Gráfico 1.** Curva normalidad para la edad en la muestra. Los datos para la edad se ajustaron a la curva de la normalidad siendo por tanto comparables mediante el test t-Student para datos independientes de la edad. .... 136
- Gráfico 2.** Edad en ambas muestras representada en un diagrama de cajas ..... 137
- Gráfico 3.** Histograma para género en ambas muestras. .... 138
- Gráfico 4.** Diagrama de sectores. El primer diagrama de sectores representa los porcentajes de pacientes que fueron clasificados en las 8 categorías expuestas en el materiales y método según el patrón observado en la autofluorescencia, el siguiente diagrama de sectores representa el porcentaje de pacientes que presentaron o no el anillo hiperautofluorescente macular. .... 147
- Gráfico 5.** Diagrama de sectores. Representa los porcentajes de pacientes que fueron clasificados en las 5 categorías expuestas en el apartado material y métodos según los grados de visión conservados en la campimetría. .... 149
- Gráfico 6.** Diagrama de sectores. Representa los porcentajes de pacientes presentaron alteraciones maculares objetivables mediante HD-OCT. .... 150

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

- Gráfico 7.** Histograma y curva de normalidad para cada uno de los puntos de medición del grosor coroideo, temporal 2000, 1500 y 1000  $\mu\text{m}$ . .....162
- Gráfico 8.** Histograma y curva de normalidad para cada uno de los puntos de medición del grosor coroideo a nivel macular. ....163
- Gráfico 9.** Histograma y curva de normalidad para cada uno de los puntos de medición del grosor coroideo, nasal 2000, 1500 y 1000  $\mu\text{m}$ . .....164
- Gráfico 10.** Diagrama de cajas para el grosor coroideo a 2000, 1500 y 1000  $\mu\text{m}$  temporales, de los pacientes con Retinosis Pigmentaria y de los sujetos control. ....167
- Gráfico 11.** Diagrama de cajas para el grosor coroideo a 500  $\mu\text{m}$  temporal, nasal y subumbo, de los pacientes con Retinosis Pigmentaria y de los sujetos control. ....168
- Gráfico 12.** Diagrama de cajas para el grosor coroideo a 1000, 1500 y 2000  $\mu\text{m}$  nasales, de los pacientes con Retinosis Pigmentaria y de los sujetos control. ....169
- Gráfico 13.** Diagrama de cajas que representa la edad en los varones y mujeres enfermos por un lado y la edad de los varones y mujeres sanos por otro. ....171

- Gráfico 14.** Diagrama de cajas para el grosor coroideo temporal a 2000, 1500 y 1000  $\mu\text{m}$  en varones y mujeres sanos y enfermos de Retinosis Pigmentaria. .... 173
- Gráfico 15.** Diagrama de cajas para el grosor coroideo temporal a 500  $\mu\text{m}$ , subumbo y nasal a 500  $\mu\text{m}$ , en varones y mujeres sanos y enfermos de Retinosis Pigmentaria. .... 174
- Gráfico 16.** Diagrama de cajas para el grosor coroideo nasal a 1000, 1500 y 2000  $\mu\text{m}$  en varones y mujeres sanos y enfermos de Retinosis Pigmentaria. .... 175
- Gráfico 17.** Gráfico de tendencias, se observa como el grosor coroideo es superior en varones respecto al de mujeres en el grupo control y es inferior en el grupo de pacientes, siendo además esta diferencia mayor en la región macular. .... 178
- Gráfico 18.** Diagrama de cajas correspondiente a la edad de las mujeres sanas y enfermas y de los varones sanos y enfermos. .... 180
- Gráfico 19.** Diagrama de cajas que representa las diferencias del grosor coroideo temporal entre los varones sanos y enfermos de un lado y entre las mujeres sanas y enfermas del otro. Las diferencias observadas en todos los puntos de medición, no sólo los espesores coroideos maculares, fueron significativamente diferentes entre los varones

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

- controles y los afectados de Retinosis Pigmentaria, y entre las mujeres controles y las afectadas de Retinosis Pigmentaria ( $p < 0,001$ ). .....182
- Gráfico 20.** Diagrama de cajas que representa las diferencias del grosor coroideo macular entre los varones sanos y enfermos de un lado y entre las mujeres sanas y enfermas del otro. ....183
- Gráfico 21.** Diagrama de cajas que representa las diferencias del grosor coroideo nasal entre los varones sanos y enfermos de un lado y entre las mujeres sanas y enfermas del otro. ....184
- Gráfico 22.** Curva de las medias del grosor coroideo en pacientes con Retinosis Pigmentaria y en sujetos control. ....186
- Gráfico 23.** Diagrama de dispersión de puntos. Grosor macular/Longitud de la línea IS/OS. ....190
- Gráfico 24.** Diagrama de dispersión de puntos. Grosor macular/Agudeza visual.....191
- Gráfico 25.** Diagrama de dispersión de puntos. Grosor macular/Grados de visión preservados. ....192
- Gráfico 26.** Diagrama de dispersión de puntos. Grosor macular/Índice de baja visión. ....193

- Gráfico 27.** Diagrama de dispersión de puntos. Grosor macular/  
Diámetro horizontal de autofluorescencia preservada. 194
- Gráfico 28.** Diagrama de dispersión de puntos. Grosor macular/  
Diámetro horizontal anillo hiperautofluorescente..... 195
- Gráfico 29.** Diagrama de dispersión de puntos. Se observa una  
correlación negativa moderada entre el grosor macular en  
ambos grupos y la edad, disminuyendo el grosor  
coroideo con la edad..... 197
- Gráfico 30.** Diagrama de dispersión de puntos. Nube de puntos en el  
que se observa una correlación positiva entre la  
autofluorescencia preservada y la longitud IS/OS y entre  
la autofluorescencia preservada y la agudeza visual... 202
- Gráfico 31.** Diagrama de dispersión de puntos. Nube de puntos en el  
que se observa correlación positiva entre el anillo  
hiperautofluorescente macular, la longitud IS/OS, los  
datos campimétricos (índice de baja visión y grados  
preservados), la autofluorescencia (diámetro de  
autofluorescencia preservada) y la agudeza visual. .... 203
- Gráfico 32.** Diagrama de dispersión de puntos. Nube de puntos en el  
que se observa una tendencia positiva entre la agudeza  
visual y la longitud IS/OS. .... 204
- Gráfico 33.** Diagrama de puntos en el que se observa correlación  
positiva entre el índice de baja visión, uno de los dos

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

resultados campimétricos, y: la agudeza visual, la autofluorescencia preservada y la longitud IS/OS. ....205

**Gráfico 34.** Diagrama de puntos en el que se observa correlación negativa entre la edad y la agudeza visual y el índice de baja visión, uno de los dos resultados de las mediciones campimétricas realizadas. ....206

**Gráfico 35.** Diagrama de cajas. Diagrama de cajas de la agudeza visual de los pacientes con Retinosis Pigmentaria, la media de la agudeza visual fue  $0,4 \pm 0,29$  en escala decimal. ....216

## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

- Ilustración 1.** A la izquierda, imagen percibida por un sujeto sano y a la derecha simulación de la percepción visual de un paciente con Retinosis Pigmentaria. .... 49
- Ilustración 2.** Catarata subcapsular posterior diagnosticada y posteriormente intervenida en un paciente de nuestra serie. Imagen del fondo de ojo donde se aprecia la opacidad inducida por la catarata. .... 52
- Ilustración 3.** Detalle de espículas óseas en periferia media retiniana. .... 53
- Ilustración 4.** Fondo de ojo de paciente con Retinosis Pigmentaria de nuestra serie, se aprecia palidez cérea leve del nervio óptico, espículas óseas en periferia media con atrofia del EPR difusa,afilamiento vascular y preservación de la coriorretina y del EPR entre las arcadas vasculares..... 54
- Ilustración 5.** Drusas papilares, se aprecia atrofia difusa coriorretiniana periférica con espículas óseas, conservación del EPR a nivel macular y drusas papilares que son hiperautofluorescentes en la autofluorescencia (imagen de la derecha). .... 55

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---

- Ilustración 6.** Imagen en la que se aprecia de forma notable la palidez c6rea papilar, el afilamiento vascular junto a las esp6culas 6seas y la presencia de fl6culos v6treos, (flecha negra), siendo un estadio 3 de alteraci6n v6treo.....56
- Ilustraci6n 7.** Campo visual mapa de grises. Se observa el t6pico patr6n en ca6n de escopeta con p6rdida de la agudeza visual perif6rica en un paciente con Retinosis Pigmentaria de nuestra serie. ....57
- Ilustraci6n 8.** ERGmf de un paciente afecto de Retinosis Pigmentaria de nuestra serie. Se observa ca6da de las amplitudes de los anillos perif6ricos respecto a los anillos centrales con correspondencia en la imagen en tres dimensiones de los anillos estudiados.....61
- Ilustraci6n 9.** Autofluorescencia de paciente con Retinosis Pigmentaria de nuestra serie, en la que observa hipoautofluorescencia marcada en periferia media que empieza a afectar al polo posterior que se corresponde a la atrofia neuroretiniana y del EPR que se observa en la funduscopia.....63
- Ilustraci6n 10.** Autofluorescencia y correspondencia con la funduscopia de un paciente con Retinosis Pigmentaria de nuestra serie. Se puede observar

hipoautofluorescencia en periferia media con bloqueo secundario de la autofluorescencia por las espículas óseas y patrón normofluorescente entre las arcadas, sin presencia de anillo parafoveal hiperautofluorescente..... 64

**Ilustración 11.** Autofluorescencia de ambos ojos, de una paciente con Retinosis Pigmentaria, en las que se puede observar el anillo hiperautofluorescente parafoveal en ambos ojos y la hipoautofluorescencia periférica muy marcada..... 66

**Ilustración 12 .** Autofluorescencia de paciente con Retinosis Pigmentaria de nuestra serie, en la parte superior izquierda se observa anillo parafoveal hiperautofluorescente, sin correlato en la imagen del fondo de ojo, con correspondencia con mayores amplitudes de las ondas N1P1 del ERGmf en el área interna del anillo. En la parte superior derecha, se aprecia como la longitud del diámetro del anillo hiperautofluorescente se corresponde con la longitud de la línea de conjunción IS/OS. En la parte inferior derecha se observa mapa de grises del campo visual del mismo paciente..... 67

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

- Ilustración 13.** Pseudoquistes retinianos en capas externas retinianas en una HD-OCT, realizada a un paciente con Retinosis Pigmentaria de nuestra serie.....69
- Ilustración 14.** HD-OCT de paciente con Retinosis Pigmentaria avanzada en nuestra serie. Se observa adelgazamiento patente de todas las capas retinianas .....70
- Ilustración 15.** HD-OCT de paciente con Retinosis Pigmentaria de nuestra serie en el que se observa edema macular difuso traccional con compromiso de la interfaz vitreoretiniana, desestructuración de las capas internas retinianas y desaparición de la línea IS/OS. Adelgazamiento y esclerosis coroidea franca. ....71
- Ilustración 16.** HD-OCT de paciente con Retinosis Pigmentaria de nuestra serie en el que se observa como en la imagen anterior el adelgazamiento de la CPE, de la CNE y de la MLE con disrupción de la línea IS/OS, en ambas áreas de transición (temporal y nasal), así como atrofia del EPR con efecto ventana en el extremo temporal de la imagen. ....72
- Ilustración 17.** Paciente con Retinosis Pigmentaria, subtipo punctata albescens (paciente 21) y paciente con retinosis típica (paciente 12). En la imagen de la Retinosis Pigmentaria punctata albescens, se observa

afilamiento vascular y una atrofia difusa del EPR que produce una imagen blanquecina de la periferia media, no objetivándose las típicas espículas óseas que sí que observamos en la imagen de la Retinosis Pigmentaria típica. En ambas autofluorescencias se observa una atrofia difusa de la periferia media, en la imagen de arriba a la derecha se observa además una hipoautofluorescencia foveal, mientras que en la autofluorescencia inferior se observa un anillo hiperautofluorescente con una areola hipoautofluorescente foveal..... 74

**Ilustración 18.** Imagen superior obtenida mediante angiografía con verde de indocianina e imagen inferior obtenida mediante angiofluoresceingrafía (tiempos precoces). En la imagen superior se aprecian los vasos coroideos y un silencio coroideo macular, correspondiente a una zona de coroiditis que presentaba la paciente. En la imagen inferior se observa con mayor definición los vasos retinianos y la red coriocapilar, con una imagen oscurecida en la región temporal macular correspondiente al desprendimiento seroso del neuroepitelio retiniano a dicho nivel. .... 89

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---

- Ilustración 19.** Imagen de nuestra serie obtenida mediante HD-OCT Cirrus, se observa la conjunción esclera-coroides así como las diferentes capas retinianas. ....91
- Ilustración 20.** Imagen obtenida mediante EDI-OCT en la que se aprecia la conjunción esclera-coroides. Extraída de Spaide et al (Am J Ophthalmol. 2008)<sup>66</sup> .....92
- Ilustración 21.** Imágenes en autofluorescencia de los cuatro patrones observados en nuestra serie de pacientes: grupo 1 autofluorescencia conservada en polo posterior; grupo 2 autofluorescencia moteada; grupo 3 hipoautofluorescencia difusa; grupo 4 hipoautofluorescencia parcheada. ....120
- Ilustración 22.** Imágenes tomográficas realizadas con HD-OCT® de un sujeto control, arriba, y de un paciente con Retinosis Pigmentaria abajo, con las diferentes mediciones de grosor coroideo realizadas. ....122
- Ilustración 23.** Las imágenes tomográficas obtenidas del ojo derecho (figuras a y c). ....124
- Ilustración 24.** Las imágenes tomográficas obtenidas del ojo izquierdo invertidas (figuras b y d) .....125
- Ilustración 25.** Ojo izquierdo de paciente con Retinosis Pigmentaria y quistes a nivel foveolar, donde se aprecia pérdida de la línea IS/OS en el haz papilomacular (flecha

naranja), hialoides adherida a neuroretina, quistes intrarretinianos (flechas verdes) a nivel foveolar y conjunción esclera-coroides no visible (flechas rojas), razón por la que este ojo fue excluido del estudio.. 132

**Ilustración 26.** Alteraciones maculares observadas en la muestra de pacientes con Retinosis Pigmentaria. Figura 1: Edema macular quístico; figura 2: Hialoides anclada en umbo. .... 151

**Ilustración 27.** Alteraciones maculares observadas en la muestra de pacientes con Retinosis Pigmentaria. Figura 3: Tracción vitreomacular con pérdida del perfil foveal; figura 4: Agujero lamelar macular..... 152

**Ilustración 28.** Ojo derecho del paciente 29 (imagen superior) y ojo izquierdo del paciente 40 (imagen inferior). ..... 154

**Ilustración 29.** Esquema de las posible fisiopatogenia del adelgazamiento coroideo en la Retinosis Pigmentaria. La muerte de fotorreceptores produciría una disminución de la producción de NO y a su vez una reducción de la actividad metabólica y por tanto una hipocapnia y una hiperoxia, con lo que se produciría una vasoconstricción de los vasos coroideos, tanto por la hipocapnia como por la reducción de la concentración de NO, y de los vasos retinianos por la

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---

hiperoxia. Además la reducción de flujo vascular coroidal y retiniano incrementaría todavía más la isquemia relativa, incrementándose la destrucción de los fotorreceptores y cerrándose de este modo el ciclo.  
Leyenda: NO: Óxido nítrico. ....222

**Ilustración 30.** Paciente miope excluida del estudio. Ojo excluido del estudio por presentar alta miopía (12D) con coroidosis miópica, alteración del EPR macular, papila oblicua y atrofia peripapilar. En la autofluorescencia se observa la atrofia peripapilar y la alteración macular. En la HD-OCT se objetiva adelgazamiento extremo coroidal con conservación de la neuroretina.....229

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Clasificación campimétrica de los pacientes con Retinosis Pigmentaria según los grados de visión conservados. ....	118
<b>Tabla 2.</b> Clasificación de los pacientes según el patrón autofluorescente (FAF) que presentasen.....	119
<b>Tabla 3.</b> Causas de exclusión del grupo estudio.....	131
<b>Tabla 4.</b> Datos epidemiológicos (edad y sexo) del grupo de Retinosis Pigmentaria. ....	134
<b>Tabla 5.</b> Datos epidemiológicos (edad y sexo) de los sujetos control. ....	135
<b>Tabla 6.</b> Datos sobre la exploración funcional del grupo con Retinosis Pigmentaria. ....	140
<b>Tabla 7.</b> Tabla que representa los porcentajes de pacientes según el patrón de autofluorescencia observado. ....	146
<b>Tabla 8.</b> Tabla que representa los porcentajes de pacientes según los grados de visión conservados en la campimetría. ....	148
<b>Tabla 9.</b> Tabla que representa los porcentajes de pacientes según las alteraciones maculares observadas.....	150
<b>Tabla 10.</b> Tabla de grosores coroides del grupo con Retinosis Pigmentaria. ....	157

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---

- Tabla 11.** Tabla de grosores coroideos del grupo control .....159
- Tabla 12.** Resultados de los test de normalidad y homocedasticidad.  
.....161
- Tabla 13.** t-Student para el grosor coroideo. Grosor medio en pacientes y controles en cada punto de medición y resultado de su comparación estadística. ....165
- Tabla 14.** Tabla de la edad de los sujetos sanos y enfermos subclasificados según el género.....170
- Tabla 15.** Resultados de la comparación estadística mediante el test de t-Student entre varones y mujeres del grupo de pacientes afectos de Retinosis Pigmentaria. ....176
- Tabla 16.** Resultados de la comparación estadística mediante el test de t-Student entre varones y mujeres del grupo de pacientes controles. ....177
- Tabla 17.** Edad en ambos grupos según el sexo. Mediante t-Student se observó que las muestras eran homogéneas ( $p>0,05$ ) a pesar de haberlos subclasificado por género.....179
- Tabla 18.** Comparativa entre los varones sanos y enfermos y entre las mujeres sanas y enfermas de Retinosis Pigmentaria. ....181
- Tabla 19.** Tabla con los resultados de la correlación entre el grosor coroideo macular y la exploración funcional de los pacientes con Retinosis Pigmentaria. Mediante un asterisco

se indica una $p < 0,05$ y mediante un doble asterisco una $p < 0,01$ . .....	187
<b>Tabla 20.</b> La correlación entre la edad de los sujetos sanos y el grosor coroideo es negativa y estadística por lo que a mayor edad, el espesor coroideo va disminuyendo. ....	196
<b>Tabla 21.</b> Coeficiente de regresión lineal entre la edad y el grosor coroideo macular en el grupo de pacientes y en el grupo sujetos control. ....	198
<b>Tabla 22.</b> Datos de la exploración funcional y anatómica según el género de los pacientes analizados. Se comparó el resultado de las diferentes pruebas anatomofuncionales entre los varones y las mujeres enfermas mediante el test de t-Student para variables independientes. Se observó que las mujeres presentaban mejores resultados funcionales pero esta diferencia sólo fue estadística para la longitud de la línea IS/OS.....	200
<b>Tabla 23.</b> Tabla con los resultados de la correlación entre las diferentes pruebas fruto de la exploración funcional de los pacientes con Retinosis Pigmentaria. Los resultados indicados mediante un doble asterisco corresponden a las correlaciones que se encuentran con un valor de $p < 0,01$ , y los valores indicados mediante un asterisco corresponden a correlaciones con $p < 0,05$ . ....	202

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

**Tabla 24.** Tabla extraída de Gupta et al (Surv Ophthalmol. 2005)<sup>114</sup>.

En la tabla se documentan las diferencias en cuanto a la prevalencia de diferentes enfermedades oftalmológicas entre mujeres pre y postmenopáusicas y entre hombres y mujeres. ....233

**Tabla 25.** Tabla extraída de Gupta et al (Surv Ophthalmol. 2005)<sup>114</sup>.

En la tabla se documenta la presencia de los diferentes receptores estrogénicos en los diferentes tejidos oculares. De este modo observamos como existen receptores sexuales a nivel retiniano. ....234



## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

A la derecha: *Detalle de espículas óseas en paciente con Retinosis Pigmentaria. Atrofia del EPR con visualización de los vasos coroideos.*



**1. INTRODUCCIÓN**

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

# 1. INTRODUCCIÓN

## RETINOSIS PIGMENTARIA

### 1. Definición

Se denomina Retinosis Pigmentaria a un grupo de enfermedades hereditarias retinianas caracterizadas por la degeneración progresiva de los fotorreceptores. Es la degeneración retiniana más frecuente, presentando una prevalencia mundial de la Retinosis Pigmentaria de alrededor de 1 por cada 4.000 individuos, existiendo un total de más de 1 millón de personas afectadas.

Debuta con nictalopía en la adolescencia, evoluciona con pérdida de la visión periférica durante la edad adulta y finalmente produce pérdida de la visión central. Las pruebas electrofisiológicas como el electrorretinograma (ERG pattern y ERG multifocal o ERGmf) siguen siendo el método más sensible para su diagnóstico, diagnosticando la pérdida de funcionalidad de los fotorreceptores en estados preclínicos.

A continuación expondremos una breve revisión del estado actual del conocimiento de esta enfermedad.

### 2. Clínica

La Retinosis Pigmentaria es un trastorno altamente variable: algunos pacientes desarrollan pérdida visual sintomática en la edad pediátrica, mientras que otros permanecen asintomáticos hasta la mitad de la edad adulta. La mayoría de los pacientes presentan el patrón clásico de nictalopía en la adolescencia con pérdida del campo visual periférico medio al comienzo de la edad adulta.

A medida que la enfermedad avanza, progresa la amputación de la visión periférica, desarrollando una visión en cañón de escopeta o en túnel que termina afectando a la visión central, siendo la mayoría de los pacientes legalmente ciegos<sup>a</sup> al llegar a los 40 años, debido a la grave constricción que sufren en sus campos visuales (Ilustración 1).

Los síntomas visuales indican una pérdida gradual de los dos tipos de fotorreceptores: los bastones, que median la visión acromática en condiciones escotópicas y los conos, que son importantes para la visión en condiciones fotópicas, la visión cromática y la agudeza visual fina.

---

a Ceguera legal: En España se considera: “un ojo es ciego cuando su agudeza visual con corrección es 1/10 (0,1), o cuyo campo visual se encuentre reducido a 20°” (Crespo, 1980). No obstante, se reconocen como personas subsidiarias de prestaciones socioeconómicas (Orden de 8 de mayo 1979) a aquellas personas que presenten una agudeza visual de lejos menor de 20/200 (García Viso, 1992), y una amplitud del campo visual para igual o inferior a 10°.



**Ilustración 1.** A la izquierda, imagen percibida por un sujeto sano y a la derecha simulación de la percepción visual de un paciente con Retinosis Pigmentaria.

En la mayoría de las formas de Retinosis Pigmentaria típica, la pérdida de la función de los bastones excede la reducción de la sensibilidad de los conos. En otros tipos, el deterioro de los conos y los bastones es similar. Ocasionalmente, el déficit de los conos excede en gran medida al de los bastones, lo que se conoce como degeneración de conos y bastones<sup>1</sup>, una forma mixta de Retinosis Pigmentaria en la que la pérdida de la agudeza visual y una visión defectuosa del color son los síntomas iniciales más prominentes. Es frecuente el diagnóstico tardío de la Retinosis Pigmentaria debido al patrón periférico de pérdida visual (Ilustración 1) con mantenimiento de una buena agudeza visual, de modo que como ocurre en el glaucoma la mayoría de los pacientes no se percatan de la reducción periférica del campo visual hasta estados muy avanzados, requiriendo una pérdida del 90% de los conos para presentar una disminución manifiesta de la agudeza visual<sup>2</sup>.

### 3. Retinosis pigmentaria sindrómica

La Retinosis Pigmentaria es una enfermedad predominantemente oftalmológica. Sin embargo, entre el 20% y el 30% de los pacientes presentan formas sindrómicas con clínica extraocular asociada. El síndrome de Usher (Retinosis Pigmentaria junto a una deficiencia auditiva), es la forma sindrómica más frecuente, representando alrededor del 20% al 40%<sup>3</sup> de las personas con Retinosis Pigmentaria recesiva. Existen tres subtipos de síndrome Usher: tipo I: La pérdida de la audición es profunda congénita y asociada con ataxia vestibular; tipo II: Pérdida moderada o leve y no progresiva; y tipo III: Pérdida gradual de la audición años después de la juventud. Otra forma importante de Retinosis Pigmentaria sindrómica es el síndrome de Bardet-Biedl, que supone el 5-6% de los casos<sup>4, 5</sup>. Generalmente se hereda de forma autosómica recesiva. En este síndrome la Retinosis Pigmentaria se asocia de manera variable con obesidad, deficiencia cognitiva, polidactilia, hipogonadismo y malformaciones renales<sup>6,7</sup> y algunos pacientes desarrollan insuficiencia renal y necesitan ser trasplantados. Existen otros síndromes infrecuentes pero relevantes porque a diferencia de los anteriores tienen tratamiento, que instaurado precozmente podría salvar la visión de los pacientes: la abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig), la deficiencia de ácido fitánico oxidasa (enfermedad de Refsum) y la deficiencia de vitamina E aislada familiar (deficiencia en la proteína de transporte de  $\alpha$  tocoferol)<sup>8</sup>.

### 4. Pruebas complementarias

Los hallazgos que se encuentran en un paciente afectado de Retinosis Pigmentaria típica se relatan a continuación:

#### 4.1 Exploración básica

Los pacientes con Retinosis Pigmentaria suelen presentar buena agudeza visual, sin afectación en estadios iniciales o moderados de la visión cromática. La visión del color puede ser evaluada con diagramas de *Ishihara*, el panel de *Farnsworth D15* (Munsell Colour Laboratory; Macbeth, New Windsor, NY, EE.UU.), entre otras pruebas. La alteración de la visión de los colores podría demostrar una deficiencia en la función cónica azul (tritanopía adquirida), característica de retinitis pigmentosa avanzada o una alteración temprana de la visión cromática en pacientes con formas mixtas de Retinosis Pigmentaria.

Por otra parte, medidas como el umbral final de adaptación a la oscuridad que es una medida del grado de ceguera nocturna y la sensibilidad al contraste, son mediciones más sensibles en pacientes con Retinosis Pigmentaria iniciales o moderadas. El umbral final de adaptación a la oscuridad se mide tras un periodo de adaptación a la oscuridad bien con parches en los ojos o en una habitación completamente a oscuras. Luego se mide la intensidad más baja de luz blanca que pueda percibir. Si dicha intensidad es, por lo menos, 100 veces más brillante que la normal, se determina la

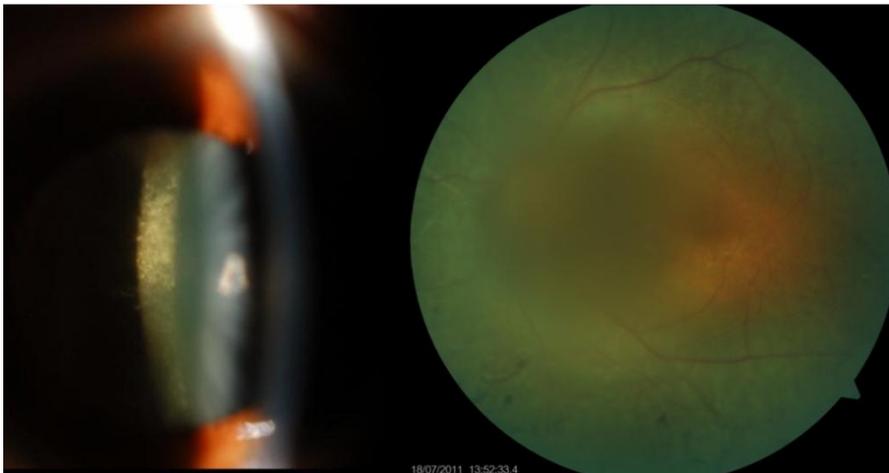
## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---

existencia de una pérdida grave de la sensibilidad de los bastones, y se debería advertir a los pacientes del riesgo de conducir al atardecer o durante la noche.

La sensibilidad al contraste se mide mediante un gráfico de contraste<sup>9</sup>. Un deterioro en la sensibilidad al contraste es una alteración frecuente en los pacientes con Retinosis Pigmentaria<sup>10</sup> y puede explicar una mala visión subjetiva en pacientes con buena agudeza visual.

La biomicroscopía con lámpara de hendidura, muestra cataratas subcapsulares posteriores en alrededor del 50% de las personas con retinitis pigmentosa (Ilustración 2)<sup>10, 11, 12</sup>.

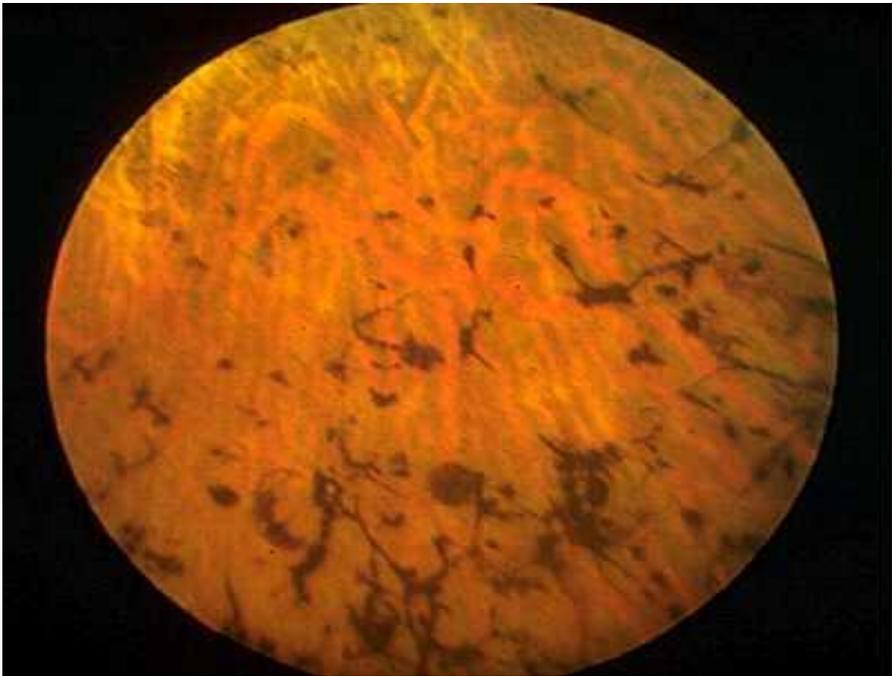


**Ilustración 2** Catarata subcapsular posterior diagnosticada y posteriormente intervenida en un paciente de nuestra serie. Imagen del fondo de ojo donde se aprecia la opacidad inducida por la catarata.

## 1. Introducción

---

En la funduscopia se observa: atenuación de los vasos retinianos, junto a palidez del nervio óptico y típicamente *espículas óseas* en periferia media que en formas más avanzadas se dirigen hacia el polo posterior (Ilustración 3 y 4). Dichas espículas óseas son depósitos de pigmento intrarretiniano de aspecto afilado que se generan cuando la melanina de las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR) apoptótico, migra hacia capas más internas de la neurorretina como respuesta a la muerte de los fotorreceptores<sup>13, 14</sup>.



**Ilustración 3.** Detalle de espículas óseas en periferia media retiniana.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---



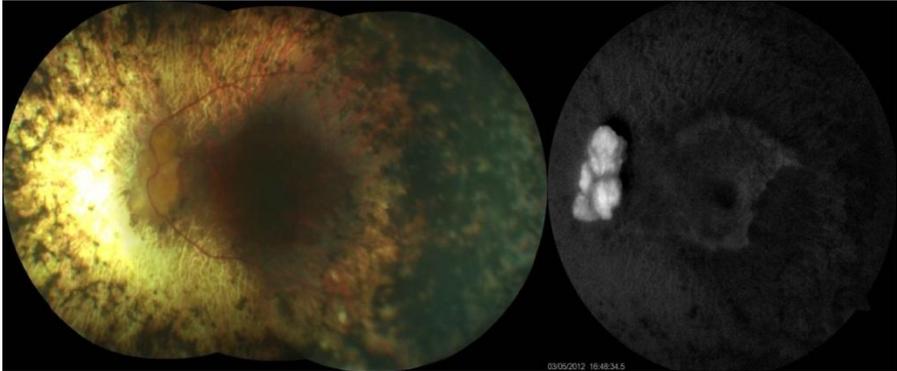
**Ilustración 4.** Fondo de ojo de paciente con Retinosis Pigmentaria de nuestra serie, se aprecia palidez cérea leve del nervio óptico, espículas óseas en periferia media con atrofia del EPR difusa, afinamiento vascular y preservación de la coriorretina y del EPR entre las arcadas vasculares.

Otros hallazgos en los pacientes con Retinosis Pigmentaria son las drusas papilares y las alteraciones vitreoretinianas, como la presencia de flóculos y opacidades vítreas.

Las drusas papilares aparecen en el 10% de los pacientes afectados de Retinosis Pigmentaria, sin diferencias importantes según el patrón hereditario<sup>15</sup> (Ilustración 5). La patogenia de las drusas

## 1. Introducción

papilares es incierta, algunos autores postulan que son productos secundarios de un transporte axonal alterado, mientras que otros postulan que son resultado de la exudación de vasos anormales<sup>16</sup>.



**Ilustración 5.** Drusas papilares, se aprecia atrofia difusa coriorretiniana periférica con espículas óseas, conservación del EPR a nivel macular y drusas papilares que son hiperautofluorescentes en la autofluorescencia (imagen de la derecha).

En cuanto a las alteraciones del vítreo, éstas se clasifican en cuatro estadios<sup>16</sup>:

Estadio 1: Partículas polvorientas.

Estadio 2: Desprendimiento del vítreo posterior.

Estadio 3: Condensación vítrea con opacidades reticulares o algodonosas (Ilustración 6).

Estadio 4: Colapso y reducción del volumen vítreo.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

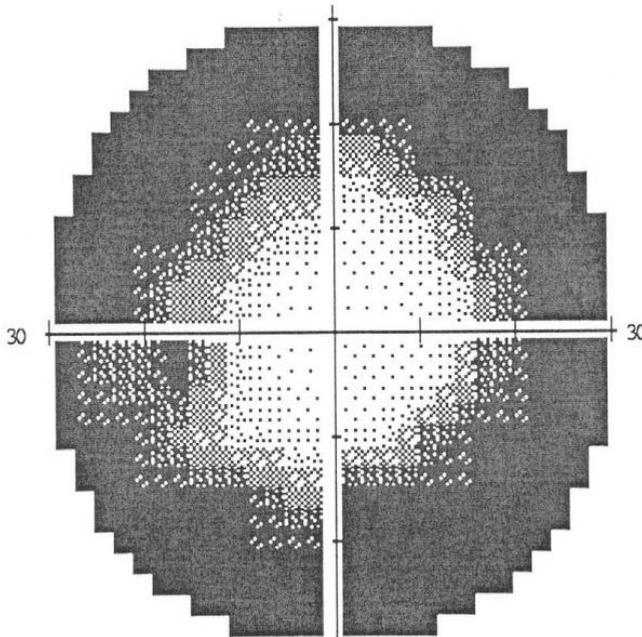
---



**Ilustración 6.** Imagen en la que se aprecia de forma notable la palidez cérea papilar, elafilamiento vascular junto a las espículas óseas y la presencia de flóculos vítreos, (flecha negra), siendo un estadio 3 de alteración vítrea

### 4.2 Campo visual

El *campo visual*, muestra típicamente escotomas en la periferia media que se agrandan con el paso de los años debido a la pérdida de las funciones de los bastones y conos (Ilustración 1 y 7). En la Retinosis Pigmentaria moderada y avanzada, sólo permanecen en el campo visual periférico pequeñas islas de visión, que desaparecerán lentamente.



**Ilustración 7.** Campo visual mapa de grises. Se observa el típico patrón en cañón de escopeta con pérdida de la agudeza visual periférica en un paciente con Retinosis Pigmentaria de nuestra serie.

### 4.3 Electrorretinograma multifocal. ERGmf

El ERG mide la respuesta eléctrica de la retina ante los destellos de luz<sup>b</sup>. Los pacientes con Retinosis Pigmentaria presentan una amplitud de respuesta reducida de bastones y de conos y un retraso en su sincronización<sup>17, 18</sup>. Las amplitudes de las ondas "a" y "b" pueden estar reducidas de forma moderada (como en la enfermedad dominante) o ser casi indetectables (como se observa en pacientes recesivos y ligados al X). Por otro lado, los intervalos entre el estímulo y el pico de respuesta aislada de los bastones y los conos, están alargados en la Retinosis Pigmentaria típica.

Las amplitudes del ERG son medidas objetivas de la función retiniana y son útiles para el diagnóstico preclínico y para la evaluación de la severidad y de la evolución de la enfermedad<sup>18</sup>, así como son útiles para establecer un pronóstico visual<sup>19</sup> y valorar la respuesta a los diferentes tratamientos<sup>20</sup>. El ERG demuestra que la degeneración de los fotorreceptores ya está presente desde edades tan

---

b Se registran mediante un electrodo aplicado en la córnea, en forma de lente de contacto o con un electrodo aplicado en el párpado. Un destello con tenue luz azul provoca una respuesta de los bastones; un destello con luz brillante blanca produce una respuesta combinada de bastones-conos, y estímulos con luz blanca parpadeante (30 Hz) generan respuestas aisladas de los conos. Con los destellos únicos (0,5 Hz) de luz blanca, una onda "a" inicial muestra la hiperpolarización de los fotorreceptores y una onda "b" posterior como resultado de la despolarización de las células en la capa nuclear interna.

tempranas como los 6 años, en estados preclínicos<sup>21</sup>. Además, no se ha descrito que niños mayores de 6 años con ERG normales desarrollen Retinosis Pigmentaria típica más tarde<sup>21</sup>, por ello el ERG es crucial para describir con exactitud el grado de compromiso funcional y establecer un pronóstico visual, de modo que un ERG normal en un niño mayor de 6 años descarta el diagnóstico de Retinosis Pigmentaria.

Con los registros convencionales sin promedio computarizado, la mayoría de los pacientes tienen amplitudes de respuesta de conos al campo completo no detectables cuando todavía poseen una visión cónica sustancial ( $<10 \mu\text{V}$ ; normal  $\geq 50 \mu\text{V}$ ). En registros con un promedio computarizado, la sensibilidad del ERG se incrementa 100 veces, de modo que los pacientes con amplitudes de conos en el ERG de  $1 \mu\text{V}$  o menos, pueden tener una visión ambulatoria útil e incluso pueden leer el periódico; la mayoría de las personas con amplitudes de menos de  $0,05 \mu\text{V}$  son legalmente ciegas o sólo tienen agudezas visuales de percepción de luz<sup>22</sup>.

El ERG multifocal (ERGmf) fue introducido por Sutter y Tran<sup>23</sup> en 1992 y consiste en la estimulación simultánea de diferentes áreas de la retina central permitiendo la obtención de un mapa topográfico de la respuesta de los 30 a 50° centrales de la retina. Los trazados del ERGmf no son respuestas directamente obtenidas de cada región de la retina, son inferencias matemáticas calculadas a través de una función de correlación cruzada entre la señal obtenida y el patrón

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

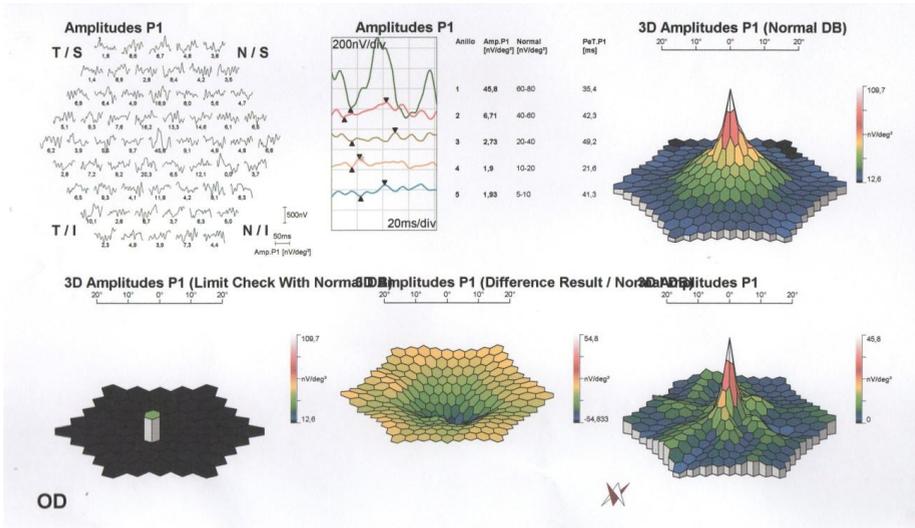
---

que aparece en la pantalla<sup>24</sup>. La respuesta de primer orden (kernel K1) del ERGmf es una onda bifásica con un componente negativo inicial (N1) seguido de un pico positivo (P1), a veces podemos encontrar una segunda onda negativa final (N2).

Se trata de una respuesta lineal de morfología parecida a la onda del ERG fotópico convencional: la N1 está producida al igual que la onda "a" por los fotorreceptores, mientras que la P1 está formada básicamente por las células bipolares, al igual que la onda "b" y parte de los potenciales oscilatorios<sup>25</sup>. Al tratarse de una prueba topográfica, además de las amplitudes y latencias de la onda, obtenemos la densidad de la respuesta retiniana de cada hexágono expresada en nanovoltios por grado al cuadrado (nv/deg<sup>2</sup>). Existen unos componentes de segundo y tercer orden (kernel K2 y K3) no lineales, producidos principalmente por las capas más internas de la retina, con contribución de las células ganglionares y que habitualmente no se estudian<sup>25, 26</sup>.

Con el ERGmf puede valorarse la función de todas las capas de la retina, y nos ofrece la posibilidad de realizar un estudio objetivo del campo visual. En la Retinosis Pigmentaria se observa una gran diferencia entre el primer anillo (fóvea) y los siguientes, con un aplanamiento de las ondas que corresponden a la periferia y una imagen característica con un pico fino rodeado de una repuesta aplanada en el mapa en tres dimensiones (Ilustración 8).

# 1. Introducción



**Ilustración 8.** ERGmf de un paciente afecto de Retinitis Pigmentaria de nuestra serie. Se observa caída de las amplitudes de los anillos periféricos respecto a los anillos centrales con correspondencia en la imagen en tres dimensiones de los anillos estudiados.

### 4.4 Autofluorescencia

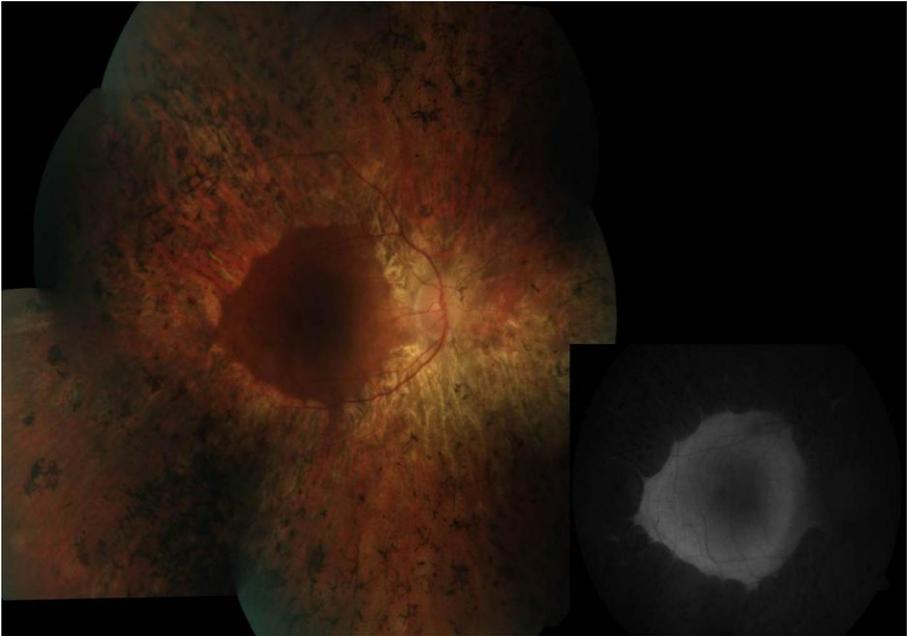
La *autofluorescencia*, es la capacidad de los tejidos oculares de emitir luz en un rango de 520-530 nm cuando utilizamos el filtro excitador y barrera, en ausencia de inyección de fluoresceína.

La lipofucsina es un fotorpigmento, se trata de la principal sustancia hiperautofluorescente de la retina, deriva de los segmentos externos de los fotorreceptores y normalmente se acumula en el EPR con la edad. Además, este fotorpigmento se fragmenta cuando se expone a la luz, de manera que su presencia indica una constante necesidad metabólica<sup>27</sup>. Un anormal incremento o reducción de su densidad en la retina produce cambios en la autofluorescencia que puede ayudarnos a detectar alteraciones retinianas no visibles en la funduscopia o en la angiografía.

De modo que una imagen hiperautofluorescente nos indicaría la presencia de lipofucsina y una demanda metabólica en dicho punto, y una imagen hipoautofluorescente indicaría un bloqueo de la radiación, una disrupción del ciclo de la vitamina A<sup>28</sup> o una muerte de fotorreceptores y atrofia del EPR.

Un paciente con Retinosis Pigmentaria típica presentará una imagen hipoautofluorescente en periferia media coincidiendo con la zona de atrofia de bastones y EPR, en cuanto al polo posterior los pacientes con Retinosis Pigmentaria, pueden presentar diferentes patrones: un anillo parafoveal hiperautofluorescente en el polo

posterior en el 59% de los pacientes, una alteración de la autofluorescencia en el 18% y una imagen normofluorescente en polo posterior en el 24% de los casos<sup>29</sup>.



**Ilustración 9.** Autofluorescencia de paciente con Retinosis Pigmentaria de nuestra serie, en la que observa hipoautofluorescencia marcada en periferia media que empieza a afectar al polo posterior que se corresponde a la atrofia neuroretiniana y del EPR que se observa en la funduscopia.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---



**Ilustración 10.** Autofluorescencia y correspondencia con la funduscopia de un paciente con Retinosis Pigmentaria de nuestra serie. Se puede observar hipoautofluorescencia en periferia media con bloqueo secundario de la autofluorescencia por las espículas óseas y patrón normofluorescente entre las arcadas, sin presencia de anillo parafoveal hiperautofluorescente.

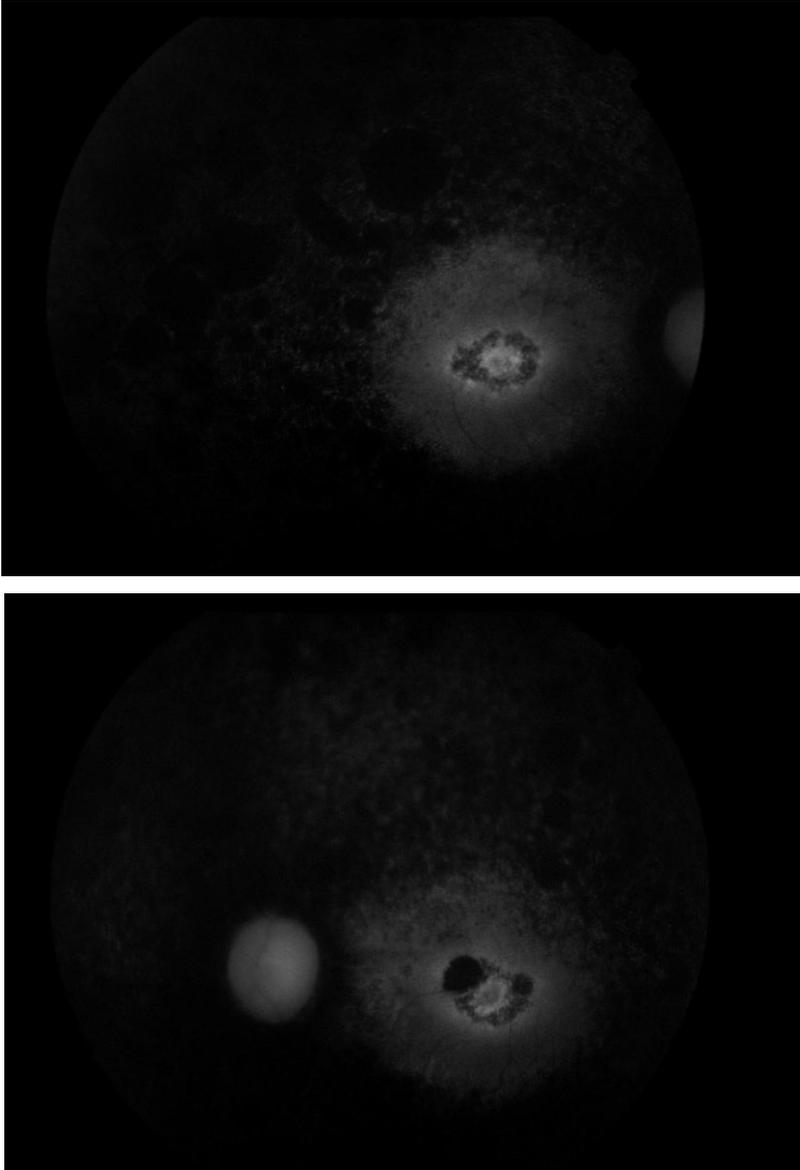
El anillo hiperautofluorescente que observaríamos en la Retinosis Pigmentaria correspondería a una acumulación de lipofucsina, secundaria a la degradación activa de los fotorreceptores<sup>30</sup>, y se correspondería con las regiones con amplitudes más bajas en el ERGmf.

Se ha observado que el anillo hiperautofluorescente parafoveal, que no guarda relación con la forma genética de Retinosis Pigmentaria, rodea el área preservada foveal, presentando una clara correlación con los hallazgos electrofisiológicos del ERG<sup>31</sup>. Por otra parte también se ha documentado una asociación entre el diámetro de dicho anillo y los grados conservados de campo visual, y además se ha observado que durante la evolución de la enfermedad una constricción del anillo hiperautofluorescente se corresponde con un empeoramiento funcional, presentando la tasa de constricción del anillo un valor pronóstico funcional<sup>29</sup>.

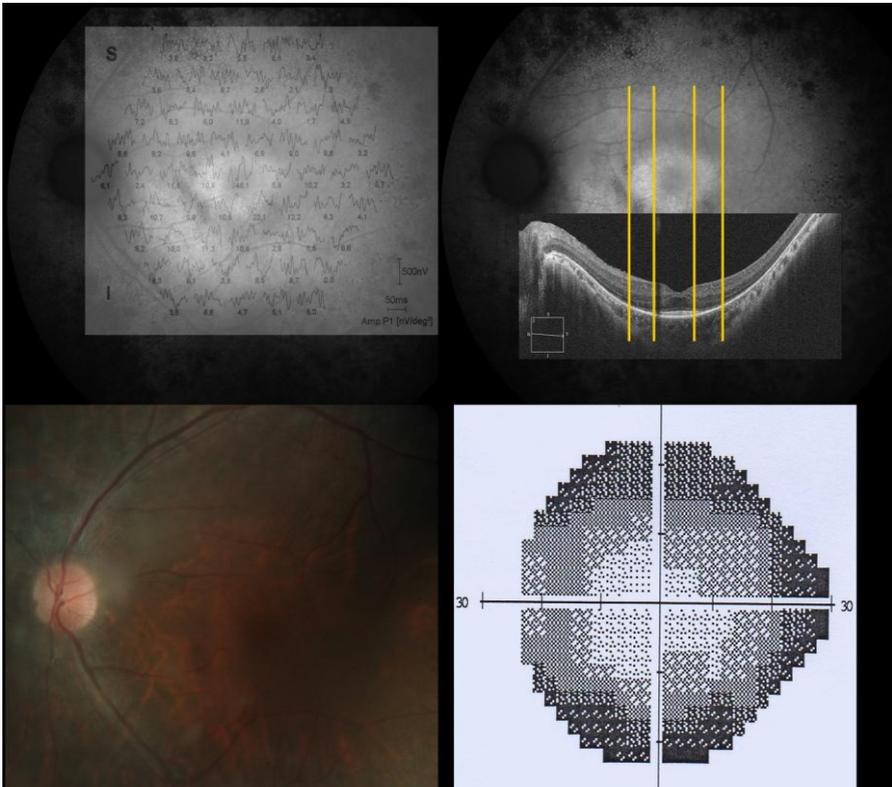
En cuanto a su relación con la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) o también llamada de alta definición (HD-OCT), se ha objetivado una manifiesta asociación entre el anillo hiperautofluorescente y la conservación de la línea de segmentos externos e internos de fotorreceptores (IS/OS) de la que hablaremos a continuación, de modo que la preservación de autofluorescencia reflejaría la integridad de la capa de fotorreceptores y un mayor diámetro de anillo hiperautofluorescente mayores áreas de conservación de segmentos IS/OS.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---



**Ilustración 11.** Autofluorescencia de ambos ojos, de una paciente con Retinosis Pigmentaria, en las que se puede observar el anillo hiperautofluorescente parafoveal en ambos ojos y la hipofluorescencia periférica muy marcada.



**Ilustración 12** . Autofluorescencia de paciente con Retinosis Pigmentaria de nuestra serie, en la parte superior izquierda se observa anillo parafoveal hiperautofluorescente, sin correlato en la imagen del fondo de ojo, con correspondencia con mayores amplitudes de las ondas N1P1 del ERGmf en el área interna del anillo. En la parte superior derecha, se aprecia como la longitud del diámetro del anillo hiperautofluorescente se corresponde con la longitud de la línea de conjunción IS/OS. En la parte inferior derecha se observa mapa de grises del campo visual del mismo paciente.

### 4.5 Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral. HD-OCT

La *tomografía de coherencia óptica* (OCT), basada en la interferometría de baja coherencia, es una prueba no invasiva que nos permite valorar mediante una imagen bi o tridimensional las diferentes capas histológicas retinianas y su grosor, así como valorar el espesor, el volumen medio y el perfil macular.

Existen dos tipos de OCT, el *time-domain* OCT (TD-OCT) que adquieren cortes axiales retinianos en dos dimensiones con una resolución de 10 $\mu$ m, y el *spectral-domain* OCT u OCT de alta definición (HD-OCT) que obtienen una imagen en barrido con una resolución de 2 $\mu$ m, que permite la obtención de imágenes de alta definición en dos y tres dimensiones, y un mapa del volumen macular dispuesto sobre su imagen retinográfica.

Actualmente gracias a la tecnología HD-OCT podemos evaluar la progresiva degeneración de los fotorreceptores, del EPR, y de la coroides *in vivo*, y analizar individualmente las capas retinianas, incluidas las capas más externas [capa nuclear externa (CNE), membrana limitante externa (MLE) y la línea de unión de los segmentos externos e internos de los fotorreceptores (IS/OS)]<sup>32</sup>.

Debemos comentar que la línea tomográfica IS/OS, antes considerada como la línea de conjunción de los segmentos externos e internos de los fotorreceptores, se considera actualmente que corresponde a los elipsoides del segmento interno de los fotorreceptores. Los autores

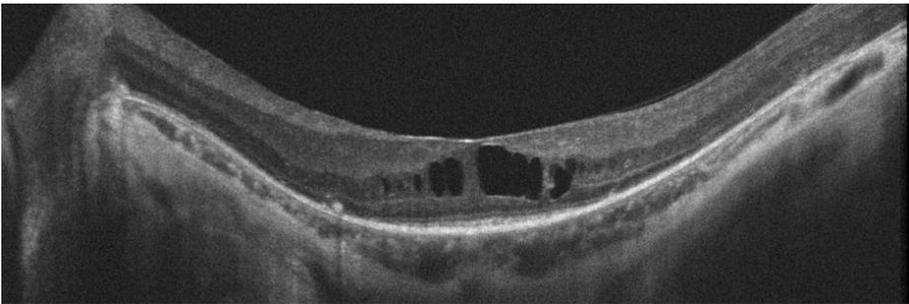
oo

## 1. Introducción

---

proponen que la luz procedente del tomógrafo se disiparía en las mitocondrias de los elipsoides y por este motivo se observaría la línea hiperreflectante clásicamente llamada IS/OS y actualmente nombrada tras estos hallazgos línea ISe<sup>33</sup>. Nosotros denominaremos a esta línea hiperreflectante tomográfica IS/OS, conforme a la nomenclatura clásica.

Por otra parte, la Retinosis Pigmentaria predispone al desarrollo de diferentes alteraciones maculares que pueden ser objetivadas mediante HD-OCT. El edema macular, los pseudoquistes, las alteraciones de la interfase vitreoretiniana y la atrofia macular son hallazgos comunes en pacientes con Retinosis Pigmentaria.



**Ilustración 13.** Pseudoquistes retinianos en capas externas retinianas en una SD-OCT, realizada a un paciente con Retinosis Pigmentaria de nuestra serie.

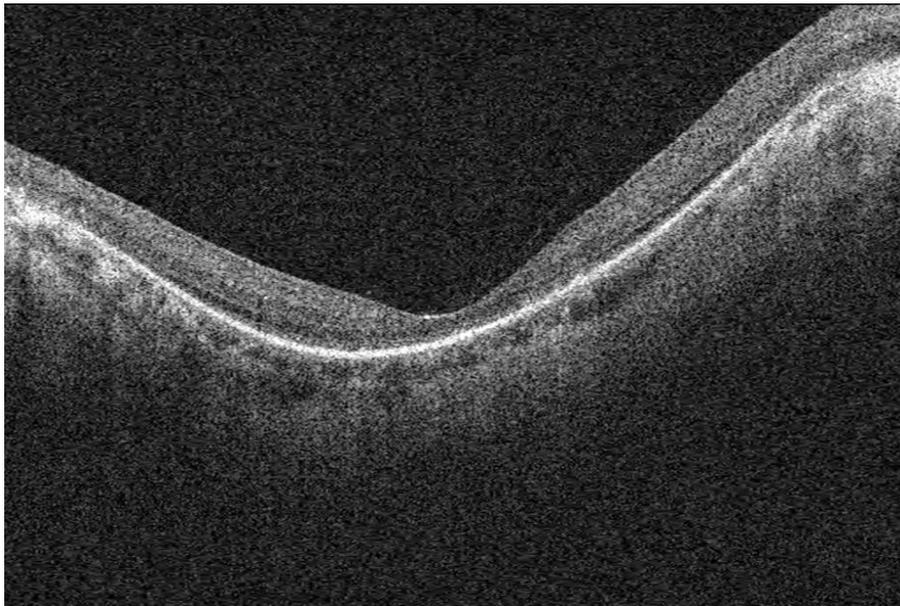
La presencia de pseudoquistes retinianos e incluso edema macular se ha observado en el 28% de los pacientes con Retinosis Pigmentaria, siendo este hallazgo más frecuente en Retinosis

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---

Pigmentaria dominantes. La presencia del edema macular no parece asociarse a un peor pronóstico funcional, sin embargo sí se asocia a peores agudezas visuales, aunque su tratamiento y resolución no se asocian a mejorías en la agudeza visual<sup>34</sup>.

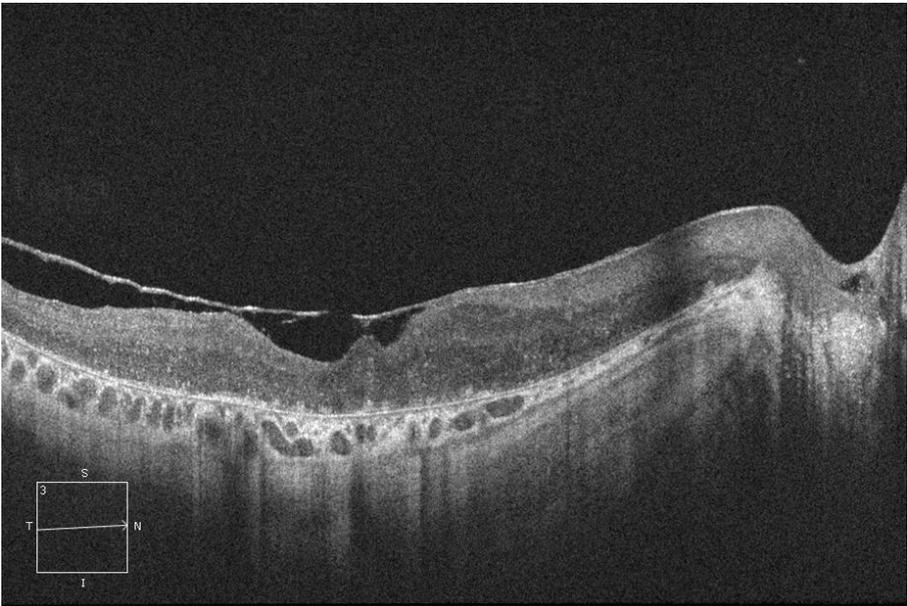
Por otra parte, la presencia de tracciones vitreomaculares se ha objetivado en el 22% de los casos y la atrofia macular en un 23,7% de los casos. La progresiva muerte de fotorreceptores que ocurre en la Retinosis Pigmentaria se traduce en un progresivo adelgazamiento retiniano, sugiriendo una progresión desde el edema macular o ninguna alteración macular hacia atrofia macular o alteraciones de la interfase vitreorretiniana<sup>35</sup>.



**Ilustración 14.** SD-OCT de paciente con Retinosis Pigmentaria avanzada en nuestra serie. Se observa adelgazamiento patente de todas las capas retinianas

## 1. Introducción

En cuanto a su relación con la agudeza visual, diferentes estudios la relacionan con diferentes hallazgos tomográficos, de modo que unos estudios hacen referencia al espesor medio macular, correlacionándose negativamente con la agudeza visual en aquellos pacientes que presentan alteraciones de la interfase vitreoretiniana y/o con edema macular; mientras que en los pacientes con atrofia macular, lo haría de manera positiva<sup>35</sup>.

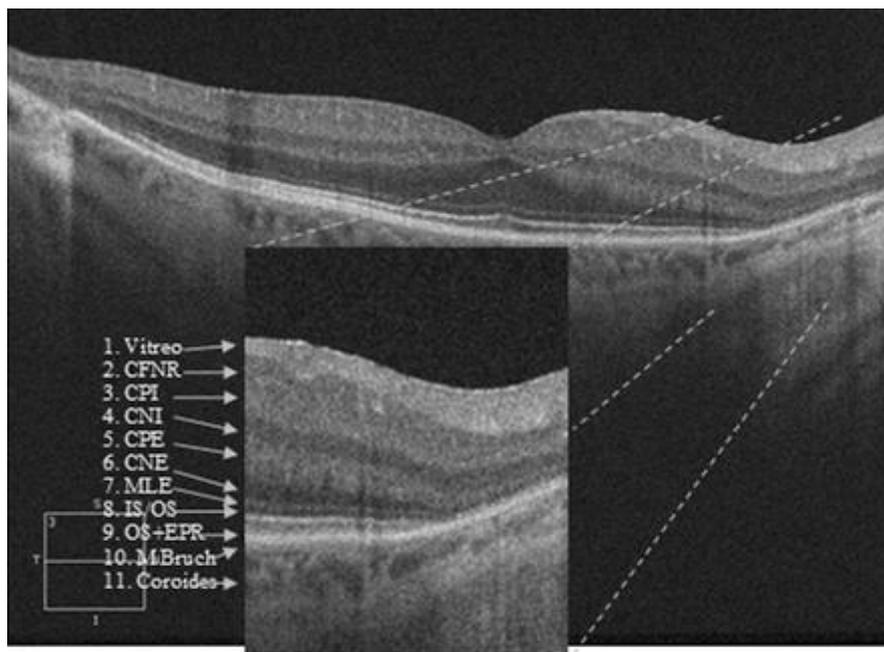


**Ilustración 15.** HD-OCT de paciente con Retinosis Pigmentaria de nuestra serie en el que se observa edema macular difuso traccional con compromiso de la interfaz vitreoretiniana, desestructuración de las capas internas retinianas y desaparición de la línea IS/OS. Adelgazamiento y esclerosis coroidea franca.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---

Otros trabajos en cambio la relacionan con la preservación o no de la línea IS/OS, ya que esta línea indicaría la presencia la integridad de los fotorreceptores<sup>36</sup>, y como hemos visto en el anterior punto además se correlaciona directamente con el área de autofluorescencia conservada.



**Ilustración 16.** HD-OCT de paciente con Retinosis Pigmentaria de nuestra serie en el que se observa como en la imagen anterior el adelgazamiento de la CPE, de la CNE y de la MLE con disrupción de la línea IS/OS, en ambas áreas de transición (temporal y nasal), así como atrofia del EPR con efecto ventana en el extremo temporal de la imagen.

En cuanto al área de transición entre la retina conservada (central) y la retina enferma (periférica) en pacientes con Retinosis Pigmentaria, se ha observado una disrupción del complejo de unión entre los segmentos interno y externo de los fotorreceptores, con la

desaparición del OS en el área afecta, un adelgazamiento de la CNE y de la MLE creciente conforme nos alejamos de la fovea y conforme nos alejamos del anillo hiperautofluorescente en la autofluorescencia<sup>32, 37</sup>.

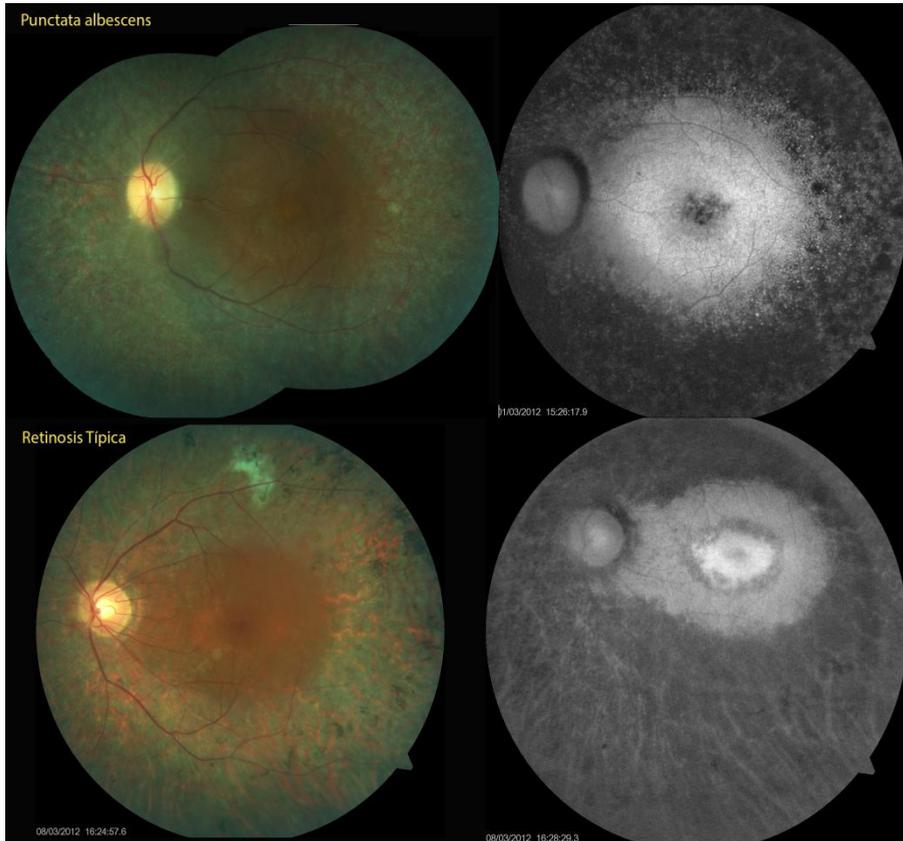
## 5. Subtipos de Retinosis Pigmentaria

Además de las formas típicas de Retinosis Pigmentaria con atenuación vascular, espículas óseas en periferia media, palidez vítrea y defecto periférico en el campo visual, existen una serie de subtipos de Retinosis Pigmentaria que difieren en la exploración y un grupo de Retinosis Pigmentarias sindrómicas porque se asocian a manifestaciones no oftalmológicas<sup>38</sup>:

- Retinosis punctata albescens: Presenta estrechamiento arteriolar con pérdida de pigmento del EPR con la aparición de unos puntos blancos difusos en el ecuador. (Ilustración 17)
- Retinosis Pigmentaria sectorial: Generalmente de herencia autosómica dominante, se caracteriza por la afectación de un cuadrante, generalmente nasal, o de la hemirretina inferior.
- Retinosis Pigmentaria central: Aparición de espículas óseas en el polo posterior con afilamiento arteriolar y palidez vítrea, generalmente se asocia al síndrome de Kearns-Sayre.
- Retinosis Pigmentaria pericéntrica: Los depósitos surgen de la papila y se extienden hacia las arcadas temporales.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

- Retinosis Pigmentaria con vasculopatía exudativa: Presenta funduscopia similar a la enfermedad de Coats, con depósitos lipídicos en periferia y desprendimiento retiniano exudativo.



**Ilustración 17.** Paciente con Retinosis Pigmentaria, subtipo punctata albescens (paciente 21) y paciente con retinosis típica (paciente 12). En la imagen de la Retinosis Pigmentaria punctata albescens, se observa afilamiento vascular y una atrofia difusa del EPR que produce una imagen blanquecina de la periferia media, no objetivándose las típicas espículas óseas que sí que observamos en la imagen de la Retinosis Pigmentaria típica. En ambas autofluorescencias se observa una atrofia difusa de la periferia media, en la imagen de arriba a la derecha se observa además una hipoautofluorescencia foveal, mientras que en la autofluorescencia inferior se observa un anillo hiperautofluorescente con una areola hipoautofluorescente foveal.

### Formas sindrómicas:

- Síndrome de Bassen-Kornzweig (abetalipoproteinemia): Se asocia Retinosis Pigmentaria junto oftalmoplejia, ptosis, ataxia espinocerebelosa y acantosis en sangre periférica. El tratamiento precoz con vitamina E puede frenar la progresión neurológica de la enfermedad.
- Síndrome de Refsum (deficiencia de fitánico 2-hidroxilasa): Enfermedad de depósito de ácido fitánico, que produce Retinosis Pigmentaria, junto: catarata, miosis, nervios corneales prominentes, ataxia cerebelosa, polineuropatía, sordera e ictiosis. Su tratamiento es plasmaféresis y dieta exenta de ácido fitánico.
- Síndrome de Usher (enfermedad del microtúbulo): Enfermedad de herencia autosómica recesiva, con sordera profunda o sordera profunda combinada con Retinosis Pigmentaria.
- Síndrome de Kearns-Sayre (citopatía mitocondrial): Retinosis Pigmentaria atípica, Retinosis Pigmentaria central o inversa junto: oftalmoplejia externa progresiva, ptosis simétrica, sordera, diabetes, talla baja e hipoparatiroidismo y pleocitosis en líquido cefalorraquídeo.

### 6. Patrones hereditarios y genes causales

La mayoría de los casos de Retinosis Pigmentaria, son monogénicos, no obstante, la enfermedad es genéticamente muy heterogénea. Se han identificado más de 45 genes relacionados con el 60% de los casos documentados de Retinosis Pigmentaria, pero el 40% restante probablemente posea defectos genéticos todavía no identificados. Los genes más relevantes son: el gen de la rodopsina (*RHO*), implicado en el 25% de los casos de Retinosis Pigmentaria dominante<sup>39</sup>; el gen *USH2A*<sup>40</sup>, que podría causar alrededor del 20% de la enfermedad recesiva (incluyendo a muchos con síndrome de Usher tipo II); y el gen *RPGR*<sup>41</sup> que representa alrededor del 70% de la Retinosis Pigmentaria ligada al X.

La Retinosis Pigmentaria presenta un patrón hereditario variable: autosómico dominante (30–40%), autosómico recesivo (50–60%), y ligado a X (5–15%)<sup>42</sup>. Los casos *de novo* podrían ser patrones recesivos o verdaderas mutaciones *de novo*, como los casos de isodisomía uniparental que es un tipo de mutación característicamente *de novo*<sup>40, 43</sup>. Otros patrones hereditarios no mendelianos, tales como una herencia digénica o una herencia mitocondrial probablemente representan sólo una pequeña proporción de los casos<sup>44</sup>.

### 7. Vías bioquímicas afectadas

Como hemos comentado previamente, la Retinosis Pigmentaria presenta una gran diversidad genética, por lo que a su vez presentará una gran cantidad de vías bioquímicas afectadas dependiendo de los genes alterados.

De este modo, cualquiera de las mutaciones de los genes que codifican proteínas en la cascada metabólica de los bastones interferirán evidentemente con la función de estos fotorreceptores y podrían inducir ceguera nocturna que iría progresando desde el nacimiento del paciente hacia una Retinosis Pigmentaria *ad hoc*. La muerte posterior de los bastones sería probablemente el resultado de la fisiología alterada asociada con el producto defectuoso o ausente del gen. Por ejemplo, las alteraciones en el gen *RHO*, producen formas mutantes de la rodopsina que resultan tóxicas para los bastones<sup>45</sup>, induciendo su posterior muerte.

Otros genes implicados en la Retinosis Pigmentaria dan más relevancia a la interacción metabólica entre el EPR y los fotorreceptores, por ejemplo el gen *PLRI*. El gen *PLRI* codifica la proteína *PRLALC*, que es la proteína más abundante en el espacio subretiniano y está implicada en el transporte de los retinoides hacia el espacio subretiniano<sup>39</sup>. Los ratones *knock-out* para este gen presentan Retinosis Pigmentaria autosómica recesiva, por lo que una

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

funcionalidad alterada del espacio subretiniano, es decir del EPR podría inducir un aumento del riesgo de aparición de una Retinosis Pigmentaria. Otro gen que también relaciona Retinosis Pigmentaria de tipo autosómico recesivo y el EPR es el *RPE65*, una proteína microsomal que parece implicada en el metabolismo de los retinoides y que es exclusiva del EPR<sup>41, 46</sup>.

Por otro lado la muerte secundaria de los conos podría indicar su aún no explicada dependencia de los bastones vecinos para su supervivencia. La comprensión de la interacción entre los bastones y los conos, y los factores de los bastones que promueven la supervivencia de los conos, así como los cambios en la coriorretina como el aumento del estrés metabólico o una posible alteración vascular secundaria a la muerte de los bastones podría brindar pistas para futuros tratamientos<sup>47</sup>.

### 8. Tratamiento

Muchos tratamientos se han propuesto para intentar frenar la progresión de la Retinosis Pigmentaria y mejorar la calidad de vida de los pacientes, muchos han conseguido leves mejorías pero ninguno de ellos ha supuesto una revolución terapéutica. De este modo, basándose en un estudio sobre la evolución natural de la Retinosis Pigmentaria<sup>48</sup>, se registró que los pacientes que tomaban vitamina A, vitamina E o ambas, presentaban deterioros en las amplitudes de ERG más lentamente progresivos que aquellos que no tomaban estos suplementos<sup>20</sup>.

Esta observación provocó la realización de un estudio clínico aleatorio de suplementos orales de vitamina A y E en 601 pacientes con Retinosis Pigmentaria no sindrómica, tanto autosómica dominante, como recesiva o ligada al X, así como formas sindrómicas asociadas al síndrome de Usher tipo II<sup>20</sup>. Se les asignó a los pacientes aleatoriamente: vitamina A diariamente como palmitato de retinilo 15.000 UI, vitamina E 400 UI como acetato de dl- $\alpha$ -tocoferol, o la combinación de ambas; y se realizó un seguimiento durante 4 a 6 años. Los pacientes a los que se les asignaron altas dosis de vitamina A mostraron un deterioro significativamente más lento ( $p=0,01$ ) en las amplitudes de ERG de los conos, que los pacientes de los otros grupos. Las diferencias fueron más marcadas ( $p<0,001$ ) en un subgrupo de 354 sujetos con amplitudes de conos iniciales de ERG

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

más elevadas; además en estas personas también se registró un efecto negativo importante ( $p=0,04$ ) de la vitamina E<sup>20</sup>.

En el análisis posterior a 125 participantes que realizaron pruebas de campo visual con la mayor precisión posible ( $\leq 5\%$  de variabilidad entre visitas), aquellos a quienes se les asignó vitamina A, mostraron una pérdida significativamente más lenta del campo que los que no tomaban vitamina A<sup>49</sup>.

No obstante en la mayoría de los pacientes la agudeza visual se deterioró lentamente o no lo hizo en absoluto en las etapas más tempranas del estudio<sup>50</sup>, por ello para poder observar un efecto terapéutico relevante se necesitaría un estudio con un mayor tamaño de la muestra a estudiar y sobretodo un estudio de mayor duración que aquel que se llevó a cabo en este trabajo.

Basándose en estos resultados, muchos clínicos recomiendan que los adultos con Retinosis Pigmentaria en las etapas más tempranas o en fases medias de la enfermedad tomen 15.000 UI de palmitato de vitamina A oral todos los días y que eviten los suplementos de vitamina E en altas dosis. A las personas con este régimen, deberían realizarles mediciones anuales en suero, determinando la concentración de vitamina A en ayunas, y controles de la función hepática, así como monitorizar la densitometría ósea en pacientes mayores. Por otra parte no se recomiendan suplementos de altas dosis de vitamina A en gestantes por su potencial teratogénico.

Otro tratamiento nutricional evaluado para pacientes con Retinosis Pigmentaria es el ácido docosahexaenoico (DHA), un ácido graso omega-3 que se encuentra en altas concentraciones en pescados grasos como el salmón, el atún, la caballa, el arenque y la sardina. En principio el DHA es importante para la función de los fotorreceptores, porque sus membranas celulares que contienen rodopsina y opsinas, tienen concentraciones muy elevadas de estos ácidos grasos<sup>51</sup>. Por este motivo se realizaron dos estudios independientes con suplementos orales de DHA en sujetos con Retinosis Pigmentaria; uno evaluó 44 varones con enfermedad ligada al X, y el otro 208 pacientes con varios patrones hereditarios, y ninguno de ellos demostró un beneficio estadístico y evidente a favor de la suplementación con DHA<sup>52, 53</sup>. Sin embargo, en ambos estudios las personas con las concentraciones más altas de DHA en hematíes (combinando pacientes que tomaban suplementos y controles que tenían posiblemente altas cantidades gracias a su dieta basal) tenían los índices más lentos de degeneración retiniana<sup>52, 54</sup>, pero ello no demostraba estadísticamente beneficio alguno. Además, el análisis del grupo de control más grande del estudio, es decir, 110 participantes que recibían vitamina A y placebo, demostró que aquellos con una dieta que contenía al menos 1,4 g de ácidos grasos omega-3 por semana perdieron campo visual a una velocidad de un 40% a un 50% más lento que los que consumían menos ácidos grasos omega-3; por lo que no está claro el papel de los

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

ácidos grasos omega-3 como tratamiento para la Retinosis Pigmentaria.

Es posible que, si la velocidad más lenta de degeneración fuera sostenida por un período largo, el beneficio combinado de vitamina A y aceites de pescado podría proporcionar casi 20 años adicionales de preservación visual en el paciente promedio que comenzase este régimen alrededor de los 35 años<sup>54</sup>.

Los pacientes que presentasen las tres formas sindrómicas con tratamiento dietético conocido se beneficiarían de una modificación dietética específica y suplementos nutricionales. En primer lugar, los sujetos con abetalipoproteinemia (enfermedad de Bassen-Kornzweig) tienen bajas concentraciones plasmáticas de apolipoproteína B y mala absorción de la grasa, lo que da como resultado bajas cantidades en el plasma de vitaminas solubles en grasa. Además de Retinosis Pigmentaria, los pacientes desarrollan ataxia, neuropatía periférica y esteatorrea. Las dosis orales elevadas de vitamina A producen una restauración aguda de la función retiniana en las primeras etapas de la enfermedad<sup>55, 56</sup>. Se ha informado además que el agregado de vitamina E estabiliza el trastorno<sup>57</sup>. En segundo lugar, la deficiencia de oxidasa de ácido fitánico (enfermedad de Refsum) se asocia con defectos en la conducción cardíaca, ataxia, polineuropatía, sordera, anosmia, piel reseca y Retinosis Pigmentaria. Una intensa reducción del consumo de ácido fitánico mientras se mantiene el peso corporal puede hacer más lento o detener el avance

de esta forma de Retinosis Pigmentaria<sup>58</sup>. Finalmente, la deficiencia de vitamina E aislada familiar (deficiencia en la proteína de transporte de  $\alpha$  tocoferol) puede causar ataxia de comienzo adulto, disartria, hipoestesias y disminución de la propiocepción, y Retinosis Pigmentaria. Se ha publicado que el tratamiento con vitamina E detiene el avance de esta enfermedad<sup>59</sup>.

Por otro lado en cuanto al edema macular que aparece en la Retinosis Pigmentaria, los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden proporcionar una mejora transitoria en la agudeza visual en estos pacientes<sup>60, 61</sup>. Los fármacos anti-Vascular Endothelial Grow Factor (VEFG) no estarían indicados de inicio debido a que los pacientes con Retinosis Pigmentaria presentan bajas concentraciones de VEFG en humor acuoso, y aunque la administración de estos fármacos resuelve el edema macular presente en algunos pacientes, podría inducir un futuro mayor defecto en el campo visual<sup>62</sup>.

Otros tratamientos suponen medidas que no beneficiarían directamente a la retina, pero supondrían ayudas visuales en pacientes con pérdida de visión relacionada con la Retinosis Pigmentaria. De este modo la extracción de cataratas está indicada para las personas con opacidades de cristalino que reducen sustancialmente la visión de lejos y de cerca, y todo tipo de ayudas de baja visión también estarían indicadas si el paciente lo requiriese.

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

# EL GROSOR COROIDEO Y LA PATOLOGÍA RETINIANA

La coroides suministra el 65-75% del oxígeno y glucosa que consume la retina<sup>63</sup>. Como parte integrante del ojo como estructura funcional y anatómica, la coroides está implicada en la fisiopatología de diferentes enfermedades que afectan al nervio óptico, el epitelio pigmentario y la retina.

Estructuras oculares profundas, como el EPR y la coroides pueden ser visualizadas y medidas utilizando la tecnología HD-OCT, y aproximando el sensor al ojo del paciente<sup>64</sup>. De este modo, se ha demostrado que la coroides se encuentra alterada en diversas enfermedades. Ya se había observado la presencia de membranas neovasculares coroideas y otras alteraciones a este nivel en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) en la angiografía con verde de indocianina, pero en los últimos años se ha demostrado que el grosor coroideo también está alterado en diversas patologías retinianas entre las que se incluyen: la propia DMAE, la coriorretinopatía central serosa, la coriorretinopatía miópica, el glaucoma y la vasculopatía polipoidea.

### 1. Fisiología coroidea

La coroides es una estructura vascular de baja resistencia que se encarga de la nutrición retiniana, de su detoxificación, de mantener una temperatura constante y de absorber el exceso de luz que penetra en la retina y el EPR. La coroides suministra nutrientes a los fotorreceptores y recoge los residuos del epitelio pigmentario retiniano. El flujo coroideo es aproximadamente de 800 mL/min mientras que el flujo retiniano es de 80 mL/min, de modo que el flujo coroideo es 10 veces mayor que el flujo retiniano, por este motivo sólo el 3% del oxígeno coroideo es utilizado por la retina frente al 40% del oxígeno del flujo retiniano es extraído, y sin embargo y como hemos dicho antes el 65-75% del oxígeno y de la glucosa usada provienen de la coroides<sup>63</sup>.

Las regiones retinianas más dependientes del flujo coroideo son la retina periférica y la región prelaminar del nervio óptico. Además se ha postulado que el mayor grosor coroideo a nivel foveolar se debe a que la macula es la región con mayor demanda metabólica de la retina<sup>63</sup>, siendo el grosor foveolar coroideo en sujetos sanos medido mediante HD-OCT (Cirrus HD-OCT®, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)  $272\mu\text{m} \pm 81\mu\text{m}$ <sup>65</sup>.

El flujo coroideo no presenta autorregulación a diferencia de la circulación retiniana que se mantiene estable independientemente de la presión arterial y depende de las concentraciones de

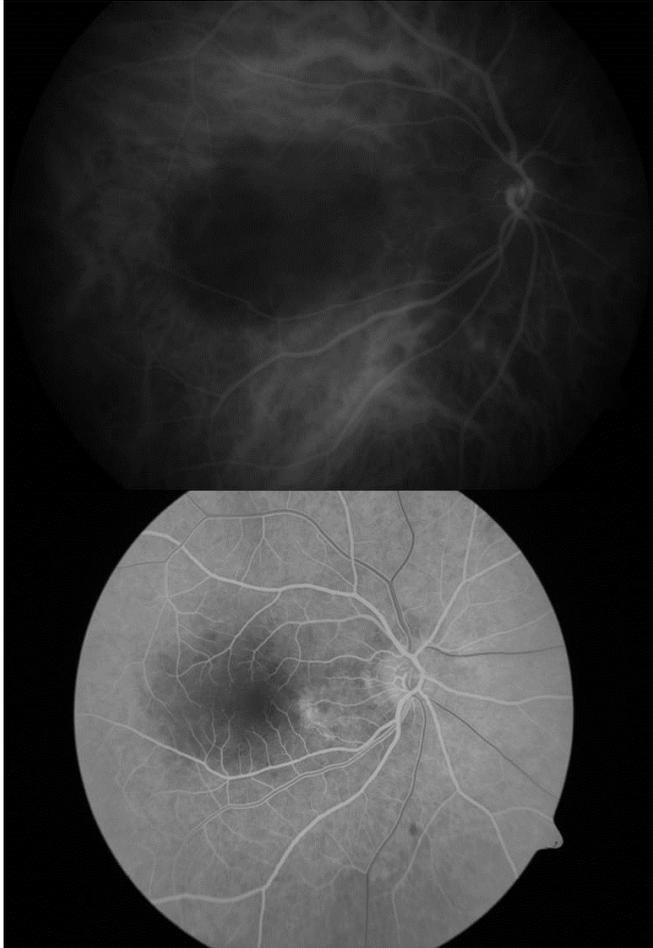
oxígeno y de dióxido de carbono retinianos. El flujo sanguíneo coroideo se encuentra bajo control del sistema nervioso autónomo, disminuyendo con la estimulación simpática.

Por otra parte la tensión arterial de oxígeno tiene un efecto significativo en el tono vascular retiniano, de modo que al respirar oxígeno puro los vasos retinianos se contraen un 60%, pero su efecto sobre la vascularización coroidea es mínimo; sin embargo, el exceso de dióxido de carbono sí que provoca vasodilatación de la úvea<sup>63</sup>. De manera que la progresiva muerte de los bastones y de los conos y un menor consumo metabólico induciría una hipoxia a nivel retiniano, por tanto una vasoconstricción de los vasos retinianos, gracias a la autorregulación de éstos y una esclerosis vascular, conduciendo al afilamiento vascular visible en los pacientes con Retinosis Pigmentaria, y a una mayor isquemia retiniana que produciría una mayor muerte de fotorreceptores y una mayor hipoxia<sup>65</sup> fomentando una mayor esclerosis vascular retiniana. Por otra parte la muerte de fotorreceptores supondría una menor actividad metabólica y una hipocapnia secundaria, y ello sí que podría inducir una vasoconstricción coroidea y podría modificar el grosor coroideo.

### **2. Actuales sistemas de medición de grosor coroideo**

Antes de la incursión de la tomografía de coherencia óptica de alta resolución, la coroides sólo podía ser visualizada en imágenes en dos dimensiones mediante retinografías con filtro rojo y utilizando el verde de indocianina (ICG).

El uso del filtro rojo en la retinografía permite la penetración de la luz roja, cuya longitud de onda (630-640 nm) es superior a la de la luz verde (540 nm) y la luz azul (490 nm) y es capaz de atravesar la retina, el EPR, la coroides y ser reflejada por la esclera, de modo que resalta los detalles. Por otra parte, la angiografía con ICG, que se obtiene mediante una cámara de rayos infrarrojos, permite obtener imágenes fluorescentes a nivel coroideo. El ICG queda tras su inyección intravenosa, fuertemente unido a las proteínas plasmáticas, por lo que su difusión a través de las pequeñas fenestraciones en la coriocapilar es escasa, facilitando la visualización de los vasos coroideos. Su fluorescencia además se produce en el intervalo infrarrojo (790-805 nm), que le permite producir fluorescencia a través de los pigmentos, líquidos, lípidos, hemorragias y ello permite detectar alteraciones bajo la capa del EPR y bajo hemorragias subretinianas (Ilustración 18)<sup>38</sup>.



**Ilustración 18.** Imagen superior obtenida mediante angiografía con verde de indocianina e imagen inferior obtenida mediante angiofluoresceingrafía (tiempo arteriovenoso o intermedio). En la imagen superior se aprecian los vasos coroideos y un silencio coroideo macular, correspondiente a una zona de coroiditis que presentaba la paciente. En la imagen inferior se observa con mayor definición los vasos retinianos y la red coriocapilar, con una imagen oscurecida en la región temporal macular correspondiente al desprendimiento seroso del neuroepitelio retiniano a dicho nivel.

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

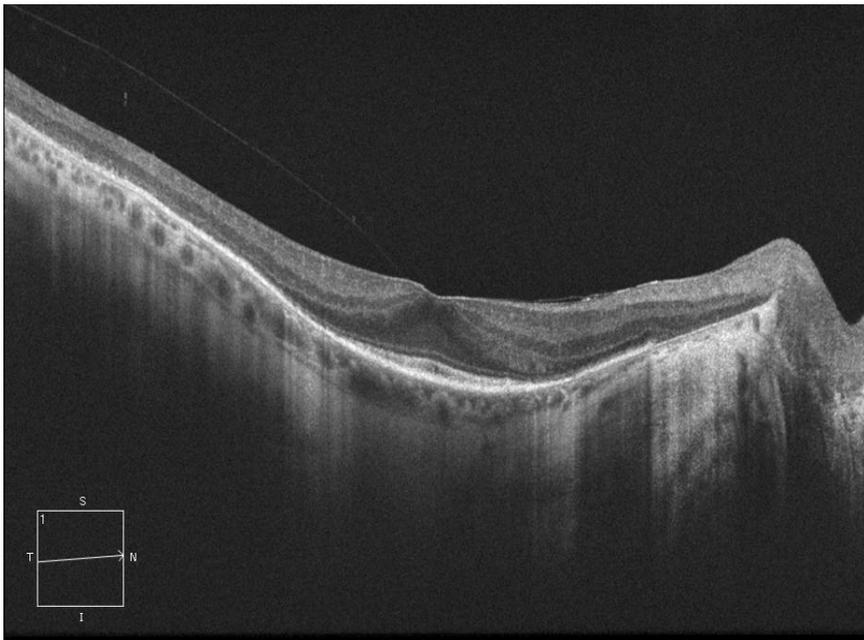
---

Hoy en día, la coroides además de ser visualizada en dos dimensiones mediante los sistemas anteriormente explicados, puede ser además valorada en profundidad, analizando su espesor y siendo estudiada por tanto en tres dimensiones. El sistema de medición del grosor coroideo más comúnmente utilizado es el de la Enhanced Depth Imaging spectral-domain optical coherence tomography (EDI-OCT), desarrollada por el Spaide et al, específicamente para este propósito<sup>66</sup>. En el artículo, detallan el método que utilizaron para la recogida de imágenes: mediante la HD-OCT Heidelberg Spectralis® (Heidelberg Engineering, Germany) y colocando el dispositivo a una distancia menor de la distancia convencional entre el objetivo del tomógrafo y el ojo del sujeto analizado; a su vez aquellos sujetos que presentaron cuencas oculares profundas se les instruyó a que rotasen la cabeza de modo que la distancia entre el dispositivo y el ojo fuese la menor posible, y finalmente todas estas imágenes fueron analizadas por un software diseñado para la medición del grosor coroideo<sup>66</sup>.

## 1. Introducción

---

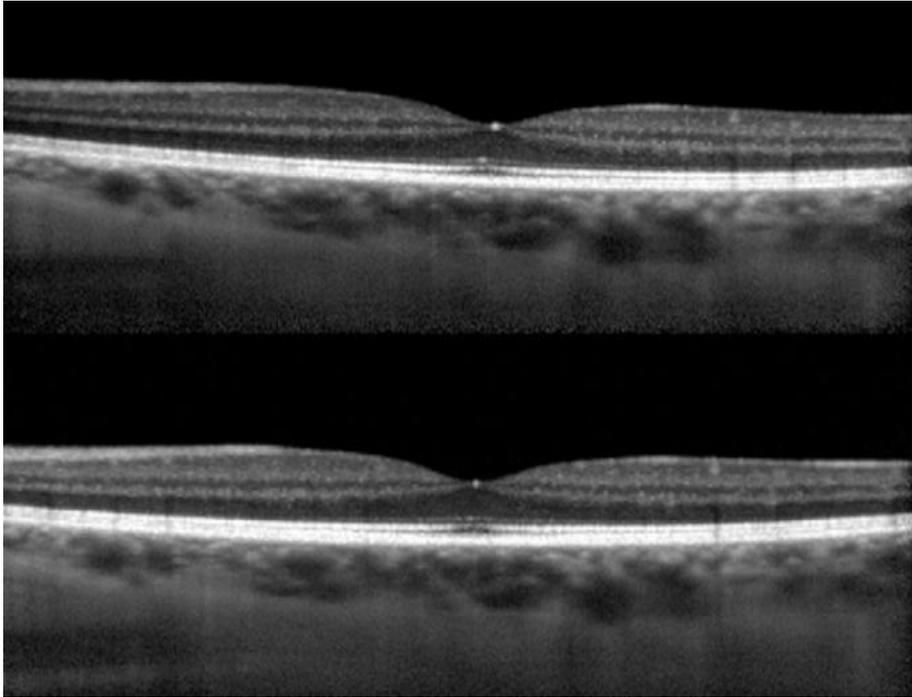
Actualmente nosotros carecemos de acceso en nuestro hospital a esta tecnología, pero utilizando la HD-OCT Cirrus® hemos obtenido imágenes comparables a las obtenidas mediante tecnología EDI-OCT. Acercando lo máximo posible el dispositivo al ojo del paciente se realizaron las diferentes mediciones que se recogen en este trabajo. Además autores como Manjunath et al<sup>64</sup>, han medido el grosor coroideo en sujetos sanos utilizando la HD-OCT Cirrus®, es decir, el mismo instrumento de medición que hemos utilizado nosotros, certificando la utilidad de este instrumento para realizar este tipo de mediciones.



**Ilustración 19.** Imagen de nuestra serie obtenida mediante HD-OCT Cirrus, se observa la conjunción esclera-coroideas así como las diferentes capas retinianas.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---



**Ilustración 20.** Imagen obtenida mediante EDI-OCT en la que se aprecia la conjunción esclera-coroides. Extraída de Spaide et al (Am J Ophthalmol. 2008)<sup>67</sup>.

### 3. Coroides y patología retiniana

La coroides como parte fundamental en la homeostasis ocular se ha visto implicada en la fisiopatología de diferentes patologías oculares. La suposición de que una alteración coroidea provocase problemas de visión no es nueva, ya que ciertas patologías como el glaucoma normotensivo y la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), especialmente la variedad seca, se han asociado a una posible patología coroidea subyacente, denominando incluso a este tipo de glaucoma, glaucoma senil esclerótico<sup>67</sup> y designando al fondo atigrado típico en la senectud, esclerosis coroidea senil<sup>67</sup>, relacionando estas patologías con un posible adelgazamiento de los vasos coroideos secundario a la edad.

En el estudio histopatológico de los ojos con esclerosis coroidea senil, se observó una profunda atrofia de la coroides, con pérdida de medianos y pequeños vasos, estando la membrana de Bruch inmediatamente contigua a la esclera y separada solamente por los grandes vasos coroideos donde estos se encontraban, conformando estos grandes vasos desnudos el fondo atigrado de estos pacientes<sup>67</sup>. Posteriormente gracias a la tomografía de coherencia óptica se ha medido *in vivo* dicha atrofia coroidea, objetivando una reducción del espesor coroideo en pacientes con DMAE seca<sup>67</sup> y en pacientes con membranas neovasculares<sup>68</sup>.

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

En cuanto al glaucoma, se ha documentado hipoperfusión coroidea en pacientes diagnosticados de glaucoma normotensivo, respaldando a esta hipótesis vascular del controvertido concepto de glaucoma normotensivo<sup>69</sup>. Otros hallazgos en la misma línea, serían el adelgazamiento coroideo observado en pacientes glaucomatosos<sup>67</sup>, la alta tasa de atrofia peripapilar en el glaucoma normotensivo y su asociación a la presencia de un fondo atigrado<sup>70</sup>, ya que la atrofia peripapilar se justificaría con un defecto del aporte sanguíneo de la porción prelaminar que deriva de la coroides<sup>71</sup>, y el fondo atigrado haría referencia a un defecto de grandes vasos coroideos<sup>70</sup>.

Además se ha medido hiperperfusión coroidea en hipertensos oculares, apuntando hacia un mecanismo protector del tejido neural que protegería de la hipoxia secundaria a la hipertensión intraocular, y que justificaría que estos sujetos no presentasen alteración campimétrica<sup>69</sup>.

Por otra parte existen otras patologías que presentan espesores coroideos por encima del rango de la normalidad, como la coriorretinopatía central serosa<sup>72</sup> y la vasculopatía polipoidea<sup>68</sup>, sugiriendo mecanismos fisiopatológicos comunes en ambas enfermedades.

### 4. Coroides y Retinosis Pigmentaria

El flujo vascular retiniano se encuentra disminuido en la Retinosis Pigmentaria<sup>73</sup>, observándose unafilamiento vascular típico en el fondo con retinosis; sin embargo, encontramos resultados contradictorios en la literatura, en cuanto al posible papel que desempeña la coroides en esta distrofia retiniana. Estudios histológicos de ojos donados con Retinosis Pigmentaria, muestran resultados dispares, de modo que mientras dos ojos examinados por Flannery et al<sup>74</sup> hallaron una coroides de aspecto normal, Henkind y Gartner<sup>75</sup> observaron ausencia de coroides en ojos con Retinosis Pigmentaria.

En cuanto al flujo coroideo se ha determinado que se encuentra reducido en la Retinosis Pigmentaria, observándose mediante videoangiografía de presión de perfusión una reducción de la red coroidea capilar<sup>73</sup>, y mediante la medición de la amplitud de pulso ocular (APO) una reducción del 48% frente a ojos sanos de sujetos control<sup>76</sup>; pero mientras unos autores defienden que este hallazgo aparece desde estadios iniciales<sup>76</sup> otros han observado esta hipoperfusión coroidea aparece sólo en formas moderadas o avanzadas<sup>77</sup>.

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

Más recientemente otros autores han medido el flujo coroideo subfoveal en pacientes con Retinosis Pigmentaria, demostrando que se encuentra reducido y estando esta reducción asociada con la disfunción de los conos en estos pacientes<sup>78</sup>. La mácula presenta un alto consumo de oxígeno y glucosa, por lo que una relativa isquemia coroidea se asociaría a un sufrimiento macular y a una consiguiente disfunción cónica y del EPR foveal y una pérdida de agudeza visual<sup>78</sup>. De hecho, la isquemia coroidea crónica, observada en la DMAE y en los pacientes con glaucoma se asocia a una atrofia coroidea, midiéndose un grosor coroideo inferior y observándose una atrofia de la retina suprayacente<sup>67</sup>.

Tanito et al<sup>79</sup> estudiaron el daño y los cambios inducidos por un estímulo luminoso continuo e intenso en la capa nuclear externa (CNE), en el grosor coroideo y en la expresión de rodopsina y de RPE65, en ratas albinas tratadas con un agente antioxidante (phenyl-*N-tert*-butylnitrono, PBN) frente a animales control tratados con suero salino. En el estudio se determinó que el ERG y el grosor de la CNE estaban marcadamente reducidos en los ratones no tratados, y además a los 7 días, se determinó que el grosor coroideo había decrecido de manera ostensible y que la CNE estaba sólo formada por una monocapa celular de conos, que al mes acabaron falleciendo en un periodo comprendido entre 1-3 meses post-estímulo luminoso.

Los autores concluyeron que un empeoramiento de la circulación coroidea corroborada por la caída precoz del grosor coroideo estaría probablemente implicada en el mecanismo de la muerte diferida de los conos (entre 1 y 3 meses) que ocurre tras la exposición a la luz, y que preservar la circulación coroidea, podría ser un nuevo objetivo terapéutico para detener la destrucción de conos y bastones presente en retinopatías degenerativas como la Retinosis Pigmentaria<sup>79</sup>.

A su vez Tanito et al<sup>79</sup>, sugieren una íntima relación entre el sufrimiento coroideo y la degeneración de los fotorreceptores en el orden observado en la Retinosis Pigmentaria (primero bastones y finalmente conos y bastones). De modo que siendo la retina periférica más dependiente del flujo coroideo, un empeoramiento del mismo provocaría la muerte simultánea y precoz de los bastones y una muerte diferida y por tanto posterior de los conos, ambos hechos observados en las retinas murinas de su trabajo<sup>79</sup>.

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

# EL FUTURO

Con el gran desarrollo de la tecnología genética, las nuevas armas terapéuticas biológicas que están apareciendo y el mayor conocimiento cada año de los genes relacionados con la Retinosis Pigmentaria, es de esperar que en un futuro próximo aparezcan nuevos tratamientos para las enfermedades degenerativas de la retina como la Retinosis Pigmentaria. A continuación vamos a presentar un breve resumen de algunas novedades terapéuticas que han aparecido en los últimos años.

## 1. Terapia génica

El gen objetivo es el *RPE65*, que codifica la isomerasa en el epitelio pigmentario de la retina esencial para la producción del fotorpigmento 11-*cis*-retinal. En pacientes y en modelos de animales sin esta enzima, muchos fotorreceptores sobreviven durante un largo tiempo tras una pérdida profunda de la visión<sup>80</sup>. Al suministrarle en forma temporal 11-*cis*-retinal o un fotorpigmento relacionado farmacológicamente, estas células se vuelven funcionales<sup>37</sup>. Por lo que el reemplazo del gen *RPE65* podría restaurar la visión. La inyección subretiniana de los vectores del adenovirus asociado, que contienen el gen *RPE65* ha tenido éxito en la restauración de la visión en ratones y perros con mutaciones en *RPE65*<sup>81,82</sup>.

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

Los abordajes génicos actuales para las mutaciones dominantes se basan en desactivar o reducir la expresión de alelos mutantes dominantes mediante la terapia de genes basada en ribozima o en la interferencia de ARN (ARNi)<sup>83, 84</sup>.

## **2. Intervenciones en vías bioquímicas secundarias**

Otros tratamientos actúan modificando las vías bioquímicas implicadas y ello podría beneficiar a grupos de pacientes con defectos génicos no totalmente filiados y no por tanto diana de tratamientos génicos. Los tratamientos nutricionales, o con diferentes factores tróficos, o específicamente neurotróficos u otros tratamientos que alterasen las vías bioquímicas secundarias implicadas en la Retinosis Pigmentaria, tienen la ventaja de ser menos dependientes de la mutación causante de la enfermedad que las estrategias genéticas, y por lo tanto, podrían aplicarse más ampliamente a diferentes grupos de pacientes con Retinosis Pigmentaria que presentasen diferentes mutaciones causantes de Retinosis Pigmentaria, por ejemplo podría utilizarse un tratamiento que interfiriese sobre la vía de la apoptosis celular<sup>85,86</sup>.

## **3. Trasplantes de tejido retiniano sano**

Muchos grupos de investigación están estudiando el valor potencial del trasplante de epitelio pigmentario de la retina<sup>87</sup>, de fotorreceptores<sup>88</sup>, o de células madre<sup>89</sup>. Los resultados del trasplante

de epitelio pigmentario de la retina, actualmente en fase II, han demostrado un ligero aumento de la agudeza visual en un paciente<sup>90</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que las células madre en un medio que simula la retina se diferencian en células que expresan marcadores específicos de la retina<sup>89</sup>. En estudios en animales, las células madre embrionarias trasplantadas a ratas y ratones se integraron en la retina huésped<sup>91</sup> y protegieron las neuronas retinianas<sup>91</sup>. Sin embargo todavía no existen estudios en pacientes con Retinosis Pigmentaria.

## 4. Implante de dispositivos de visión artificial o de estimulación eléctrica

Se están desarrollando en modelos de animales y en pacientes, dispositivos para estimular eléctricamente la retina, el nervio óptico y la corteza visual<sup>92, 93, 94</sup>. Todavía son modelos prototipo, pero en estudios piloto con pocos pacientes los resultados son prometedores ya que los sujetos estudio vieron fosfenos (destellos de luz) en respuesta a la estimulación retiniana directa<sup>92, 93, 94</sup>.

En vista de los crecientes esfuerzos en investigación sobre distintas aproximaciones terapéuticas para la Retinosis Pigmentaria, probablemente habrá resultados claros y nuevos tratamientos para al menos algunas formas de la enfermedad en los próximos 5 a 10 años. Sin embargo, las estrategias para salvar o restaurar la visión en todos los pacientes podrían requerir décadas de investigación.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---

A la derecha: ***Retinografía de un paciente con Retinosis Pigmentaria.*** Se observa palidez cérea papilar, afilamiento vascular, espículas óseas en periferia media, con atrofia del EPR a dicho nivel, adquiriendo la retina una coloración grisácea y con conservación del EPR a nivel macular. Además se visualizan los vasos coroideos por el efecto ventana de la atrofia del EPR.



**2. JUSTIFICACIÓN DEL  
ESTUDIO**

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

## 2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

### **Cuestiones específicas planteadas a partir de los conocimientos actuales sobre el grosor coroideo y la Retinosis Pigmentaria**

Tras el análisis detallado de los conocimientos existentes en la actualidad sobre la Retinosis Pigmentaria y el grosor coroideo, se plantean dos cuestiones fundamentales:

1. El grosor coroideo que se encuentra alterado en otras patologías retinianas, podría también estar alterado en la Retinosis Pigmentaria.
2. El flujo coroideo se encuentra reducido en la Retinosis Pigmentaria, esta reducción se relaciona con la respuesta de los conos en esta enfermedad, el grosor coroideo podría tener un correlato funcional en estos casos y por tanto podría ser una nueva medición objetiva funcional y de respuesta terapéutica en pacientes afectados de Retinosis Pigmentaria.

A la derecha: *Autofluorescencia de paciente con Retinosis Pigmentaria.* Se observan imágenes hipoautofluorescentes en periferia media que corresponden a las espículas óseas, así como atrofia parcheada leve del EPR en periferia media macular y alrededor de las arcadas vasculares. Conservación del EPR a nivel macular, con imágenes isoautofluorescentes, sin presencia de anillo hiperautofluorescente macular.

**3. HIPÓTESIS Y  
OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

## **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **1. Hipótesis del estudio**

1. Existen diferencias en el Grosor Coroideo de los pacientes con Retinosis Pigmentaria respecto a la población normal.

### **2. Objetivos del estudio**

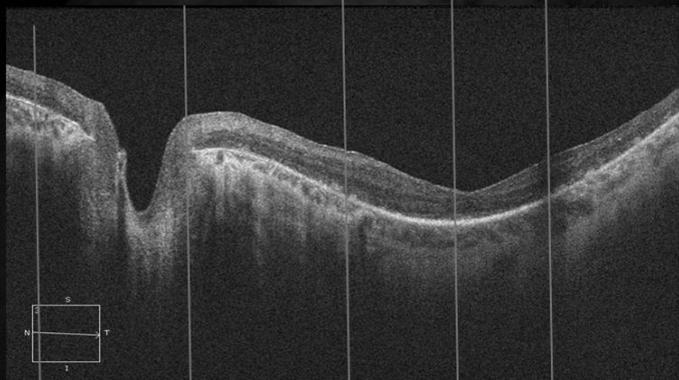
#### **2.1 Objetivos principales**

1. Determinar cuantitativamente mediante Cirrus HD-OCT ® el grosor coroideo en pacientes con Retinosis Pigmentaria.
2. Determinar cuantitativamente mediante Cirrus HD-OCT ® el Grosor Coroideo en sujetos sanos.

#### **2.2 Objetivos secundarios**

1. Comparar el Grosor Coroideo del grupo de pacientes con Retinosis Pigmentaria respecto al grupo control, determinando si existen diferencias estadísticamente significativas.
2. Relacionar el Grosor Coroideo con la alteración funcional de los pacientes afectados de Retinosis Pigmentaria.

A la derecha: *Autofluorescencia de paciente con Retinosis Pigmentaria y corte sobre el haz maculopapilar con HD-OCT. Se observa como la HD-OCT se correlaciona anatómicamente con los hallazgos en la autofluorescencia, se advierte la disrupción de la línea IS/OS a nivel macular, apareciendo ésta moteada, atrofia de la neurorretina, así como marcado adelgazamiento coroideo. En la autofluorescencia se contemplan espículas óseas en periferia, en este caso en la zona temporal, así como moteado hipoautofluorescente correspondiente a la desestructuración y atrofia difusa del EPR.*



## 4. MATERIALES Y MÉTODO

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

## 4. MATERIALES Y MÉTODO

### Metodología

Este trabajo es un estudio prospectivo de casos y controles que investiga el Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria, comparándolo con el Grosor Coroideo en un grupo control. El protocolo del estudio cumple con las recomendaciones de la declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité ético del *Hospital Universitari i Politènic La Nova Fe*. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado (se adjunta como anexo 1), especificando el motivo del trabajo antes de ser reclutados en este estudio.

### 1. Metodología utilizada

La población estudio, para facilitar el trabajo de recogida de datos y su análisis posterior, se dividió en dos grupos, CASOS (pacientes con Retinosis Pigmentaria) y CONTROL (individuos sanos). El grupo casos y el grupo control fueron a su vez subdivididos en dos: hombres y mujeres, para su comparación ulterior. Finalmente a cada paciente con Retinosis Pigmentaria se le realizó un estudio completo funcional.

El estudio realizado en el trabajo, se planificó de acuerdo con el siguiente esquema:

## ALGORITMO DEL TRABAJO



Esquema. Leyenda: RP: Retinosis Pigmentaria. GC: Grosor Coroideo.

## 2. Criterios de selección de los pacientes

A continuación se detallan los criterios de selección de los pacientes con Retinosis Pigmentaria (Casos) y de los pacientes sanos (Controles).

### 2.1 Criterios de selección de los pacientes con Retinosis Pigmentaria

Todos los pacientes con Retinosis Pigmentaria incluidos en el estudio eran mayores de edad y presentaron formas típicas de Retinosis Pigmentaria confirmadas mediante ERGmf (RETIsScan21®, versión 19-99\_04\_2.3E, Roland Consult, Brandenburg, Deutschland). Además fue requisito para su inclusión que no presentaran ninguna otra patología concomitante que pudiesen sesgar los resultados, como:

- Otras patologías oculares a diferencia de la Retinosis Pigmentaria
- Defectos refractivos superiores a  $\pm 6$  dioptrías esféricas o  $\pm 2$  dioptrías cilíndricas
- Enfermedades sistémicas: inflamatorias, metabólicas o vasculares.

Los pacientes que fueron excluidos de inicio del estudio, fueron aquellos que presentaron formas sindrómicas de Retinosis Pigmentaria, como el síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl, el síndrome de Usher y la enfermedad de Refsum, así como formas

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

atípicas de Retinosis Pigmentaria como la Retinosis Pigmentaria sectorial, la paravenosa y la inversa.

### **2.2 Criterios de selección de los pacientes control**

El grupo control se obtuvo de pacientes sanos, que acudieron al servicio de Oftalmología del *Hospital Universitari i Politècnic La Nova Fe*.

Los criterios de selección que se tuvieron en cuenta para elegir los pacientes del grupo control, fueron que no presentaran antecedentes de patología sistémica y/o de las siguientes patologías oculares:

- Inflamatoria
- Metabólica
- Vascular
- Defectos refractivos superiores a  $\pm 6$  dioptrías esféricas o  $\pm 2$  dioptrías cilíndricas

Y además que no hubieran sido sometidos previamente a tratamiento farmacológico, sistémico o intraocular.

También se siguió un criterio de emparejamiento por edad, mediante el cual, los pacientes del grupo control se escogieron de manera que pudieran emparejarse por la edad con una horquilla de  $\pm 10$  años con al menos un paciente del grupo de Retinosis Pigmentaria.

### **3. Recogida de datos y clasificación de las características clínicas de los pacientes con Retinosis Pigmentaria**

En el grupo de pacientes con Retinosis Pigmentaria se recogieron los siguientes datos: la edad, el sexo, los datos campimétricos, la retinoscopía, los datos procedentes de la autofluorescencia, la longitud de la línea IS/OS obtenida de la HD-OCT y la agudeza visual.

#### **3.1 Campimetría**

Las campimetrías estáticas, se realizaron a todos los sujetos enfermos de Retinosis Pigmentaria. El programa utilizado fue el 24-2 umbral con estímulo V, efectuado con Humphrey Field Analyzer (HFA II).

En primer lugar se obtuvo el umbral en decibelios para obtener el mapeado retiniano según el esquema 24-2, valorándose el total de decibelios detectados y su sumatorio en los 4 cuadrantes como medición de sensibilidad umbral general, llamado en nuestro trabajo, *índice de baja visión*. Este método es utilizado con frecuencia para valorar campos visuales en pacientes con campimetrías muy dañadas.

En segundo lugar se valoró el campo visual según los grados campimétricos conservados, ya que la amputación periférica del campo visual es el patrón típico de la Retinosis Pigmentaria.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---

Según este hallazgo, se clasificaron los pacientes en 5 grupos (tabla 1):

<b>Grupos</b>	<b>Grados preservados</b>
<b>Grupo 1</b>	<5 grados
<b>Grupo 2</b>	5-10 grados
<b>Grupo 3</b>	10-15 grados
<b>Grupo 4</b>	15-20 grados
<b>Grupo 5</b>	>20 grados

**Tabla 1.** Clasificación campimétrica de los pacientes con Retinosis Pigmentaria según los grados de visión conservados.

### 3.2 Autofluorescencia

Las imágenes de autofluorescencia (FAF) se obtuvieron mediante el angiógrafo (FF450<sup>plus</sup> IR®, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA). Se utilizó un filtro de 488 nm como excitación y la emisión se detectó con un filtro barrera de 500 nm. La imagen de aproximadamente 768 x 768 píxeles se evaluó cualitativa y cuantitativamente.

Cualitativamente se clasificaron los pacientes conforme al patrón observado en la FAF, en 4 grupos y en A o B si presentaban o

## 4. Materiales y Método

no el anillo hiperautofluorescente (tabla 2). Cuantitativamente se midió el diámetro horizontal del área de autofluorescencia conservada, considerando el umbo como el centro de la circunferencia, requiriendo para ello, la realización de montajes fotográficos en aquellos pacientes con poca afectación de la FAF. Por otro lado se midió el diámetro horizontal del anillo hiperautofluorescente en las FAF de los pacientes del grupo A, es decir, en los pacientes que presentaron anillo hiperautofluorescente macular.

Grupos según el patrón FAF			
1	Autofluorescencia preservada en el polo posterior	A	Con anillo macular hiperautofluorescente
2	Autofluorescencia moteada		
3	Hipoautofluorescencia difusa	B	Sin anillo macular hiperautofluorescente no presente
4	Hipoautofluorescencia parcheada		

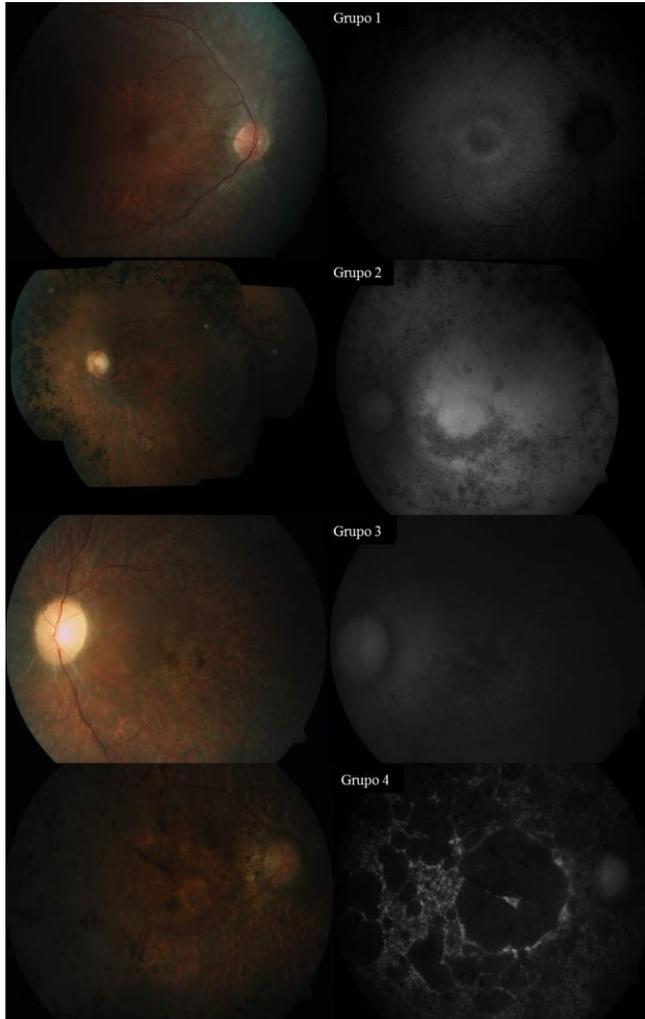
**Tabla 2.** Clasificación de los pacientes según el patrón autofluorescente (FAF) que presentasen.

Ejemplos de los cuatro patrones de FAF observados en nuestra serie, los podemos visualizar en la ilustración siguiente

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---

(Ilustración 21) donde aparecen de arriba abajo los cuatro grupos de la tabla anterior:



**Ilustración 21.** Imágenes en autofluorescencia de los cuatro patrones observados en nuestra serie de pacientes: grupo 1 autofluorescencia conservada en polo posterior; grupo 2 autofluorescencia moteada; grupo 3 hipoautofluorescencia difusa; grupo 4 hipoautofluorescencia parcheada.

### 3.3. Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral

Las imágenes de HD-OCT se realizaron utilizando la OCT Cirrus HD-OCT® (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA). El "software" permite la adquisición de imágenes tomográficas de alta definición, construidas a partir de la superposición de 20 tomografías obtenidas en el mismo punto y procesadas usando el sistema calibrado Selective Pixel.

La Cirrus HD-OCT® realiza una tomografía con un corte lineal de 9 mm de longitud a lo largo del meridiano horizontal y centrado en la fovea con una resolución horizontal de 5 a 6  $\mu\text{m}$  y trasversal de 15 a 20  $\mu\text{m}$ . Esta alta definición permite una visualización nítida de las capas retinianas, así como de las estructuras más profundas como la conjunción coroides-esclera, objetivo principal de nuestro estudio.

Las imágenes incluidas en el estudio presente presentaban una calidad mínima de 8 sobre 10. Las mediciones se realizaron utilizando el calibrador (*caliper*) del software 4.5 de Cirrus HD-OCT®. Se realizaron tomando como punto inicial o punto 0 el umbo, y realizando simétricamente desde este punto de inicio, mediciones a 500  $\mu\text{m}$ , 1000  $\mu\text{m}$ , 1500  $\mu\text{m}$  y 2000  $\mu\text{m}$  nasales y temporales (Ilustración 22). Se consideró el umbo el punto más delgado de la mácula, teniendo en cuenta este punto como centro.



## 4. Materiales y Método

---

Se realizaron tres mediciones sobre cada imagen y se obtuvo el valor medio de todas ellas, ya que pequeñas diferencias en el posicionamiento del calibrador pueden modificar el Grosor Coroideo en 10  $\mu\text{m}$ , según nuestra experiencia.

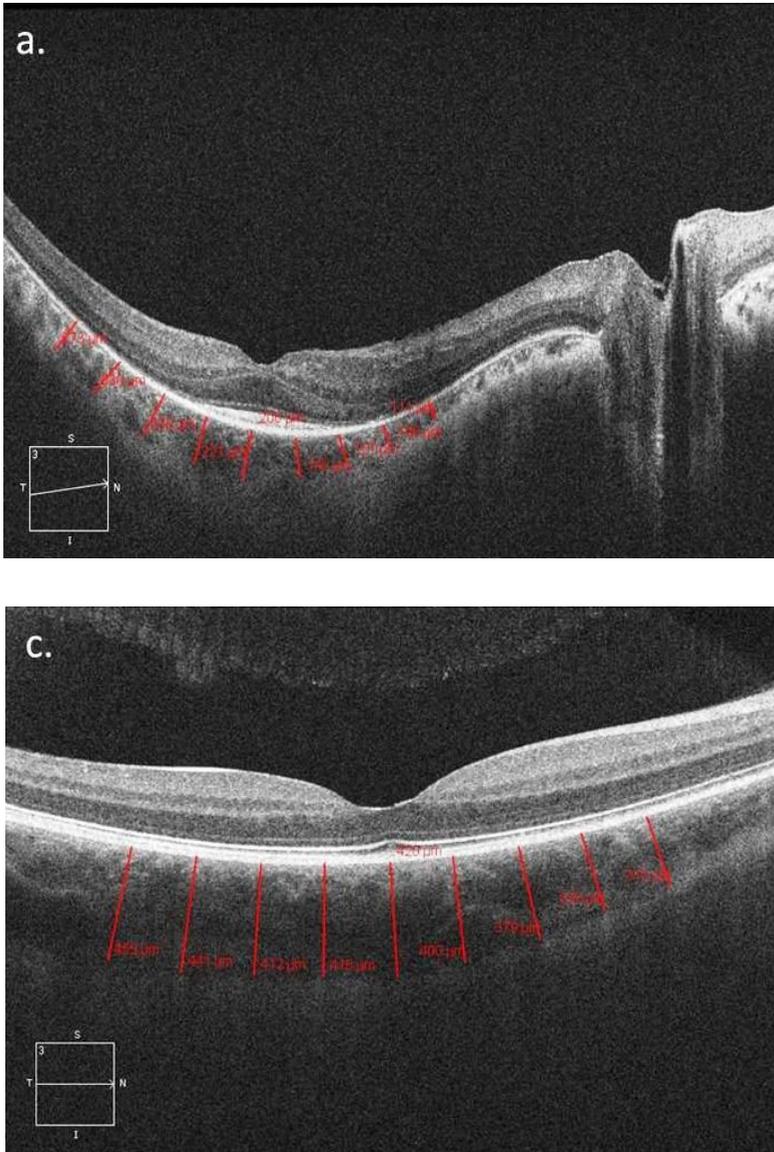
También se midió la longitud de la línea de la conjunción de los IS/OS, considerándolo como el diámetro horizontal del área preservada de los IS/OS.

Finalmente las imágenes obtenidas del ojo izquierdo fueron invertidas para poder ser comparadas con las del ojo derecho de manera cualitativa (Ilustración 23). Cuantitativamente, este hecho no es tan importante, ya que las mediciones se posicionan u ordenan según su posición respecto al umbo, ya sea en el ojo derecho o en el ojo izquierdo, por lo que las mediciones se corresponden a puntos simétricos de ambos ojos, siendo en principio comparables.

En la Ilustración 24, podemos ver las imágenes tomográficas que se han obtenido del ojo izquierdo después de ser invertidas (figuras b y d) para poder ser comparadas cualitativamente con las imágenes obtenidas del ojo derecho (figuras a y c).

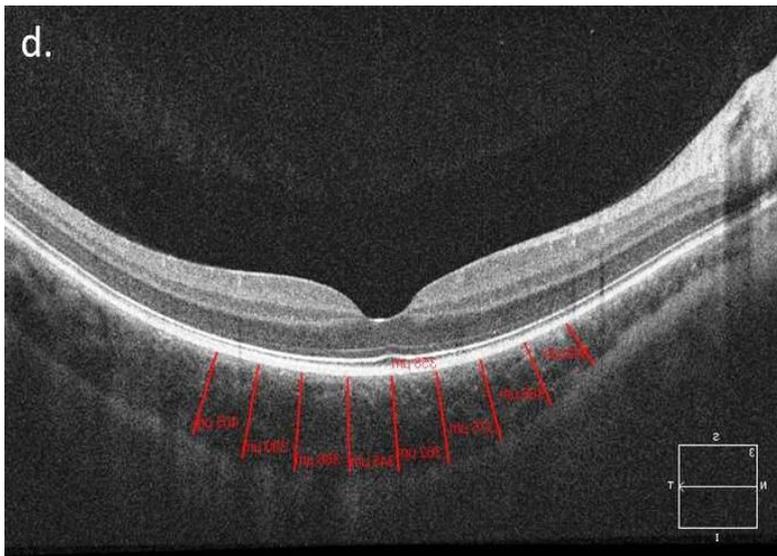
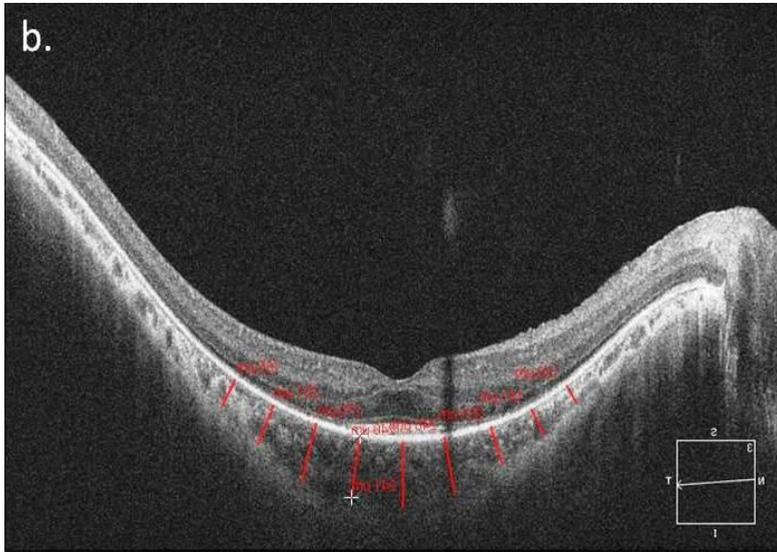
## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

Ojo derecho



**Ilustración 23.** Las imágenes tomográficas obtenidas del ojo derecho (figuras a y c).

Ojo izquierdo (imágenes invertidas)



**Ilustración 24.** Las imágenes tomográficas obtenidas del ojo izquierdo invertidas (figuras b y d)

### 4. Análisis estadístico

Con los datos obtenidos de los pacientes tanto del grupo control como del grupo de pacientes con Retinosis Pigmentaria que constituyen el objeto de nuestro estudio, se elaborarán las tablas correspondientes y se efectuará sobre estos datos, el análisis y el procesamiento estadístico, mediante el programa EXCEL para Windows y el programa SPSS 17.0.

Antes de realizar el estudio estadístico se comprobará la normalidad y homocedasticidad de las variables estudio de la muestra, mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y el test de Levene.

Se analizarán los datos obtenidos mediante Cirrus HD-OCT® del grupo control y del grupo de pacientes con Retinosis Pigmentaria y se compararán estadísticamente los resultados utilizando el estudio de t de Student para datos independientes. En cualquier caso consideraremos que existen diferencias estadísticamente significativas para valores de  $p < 0,05$ .

Por lo que respecta al análisis entre las características clínicas (edad y severidad campimétrica, autofluorescencia, agudeza visual y longitud de la línea IS/OS) de los pacientes y el grosor coroideo, utilizaremos el coeficiente de correlación de Pearson, y consideraremos que la relación es estadísticamente significativa para valores de  $p < 0,05$ .

## 4. Materiales y Método

---

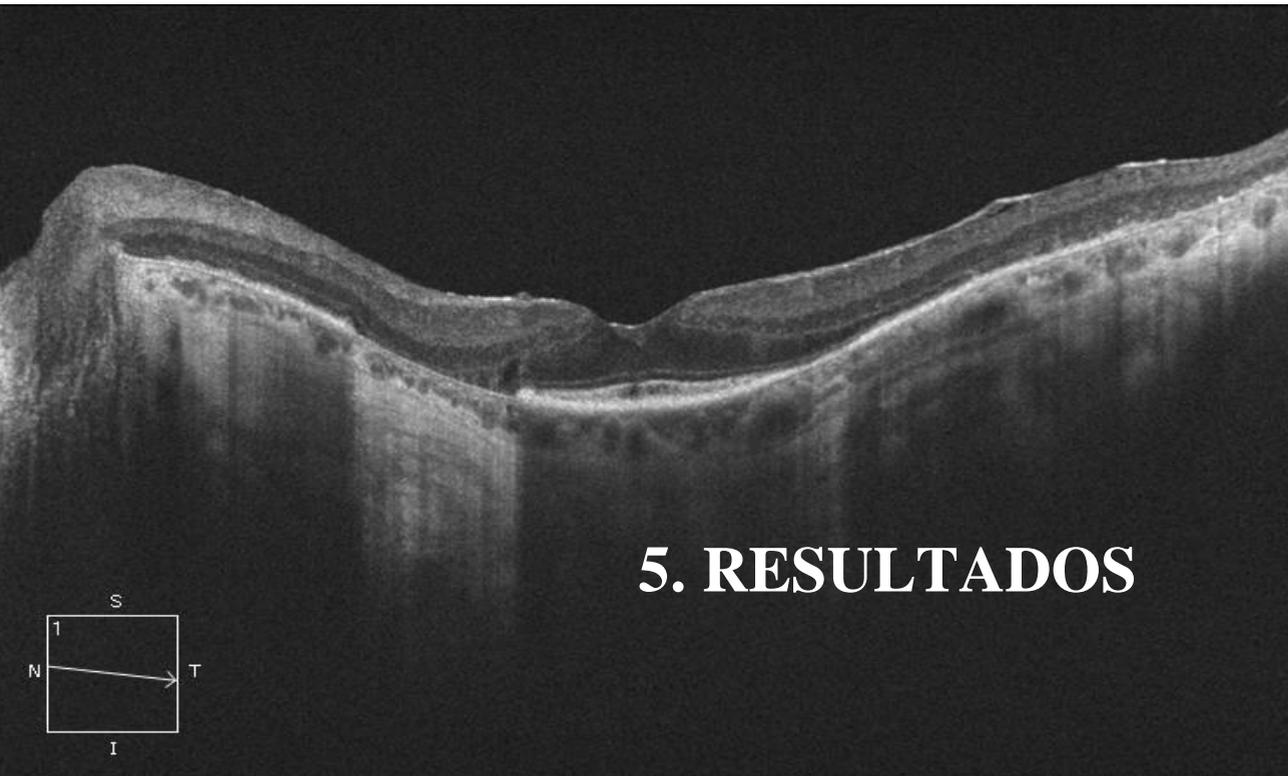
En cuanto al análisis de las diferencias entre cada uno de los puntos de medición entre casos y controles, utilizaremos el estudio ANOVA, consideraremos que hay diferencias estadísticamente significativas para valores de  $p < 0,05$ .

En cuanto a la comparación entre hombres y mujeres se utilizará, el test t de Student para datos independientes que es el mismo procedimiento que hemos usado para comparar entre los pacientes con Retinosis Pigmentaria (Casos) y los pacientes sanos (Controles).

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---

A la derecha. *Tomografía de coherencia óptica de paciente con Retinosis Pigmentaria. En la tomografía se observa preservación de la línea IS/OS y de la línea nuclear externa en la región foveolar, atrofia del EPR nasal al umbo que provoca un efecto ventana a dicho nivel. La conjunción esclera-coroides es visible bajo la neuroretina.*



# 5. RESULTADOS

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

## 5. RESULTADOS

### 1. Muestra estudio

El grupo de estudio incluyó 82 ojos de 41 pacientes con Retinosis Pigmentaria (26 hombres y 15 mujeres, con una edad media de  $46,93 \pm 10,32$  años), y el grupo control incluyó 64 ojos de 32 sujetos sanos (18 hombres y 14 mujeres, con una edad media de  $45,19 \pm 8,51$  años). Todos los participantes fueron caucásicos y de nacionalidad española. El 8,5% de los ojos de los sujetos enfermos de Retinosis Pigmentaria y el 15,6% de los ojos control fueron excluidos por dos motivos que se recogen en la tabla 3 bien por no ser visible la conjunción esclera/coroides (Ilustración 25) o bien por presentar patología concomitante oftalmológica.

<b>Causas de exclusión en ojos con RP</b>	
Catarata subcapsular posterior	1 (OI de 1 varón)
Miopía magna y desprendimiento de retina	2 (OD y OI de 1 mujer)
Conjunción esclerocoroidea no visible	4 (4 OI de 4 varones)
<b>Causas de exclusión en ojos control</b>	
Conjunción esclerocoroidea no visible	10 (8 OI, 1 OI y 1 OD de 9 varones)

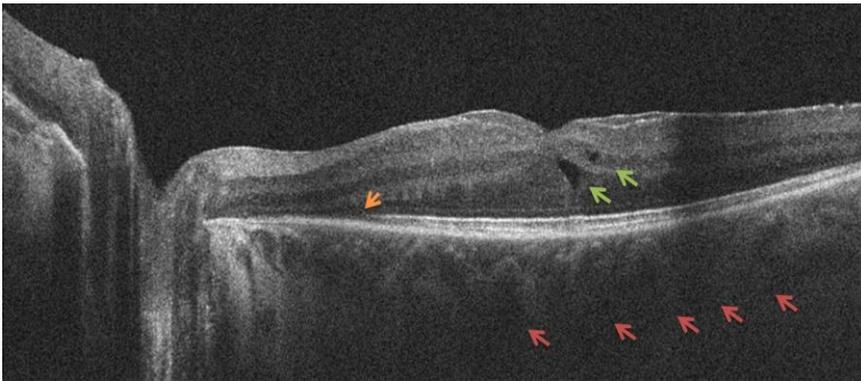
**Tabla 3.** Causas de exclusión del grupo estudio.

Leyenda: RP: Retinosis Pigmentaria; OI: Ojo izquierdo(s); OD: Ojo derecho(s).

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---

Por lo que finalmente el grupo estudio incluyó 75 ojos de 40 pacientes con Retinosis Pigmentaria, con una edad media  $47,29 \pm 11,08$  años (rango 28-68 años) y el grupo control 54 ojos procedentes de 31 sujetos sanos  $45,35 \pm 8,99$  años (rango 35-69 años).



**Ilustración 25.** Ojo izquierdo de paciente con Retinosis Pigmentaria y quistes a nivel foveolar, donde se aprecia pérdida de la línea IS/OS en el haz papilomacular (flecha naranja), hialoides adherida a neuroretina, quistes intrarretinianos (flechas verdes) a nivel foveolar y conjunción esclera-coroideas no visible (flechas rojas), razón por la que este ojo fue excluido del estudio.

En el grupo de pacientes con Retinosis Pigmentaria, 7 ojos de 6 pacientes fueron excluidos: 4 de ellos por no ser visible la conjunción esclera/coroideas (Ilustración 25); 1 por presentar una catarata subcapsular posterior que actuaba como artefacto en la medición del grosor coroideo y la adquisición de imágenes con la calidad mínima que establecimos como criterio de inclusión (Ilustración 2) y finalmente 2 ojos de una paciente fueron excluidos por presentar antecedentes oftalmológicos: miopía magna y

desprendimiento de retina del ojo izquierdo intervenido hace 17 años. Siendo el número final de ojos estudiados: 75 ojos de 40 pacientes con Retinosis Pigmentaria. En el grupo control se excluyeron 10 ojos correspondientes a 9 varones controles sanos porque la conjunción esclera/coroides no era visible; siendo el número final de ojos estudiados: 54 ojos de 31 sujetos control (17 varones).

## 2. Análisis estadístico de las características epidemiológicas

Los datos epidemiológicos (edad y sexo) de la muestra tanto de los sujetos control como los de los pacientes con Retinosis Pigmentaria se recogen en las tablas 4 y 5. En cuanto al análisis epidemiológico realizado en la muestra, tenemos que decir que se analizó la normalidad de ambas muestras y la homocedasticidad<sup>c</sup> para la edad, observándose que ambas muestras cumplían los requisitos para ser comparadas mediante el test t-Student ( $p > 0,05$  Levene test,  $p > 0,05$  Kolmogorov test) presentado en el gráfico 1.

Las tablas obtenidas para ambos exámenes mediante SPSS, las hemos recogido en el anexo 2.

---

<sup>c</sup> Homocedasticidad: Significa que las varianzas de la variable dependiente entre ambos grupos que se comparan son aproximadamente iguales. La prueba estadística que la analiza es el test de Levene.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

Pacientes	Sexo	Edad	Pacientes	Sexo	Edad
1	M	56	21	M	35
2	F	34	22	F	29
3	M	39	23	F	59
4	M	57	24	F	31
5	M	35	25	M	48
6	M	45	26	F	48
7	M	43	27	F	51
8	M	37	28	F	36
9	F	54	29	M	39
10	M	56	30	M	63
11	M	57	31	F	63
12	M	48	32	F	32
13	M	47	33	M	45
14	M	32	34	F	28
15	M	46	35	F	58
16	M	47	36	M	53
17	F	55	37	M	68
18	M	51	38	M	58
19	M	57	39	F	39
20	M	45	40	M	66

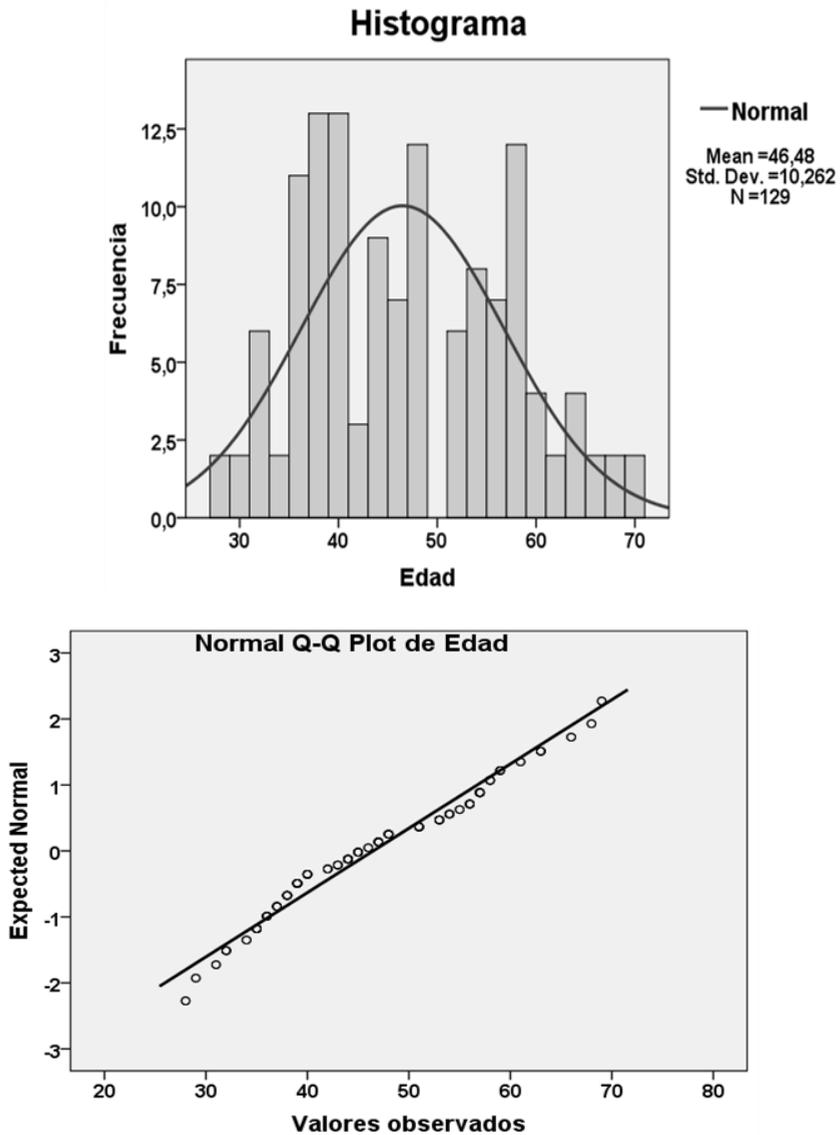
**Tabla 4.** Datos epidemiológicos (edad y sexo) del grupo de Retinosis Pigmentaria.

## 5. Resultados

Controles	Sexo	Edad	Controles	Sexo	Edad
1	F	38	17	F	38
2	F	37	18	F	57
3	F	69	19	M	59
4	M	44	20	F	47
5	F	38	21	M	37
6	F	40	22	M	51
7	F	35	23	F	56
8	F	38	24	F	40
9	M	39	25	M	43
10	M	44	26	M	42
11	M	39	27	M	36
12	M	42	28	M	36
13	M	47	29	M	44
14	M	44	30	F	54
15	F	53	31	M	61
16	M	40			

**Tabla 5.** Datos epidemiológicos (edad y sexo) de los sujetos control.

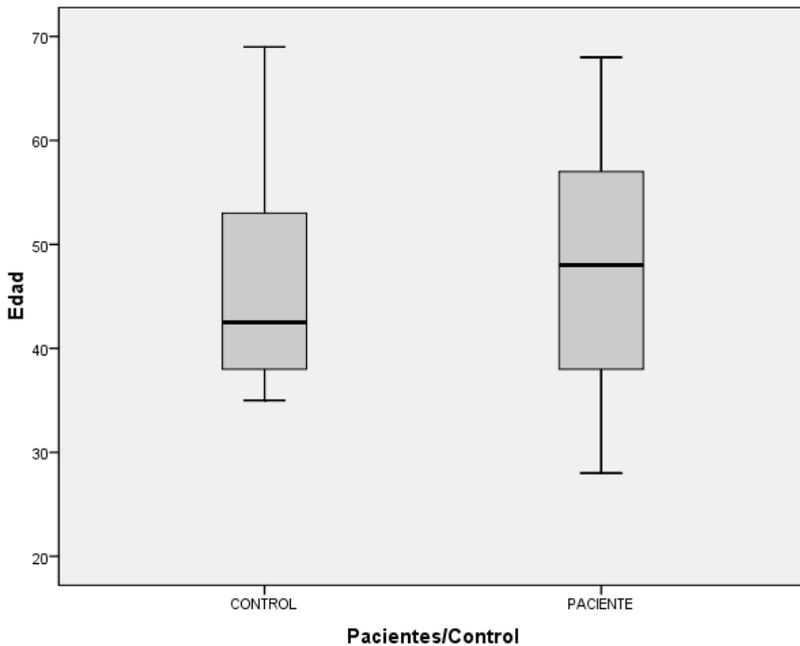
## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria



**Gráfico 1.** Curva normalidad para la edad en la muestra. Los datos para la edad se ajustaron a la curva de la normalidad siendo por tanto comparables mediante el test t-Student para datos independientes de la edad.

## 5. Resultados

No se objetivaron diferencias estadísticas para la edad entre los sujetos control y los sujetos afectos de Retinosis Pigmentaria de la muestra estudio ( $p > 0,05$  t-Student para muestras independientes (gráfico 2), observándose dicha homogeneidad en el diagrama de cajas ( $p = 0,291$ , t-Student para muestras independientes).



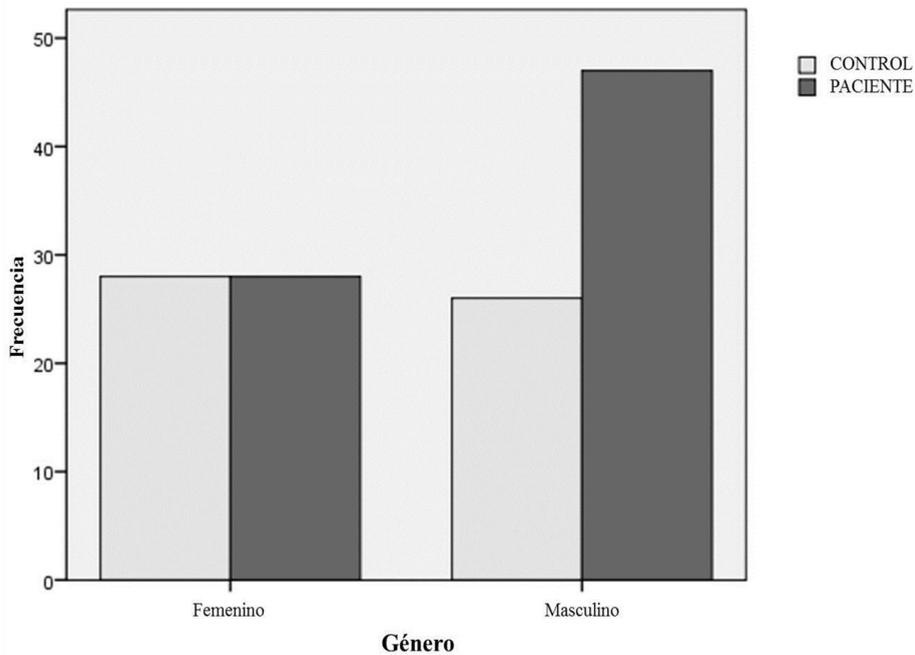
**Gráfico 2.** Edad en ambas muestras representada en un diagrama de cajas

En cuanto al género, se compararon ambas muestras mediante el test Chi-cuadrado, no observándose diferencias estadísticas entre ambas muestras ( $p > 0,05$ ). La tabla de contingencia y

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---

los resultados completos del test Chi-cuadrado se encuentran en el anexo 3.



**Gráfico 3.** Histograma para género en ambas muestras.

La presencia de varones fue mayor en el grupo de pacientes (47 ojos, de 26 varones) que en el grupo de sujetos control (26 ojos, de 17 varones), no siendo este hallazgo de significancia estadística según el test Chi-cuadrado ( $p=0,10$ ).

### **3. Análisis descriptivo de la muestra de pacientes con Retinosis Pigmentaria**

A continuación procederemos a la exposición de la situación clínica de la muestra estudiada para los casos de pacientes con Retinosis Pigmentaria, en el que incluiremos el análisis estadístico descriptivo de la muestra.

En cuanto a los datos reseñables de la funduscopia, hay que constatar que se observaron drusas papilares en ambos ojos de 3 pacientes, lo que representa un 7,89% de prevalencia, cifra cercana al 10% aportada por Grover et al<sup>15</sup>.

En la tabla 6, se recogen todos los datos referentes a la exploración de los 40 pacientes que se analizaron durante este estudio, en la que a cada paciente se le ha asignado un número que figura en la primera columna, y las mediciones en el resto de las columnas. En dicha tabla utilizamos la siguiente leyenda: RP: Retinosis Pigmentaria. FAF: Autofluorescencia. IS/OS: Línea de conjunción de segmentos internos y externos de los fotorreceptores. AV: Agudeza visual. CV: Campimetría o campo visual. MM: Percepción de movimiento de manos. PL: Percepción de luz.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

Paciente	Longitud IS/OS ( $\mu\text{m}$ )	Patrón FAF	Anillo FAF horizontal ( $\mu\text{m}$ )	FAF preservada horizontal ( $\mu\text{m}$ )	AV
1	5647	1B	No	7,81	0,6
2	1056	1A	2,49	8,41	0,8
	1056	1A	2,41	7,09	0,8
3	1541	2A	2,93	7,44	0,8
	1694	2A	3,58	7,01	0,6
4	1615	3A	1,7	5,37	0,2
	807	3A	1,45	5,51	0,4
5	1552	1A	2,82	7,36	0,7
	1356	1A	2,72	7,79	0,6
6	0	3B	No	0	MM
	0	3B	No	0	MM
7	1285	2B	No	5,58	0,5
	1632	2A	2,787	4,3	0,3
8	4593	1B	No	8,98	0,8
9	1312	3A	2,71	6,57	0,4
	937	3A	3,02	7,14	0,4
10	0	4B	No	0	0,16
	0	4B	No	0	PL
11	0	3B	3,2	7,24	0,2
	0	3B	3,41	7,3	0,05
12	1744	1A	2,4	5,76	0,2
	1392	1A	2,64	5,28	0,2
13	673	1A	0,576	4,944	0,3
	636	1A	0,48	4,32	0,3
14	1092	1A	1,68	6,24	0,5
	1753	1A	1,44	6,096	0,5
15	0	1A	1,2	5,184	0,4
	0	1A	2,16	4,08	0,3

**Tabla 6.** Datos sobre la exploración funcional del grupo con Retinosis Pigmentaria.

## 5. Resultados

Paciente	Índice BV (dB)	Grados CV	Cuadrante			
			TS (dB)	NS (dB)	TI (dB)	NI (dB)
1	627	4	152	178	153	144
2	676	5	183	205	132	156
	751	5	199	197	162	193
3	781	5	203	229	161	188
	724	4	172	176	184	192
4	87	2	25	21	22	19
	87	2	18	24	17	28
5	762	5	203	199	161	199
	689	5	171	189	149	180
6	0	1	0	0	0	0
	33	1	0	0	27	6
7	282	1	163	64	44	11
	121	1	47	32	24	18
8	539	4	137	113	169	120
9	269	3	67	73	53	76
	262	3	69	58	66	69
10	94	1	6	24	24	40
	68	1	7	23	9	29
11	42	1	0	19	4	19
	32	1	0	21	0	11
12	82	2	22	19	21	20
	82	2	20	21	17	24
13	197	3	47	50	41	59
	174	3	37	49	38	50
14	257	3	73	67	63	54
	296	3	81	60	87	68
15	264	4	69	69	38	88
	300	3	62	72	52	114

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

Paciente	Longitud IS/OS ( $\mu\text{m}$ )	Patrón FAF	Anillo FAF horizontal ( $\mu\text{m}$ )	FAF preservada horizontal ( $\mu\text{m}$ )	AV
16	2584	-	No	0	0,7
17	0	3B	No	0	0
	0	3B	No	0	0,4
18	936	2B	No	5,28	0,1
	0	2B	2,88	5,28	PL
19	3498	1B	3,6	5,76	1
	3516	1B	3,456	5,52	1
20	1249	1B	No	6	0,2
21	1200	1B	1,536	6,24	PL
	2500	1B	1,296	5,76	0,1
22	1122	3B	No	0	0,1
	1013	3B	No	0	0,2
23	5624	0	No	0	0,4
	5004	0	No	0	0,4
24	4541	1A	4,416	8,4	0,8
	4475	1A	4,176	6,96	0,8
25	1574	0	No	0	0,6
26	672	0	No	0	0,4
	1092	0	No	0	0,3
27	913	2B	No	2,496	0,4
	637	2B	No	0	0,05
28	2557	1A	2,4	5,04	0,6
	2750	1A	2,4	7,44	0,7
29	0	4A	2,832	5,04	0,5
	1382	4A	3,264	3,264	0,4
30	0	1B	No	6,096	0,16
	0	1B	No	3,12	0,2

## 5. Resultados

Paciente	Índice BV (dB)	Grados CV	Cuadrante			
			TS (dB)	NS (dB)	TI (dB)	NI (dB)
16	204	2	62	48	53	41
17	12	3	2	4	3	3
	0	2	0	0	0	0
18	75	1	24	34	9	8
	57	1	20	7	8	22
19	228	2	60	57	53	58
	289	2	60	89	62	78
20	141	3	34	34	23	50
21	20	2	0	4	4	12
	121	1	16	46	16	43
22	120	1	27	38	36	19
	139	1	17	24	47	51
23	249	3	59	64	61	65
	216	3	62	38	50	66
24	686	5	164	136	218	168
	564	5	147	109	167	141
25	33	1	10	2	11	10
26	205	1	51	29	92	33
	109	1	37	18	42	12
27	143	1	20	19	89	15
	97	1	21	18	48	10
28	252	2	84	42	85	41
	324	2	88	90	83	63
29	97	1	19	33	4	41
	128	1	28	33	9	58
30	95	2	31	29	20	15
	104	2	27	30	25	22

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

Paciente	Longitud IS/OS ( $\mu\text{m}$ )	Patrón FAF	Anillo FAF horizontal ( $\mu\text{m}$ )	FAF preservada horizontal ( $\mu\text{m}$ )	AV
31	1981	1B	No	5,28	0,2
	2172	1B	No	6,24	0,1
32	2258	1A	2,4	7,2	0,3
	2258	1A	2,4	6,72	0,4
33	480	3B	No	0	0,4
	289	3B	No	0,7	0,4
34	3266	1A	3,5	7,44	1
	3312	1A	3,8	7,44	0,9
35	1536	1A	1,9	6,72	0,8
	1416	1A	1,9	5,856	0,5
36	1628	1A	2,496	5,52	0,6
	1853	1A	2,4	5,616	0,5
37	0	1A	1,2	4,464	0,05
	0	1A	1,056	4,32	0,05
38	2058	1B	No	4,8	0,4
	1873	1B	No	5,76	0,8
39	2065	4A	2,016	3,744	0,8
	2172	4A	2,016	4,32	1
40	1997	4A	2,88	5,088	0,8
	1825	4A	3,168	6,096	0,7

## 5. Resultados

Paciente	Índice BV (dB)	Grados CV	Cuadrante			
			TS (dB)	NS (dB)	TI (dB)	NI (dB)
31	173	3	35	39	28	71
	65	2	15	13	8	29
32	578	5	142	136	151	149
	314	4	73	70	86	85
33	12	1	0	9	1	2
	18	1	6	10	0	2
34	618	5	166	182	127	143
	582	5	141	158	128	155
35	155	2	28	50	23	54
	137	1	13	44	46	34
36	429	3	121	107	78	123
	480	3	120	133	110	117
37	67	1	0	28	0	39
	101	1	71	23	1	6
38	136	3	37	36	27	36
	164	3	50	41	28	45
39	85	2	23	26	21	15
	90	2	30	16	17	27
40	544	5	194	160	102	88
	373	4	123	120	82	48

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

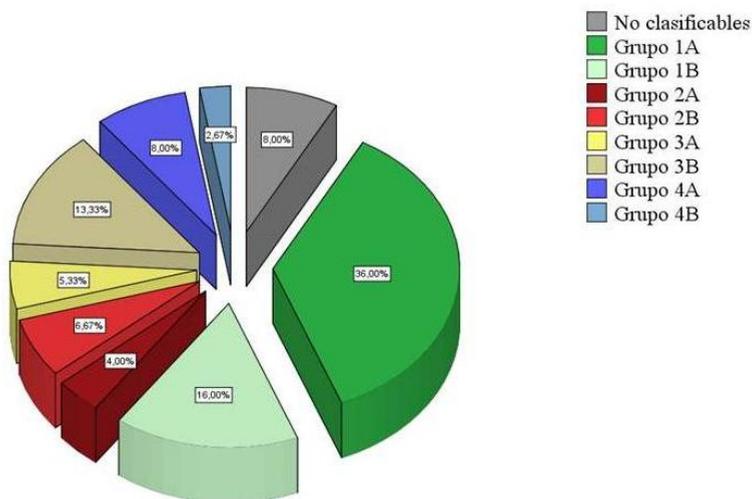
---

En cuanto a los datos extraídos de la autofluorescencia, la muestra se clasificó según lo establecido en el apartado de materiales y método (tabla 2). El patrón más habitual resultó ser el 1, es decir, autofluorescencia conservada en el polo posterior, con un 52% de prevalencia, con presencia de anillo hiperautofluorescente macular observándose un porcentaje del 36% y sin presencia de anillo hiperautofluorescente macular con un porcentaje del 16% (tabla 7, gráfico 4).

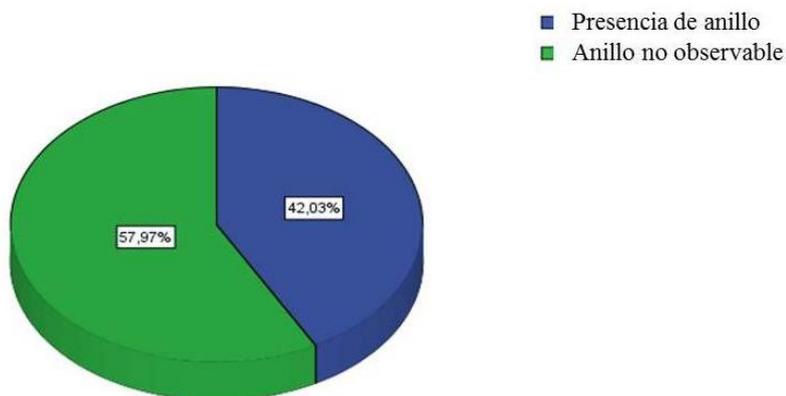
<b>Patrones de FAF</b>	<b>Porcentajes observados</b>
No clasificables	8,0
Grupo 1A	36,0
Grupo 1B	16,0
Grupo 2A	4,0
Grupo 2B	6,7
Grupo 3A	5,3
Grupo 3B	13,3
Grupo 4A	8,0
Grupo 4B	2,7

**Tabla 7.** Tabla que representa los porcentajes de pacientes según el patrón de autofluorescencia observado.

### Porcentaje de los patrones de FAF observados en la muestra de pacientes con RP



### Presencia de anillo hiperautofluorescente macular



**Gráfico 4.** Diagrama de sectores. El primer diagrama de sectores representa los porcentajes de pacientes que fueron clasificados en las 8 categorías expuestas en el materiales y método según el patrón observado en la autofluorescencia, el siguiente diagrama de sectores representa el porcentaje de pacientes que presentaron o no el anillo hiperautofluorescente macular.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---

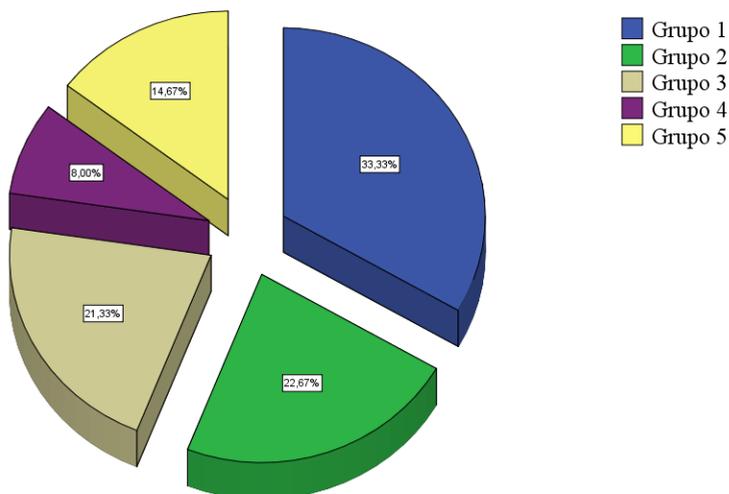
Por lo que respecta a los datos de la campimetría, la mayoría de los pacientes presentaron una pérdida sustancial de los grados de visión objetivados en el campo visual, presentando el 33,33% de los pacientes una pérdida del 95% del campo visual, y un 22,67% la pérdida de 90% del mismo.

<b>Grados de visión preservados</b>	<b>Porcentajes observados</b>
<b>Grupo 1</b>	33,3
<b>Grupo 2</b>	22,7
<b>Grupo 3</b>	21,3
<b>Grupo 4</b>	8,0
<b>Grupo 5</b>	14,7

**Tabla 8.** Tabla que representa los porcentajes de pacientes según los grados de visión conservados en la campimetría.

Los porcentajes de cada uno de los 5 grupos, dependiendo de los grados conservados de la campimetría, se recogen en la tabla 8 y en el gráfico 5, en este gráfico se representa los porcentajes de pacientes que fueron clasificados en las 5 categorías expuestas en el apartado de materiales y método, según los grados de visión conservados en la campimetría.

Porcentaje de pacientes según los grados de visión preservados en el campo visual



**Gráfico 5.** Diagrama de sectores. Representa los porcentajes de pacientes que fueron clasificados en las 5 categorías expuestas en el apartado material y métodos según los grados de visión conservados en la campimetría.

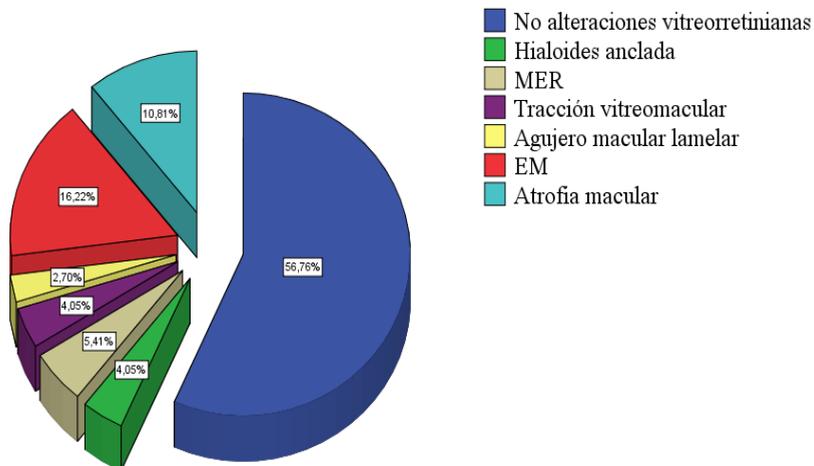
También se objetivaron las alteraciones presentes en la neurorretina macular en la HD-OCT, tales como: tracciones vitreomaculares, membranas epirretinianas, agujeros maculares lamelares, edema macular quístico y atrofia macular (Ilustraciones 26 y 27). Se observó que el 16% de los pacientes con Retinosis Pigmentaria presentaban alteraciones en la interfase vitreoretiniana y que otro 16% presentaban edema macular quístico (tabla 9 y gráfico 6).

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

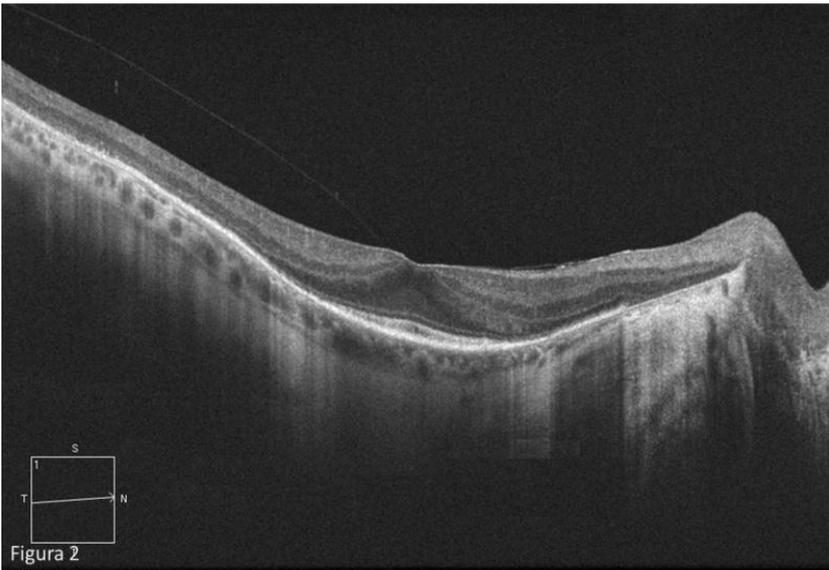
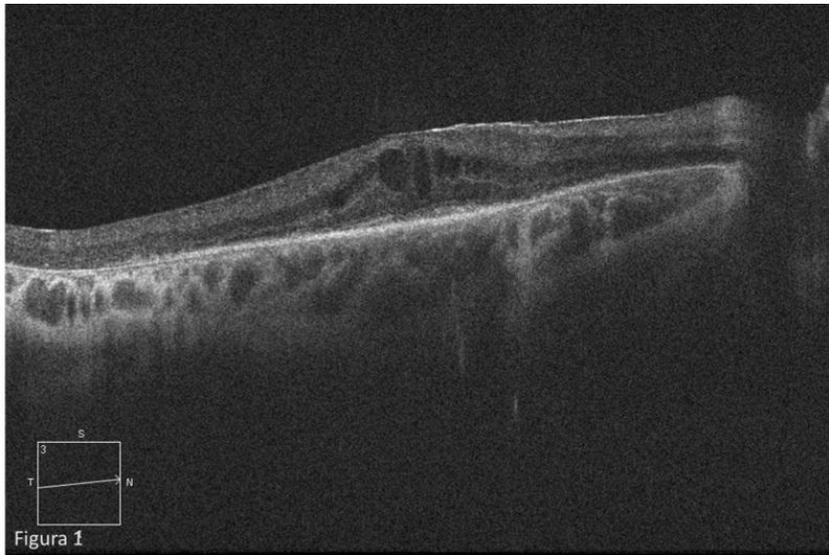
Alteraciones maculares	Porcentajes observados
No alteraciones vitreoretinianas	56,8
Hialoides anclada	4,1
Membrana epirretiniana (MER)	5,4
Tracción vitreomacular	4,1
Agujero macular lamelar	2,7
Edema macular (EM)	16,2
Atrofia macular	10,8

**Tabla 9.** Tabla que representa los porcentajes de pacientes según las alteraciones maculares observadas.

Alteraciones maculares observadas en la muestra de pacientes con RP



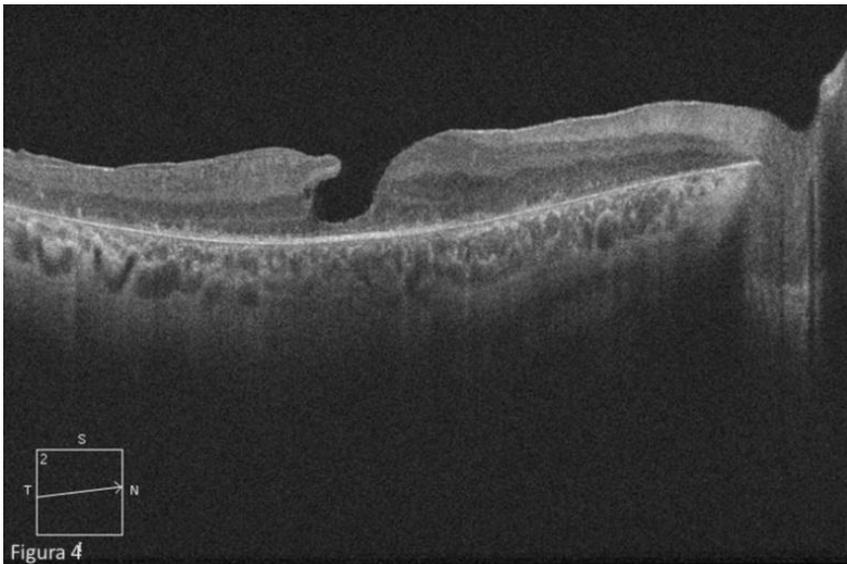
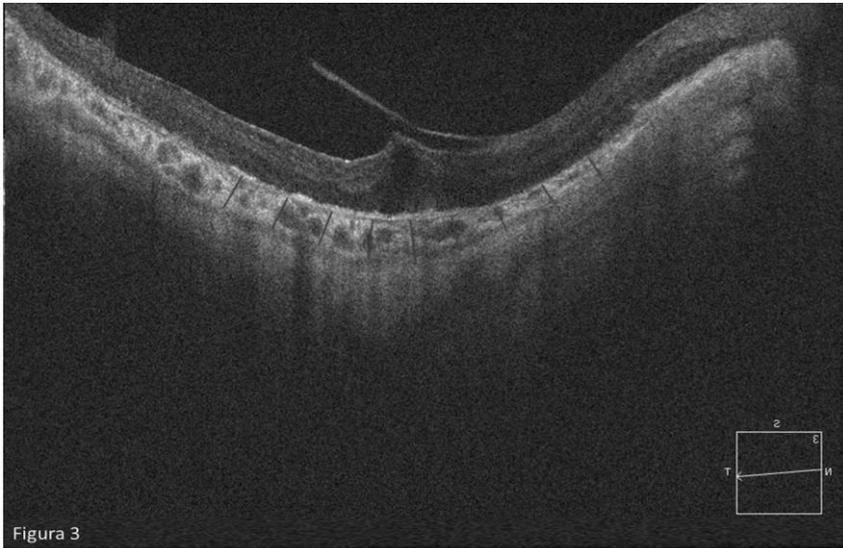
**Gráfico 6.** Diagrama de sectores. Representa los porcentajes de pacientes que presentaron alteraciones maculares objetivables mediante HD-OCT.



**Ilustración 26.** Alteraciones maculares observadas en la muestra de pacientes con Retinosis Pigmentaria. Figura 1: Edema macular quístico; figura 2: Hialoides anclada en umbo.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---



**Ilustración 27.** Alteraciones maculares observadas en la muestra de pacientes con Retinosis Pigmentaria. Figura 3: Tracción vitreomacular con pérdida del perfil foveal; figura 4: Agujero lamelar macular.

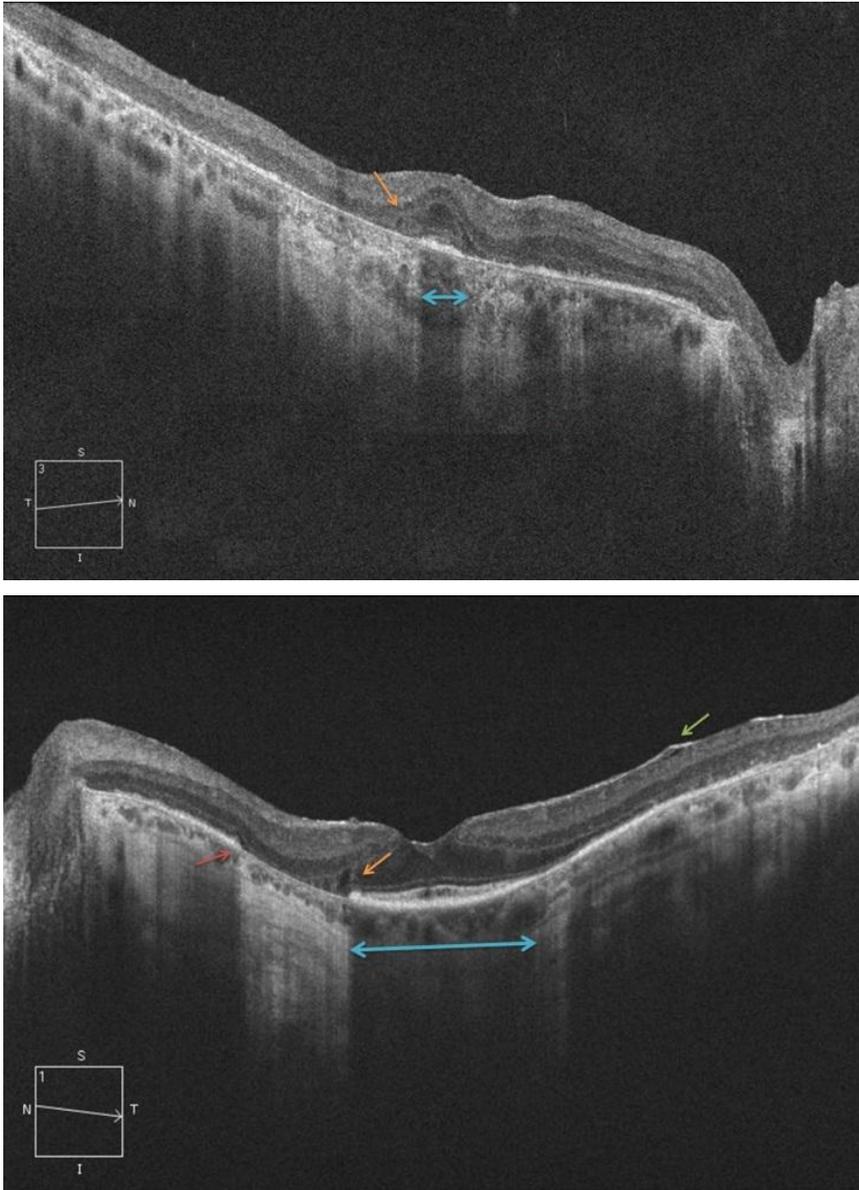
Otros hallazgos tomográficos encontrados que son reseñables, fueron la presencia de neurotúbulos en dos pacientes, justo en el borde de la línea IS/OS, hecho que corrobora la muerte de fotorreceptores a nivel de esta frontera anatómica, tal como podemos observar en la Ilustración 28, donde se muestran las tomografías del ojo derecho del paciente 29 y el ojo izquierdo del paciente 40, en las cuales, se aprecia la presencia de neurotúbulos indicado por una flecha naranja en el reborde de la línea IS/OS que está marcada por la flecha azul.

Además en la imagen inferior de la Ilustración 28, correspondiente al paciente 40, se observa también rectificación de la membrana limitante interna (MLI) con leve tracción vitreoretiniana, todo ello indicado por la flecha verde.

Finalmente a modo anecdótico dos pacientes presentaron drusas papilares (Ilustración 5).

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---



**Ilustración 28.** Ojo derecho del paciente 29 (imagen superior) y ojo izquierdo del paciente 40 (imagen inferior).

## 4. Mediciones de grosor coroideo

Las diferentes mediciones realizadas a 2000  $\mu\text{m}$ , 1500  $\mu\text{m}$ , 1000  $\mu\text{m}$ , 500  $\mu\text{m}$  nasales y temporales al umbo, y el grosor coroideo subumbo en ambos grupos, están tabuladas y se obtienen como el resultado de la media aritmética de tres medidas consecutivas, realizadas sobre la imagen de HD-OCT por un solo autor. Se recogen los diferentes valores en las siguientes tablas (tablas 10 y 11).

Paciente	Ojo	GC								
		T 2000	T 1500	T 1000	T 500	SF	N 500	N 1000	N 1500	N 2000
1	OD	131	158	164	173	169	142	113	104	67
2	OD	176	168	197	198	201	203	100	146	106
	OI	178	202	212	209	198	171	143	126	79
3	OD	251	262	253	182	204	194	227	193	122
	OI	156	219	291	277	234	188	219	156	154
4	OD	221	187	157	144	108	144	180	159	118
	OI	143	106	109	94	109	136	140	129	87
5	OD	238	270	276	262	265	280	233	167	127
	OI	158	223	246	237	241	239	216	198	176
6	OD	88	119	127	129	154	149	161	184	111
	OI	137	144	143	127	127	129	94	86	73
7	OD	244	342	288	131	173	133	122	158	131
	OI	206	189	189	179	195	199	187	144	121
8	OD	333	339	349	349	361	314	315	270	223
9	OD	201	251	272	251	228	255	250	250	257
	OI	220	225	233	233	253	255	254	300	223
10	OD	246	227	226	221	182	121	95	105	118
	OI	237	204	190	152	211	180	146	148	161

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

11	OD	138	168	195	213	215	183	178	160	111
	OI	232	213	227	239	274	227	193	172	160
12	OD	228	255	267	273	260	240	197	222	200
	OI	198	248	248	249	264	229	201	236	203
13	OD	308	318	393	317	271	235	212	184	160
	OI	181	171	180	200	237	254	255	245	223
14	OD	317	264	301	277	249	217	210	199	181
	OI	341	325	293	276	255	245	252	163	130
15	OD	301	315	296	237	228	194	200	206	184
	OI	356	349	302	276	226	259	206	143	136
16	OD	210	219	233	193	253	193	280	262	270
17	OD	151	161	162	187	200	140	138	130	136
	OI	161	146	175	192	163	160	145	124	100
18	OD	120	105	106	104	124	193	208	197	190
	OI	140	125	136	180	164	180	185	184	272
19	OD	283	235	206	178	192	178	164	166	154
	OI	210	191	208	224	119	208	211	181	165
20	OD	163	176	216	268	303	303	296	298	274
21	OD	258	263	253	262	165	183	185	245	214
	OI	336	249	212	285	196	213	200	256	183
22	OD	111	131	126	86	150	139	150	115	170
	OI	63	78	76	159	130	186	118	84	95
23	OD	249	269	303	278	291	293	258	229	208
	OI	265	220	238	260	266	266	264	240	213
24	OD	326	339	325	310	356	390	312	304	300
	OI	224	376	430	419	436	366	298	273	263
25	OI	245	202	231	291	263	200	255	209	174
26	OD	214	222	289	266	261	236	269	205	285
	OI	330	270	224	274	274	243	206	163	183
27	OD	204	181	171	176	165	163	137	170	157
	OI	279	223	250	199	213	211	200	187	139

## 5. Resultados

28	OD	205	221	227	260	253	209	195	181	156
	OI	288	270	280	260	258	168	207	125	70
29	OD	176	226	199	196	234	281	298	325	240
	OI	315	313	349	363	360	383	372	276	228
30	OD	237	275	261	240	253	224	241	260	260
	OI	258	243	262	266	279	255	223	202	213
31	OD	95	99	139	148	145	144	142	113	112
	OI	412	187	170	170	154	144	106	97	104
32	OD	318	308	313	304	254	275	280	260	232
	OI	240	273	365	383	401	416	252	197	199
33	OD	273	256	224	190	221	224	240	190	196
	OI	206	202	212	252	277	228	239	141	215
34	OD	290	263	270	301	263	287	294	273	179
	OI	272	230	206	284	286	317	273	226	134
35	OD	399	406	405	412	414	405	378	342	293
	OI	451	439	440	411	403	416	353	300	256
36	OD	140	137	152	140	164	173	262	240	191
	OI	229	250	212	178	170	148	160	140	126
37	OD	166	127	103	114	108	90	82	137	133
	OI	137	181	170	194	217	185	260	143	153
38	OD	143	167	161	178	206	258	243	202	156
	OI	200	228	235	231	149	245	230	173	208
39	OD	144	178	201	234	254	225	210	188	205
	OI	166	199	252	228	241	241	139	153	170
40	OD	368	336	293	259	246	240	205	176	81
	OI	244	261	280	244	230	206	234	215	99

**Tabla 10.** Tabla de grosores coroides del grupo con Retinosis Pigmentaria.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

Control	Ojo	GC								
		T 2000	T 1500	T 1000	T 500	SF	N 500	N 1000	N 1500	N 2000
1	OD	251	276	277	289	290	276	250	235	226
	OI	314	323	323	320	294	255	261	237	240
2	OD	388	308	296	276	268	249	260	267	247
	OI	448	429	434	404	397	383	320	260	257
3	OD	203	188	222	240	220	213	228	227	206
	OI	266	288	255	244	249	227	209	175	140
4	OD	332	322	328	360	309	367	376	363	342
5	OD	308	309	309	364	336	389	402	389	351
	OI	457	426	423	418	441	412	396	372	321
6	OD	403	379	386	395	410	388	389	338	296
	OI	534	515	526	553	564	519	494	440	372
7	OD	362	377	360	345	349	366	321	346	331
	OI	377	328	310	324	240	280	211	184	111
8	OD	455	441	412	416	420	400	379	335	315
	OI	405	390	366	345	358	362	375	386	369
9	OD	314	286	310	301	303	322	306	279	272
10	OD	331	328	326	333	331	274	256	241	228
11	OD	374	405	419	388	387	351	333	330	258
12	OD	360	416	455	464	441	454	447	457	443
13	OD	357	366	369	378	384	396	373	379	423
	OI	320	304	304	320	320	342	298	308	233
14	OD	238	257	301	330	341	371	368	379	376
	OI	357	378	392	415	424	401	357	340	281
15	OD	298	320	307	302	304	296	313	287	213
	OI	318	322	308	296	306	306	235	286	277
16	OI	343	357	379	400	417	484	415	379	272
17	OD	362	287	378	368	398	376	350	246	336
	OI	314	343	312	317	291	265	261	233	240

## 5. Resultados

18	OD	378	298	276	264	258	237	260	266	260
	OI	243	265	304	328	351	377	370	371	366
19	OD	358	380	396	400	434	399	348	338	278
	OI	303	316	299	295	313	305	333	288	209
20	OD	342	332	338	360	319	357	386	376	352
	OI	300	301	299	254	326	379	399	387	357
21	OD	439	428	423	403	406	393	327	281	252
	OI	374	405	419	388	387	351	333	330	258
22	OD	360	416	455	464	441	454	447	457	443
	OI	348	357	372	366	387	345	372	380	405
23	OD	206	188	200	220	204	199	222	215	198
	OI	345	431	402	406	420	390	389	345	325
24	OD	403	392	366	335	368	379	385	396	379
	OI	323	337	350	380	400	476	425	388	296
25	OD	455	436	432	428	451	422	400	382	333
26	OD	400	380	376	400	405	399	390	360	303
	OI	455	436	432	428	451	422	400	382	333
27	OD	400	380	376	400	405	399	390	360	303
	OI	332	306	315	330	333	340	300	306	233
28	OD	352	367	354	335	359	346	351	356	342
29	OD	324	296	300	298	304	312	300	289	272
	OI	368	317	300	320	270	300	255	213	151
30	OD	309	310	311	305	310	324	275	290	278
	OI	341	328	316	232	353	264	263	251	229
31	OD	435	415	427	457	464	422	394	339	372
	OI	276	278	246	234	238	217	200	176	151

**Tabla 11.** Tabla de grosores coroideos del grupo control

### 5. Análisis estadístico del grosor coroideo

#### 5.1 Estudio de normalidad y homocedasticidad de la muestra

Se comprobó la normalidad y homocedasticidad para la variable grosor coroideo en todos los puntos de medición.

Las varianzas de ambos grupos no fueron diferentes, por lo que la distribución de la variable grosor coroideo en todos los puntos de medición fue homogénea (test de Levene  $p > 0,05$ ).

En cuanto a la normalidad indicada por el test de Kolmogorov-Smirnov, la medición del grosor coroideo resultó normal ( $p > 0,05$ ) en todos los puntos de medición. Los datos del tratamiento estadístico se encuentran recogidos en las tablas procedentes del SPSS 17.0, en el anexo 4.

En la tabla siguiente (tabla 12), se recogen los valores de  $p$  para el test de Kolmogorov-Smirnov (test de normalidad) y el test de Levene (test de homocedasticidad). El grosor coroideo siguió una distribución normal tanto en el grupo de pacientes como en el grupo de sujetos control.

## 5. Resultados

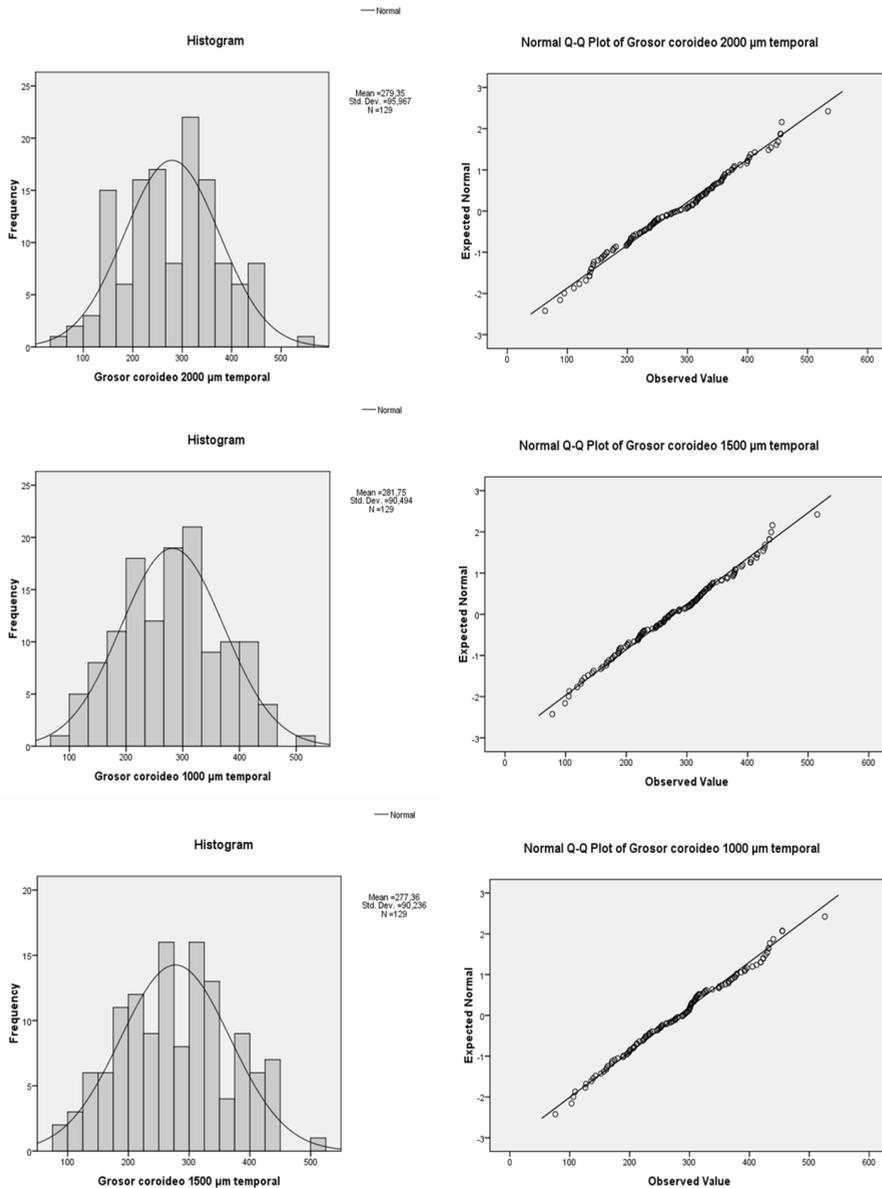
Grosor coroideo	Pacientes y Controles	Kolmogorov-Smirnov (p)	Test de Levene (p)
2000 $\mu$ m temporal	C	0,86	0,10
	P	0,61	
1500 $\mu$ m temporal	C	0,61	0,40
	P	0,60	
1000 $\mu$ m temporal	C	0,30	0,48
	P	0,93	
500 $\mu$ m temporal	C	0,87	0,80
	P	0,65	
Subumbo	C	0,92	0,63
	P	0,30	
500 $\mu$ m nasal	C	0,86	0,52
	P	0,35	
1000 $\mu$ m nasal	C	0,45	0,29
	P	0,97	
1500 $\mu$ m nasal	C	0,54	0,05
	P	0,75	
2000 $\mu$ m nasal	C	0,93	0,06
	P	0,78	

Leyenda: C: Controles; P: Pacientes.

**Tabla 12.** Resultados de los test de normalidad y homocedasticidad.

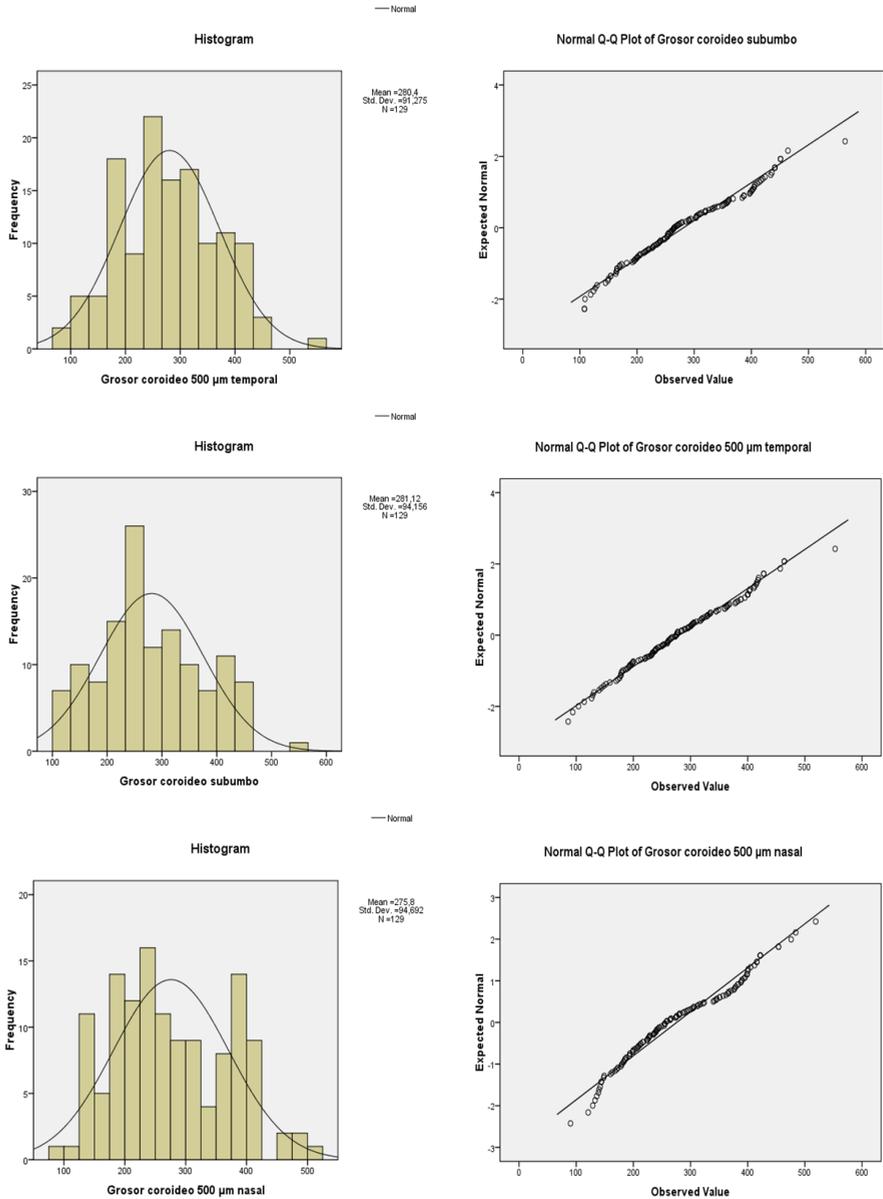
A continuación presentamos en los gráficos 7, 8 y 9, el histograma y la curva de normalidad para cada uno de los puntos de medición del grosor coroideo. Tras el test de Kolmogorov-Smirnov se vio que el grosor coroideo seguía una distribución normal en todos los puntos de medición, observándose como los histogramas dibujan la campana de Gauss y como en el Gráfico Q-Q se ajustan a la recta que representa la normalidad.

# Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria



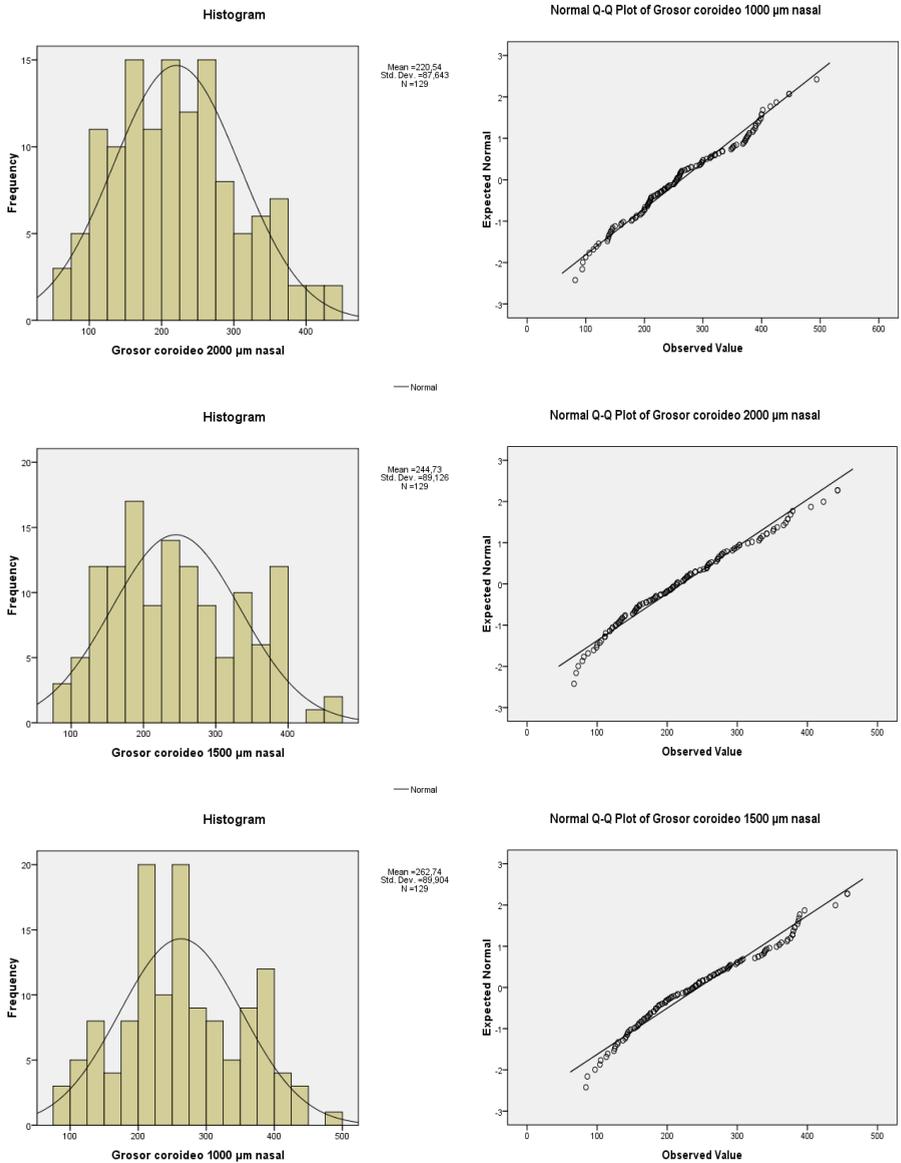
**Gráfico 7.** Histograma y curva de normalidad para cada uno de los puntos de medición del grosor coroideo, temporal 2000, 1500 y 1000  $\mu\text{m}$ .

## 5. Resultados



**Gráfico 8.** Histograma y curva de normalidad para cada uno de los puntos de medición del grosor coroideo a nivel macular.

# Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria



**Gráfico 9.** Histograma y curva de normalidad para cada uno de los puntos de medición del grosor coroido, nasal 2000, 1500 y 1000  $\mu\text{m}$ .

**5.2 Estudio comparativo entre sujetos sanos y pacientes con Retinosis Pigmentaria**

Se compararon, mediante el test de t-Student para variables independientes, los grosores coroides entre los sujetos sanos y los pacientes con Retinosis Pigmentaria, en todos los puntos de medición, ya que siguieron una distribución normal.

Grosor coroides	Pacientes y Controles	N	Media	p
2000µm temporal	Controles	54	351,07±65,84	p<0,0001
	Pacientes	75	227,71±79,80	
1500µm temporal	Controles	54	345,61±63,13	p<0,0001
	Pacientes	75	228,23±73,37	
1000µm temporal	Controles	54	347,61±64,45	p<0,0001
	Pacientes	75	234,33±75,80	
500µm temporal	Controles	54	348,80±67,92	p<0,0001
	Pacientes	75	231,15±72,35	
Subumbo	Controles	54	352,76±71,80	p<0,0001
	Pacientes	75	229,55±72,12	
500µm nasal	Controles	54	348,74±72,84	p<0,0001
	Pacientes	75	223,28±70,94	
1000µm nasal	Controles	54	333,28±69,61	p<0,0001
	Pacientes	75	211,95±65,30	
1500µm nasal	Controles	54	317,04±71,06	p<0,0001
	Pacientes	75	192,67±59,67	
2000µm nasal	Controles	54	288,04±75,57	p<0,0001
	Pacientes	75	171,95±58,98	

**Tabla 13. t-Student para el grosor coroides.** Grosor medio en pacientes y controles en cada punto de medición y resultado de su comparación estadística.

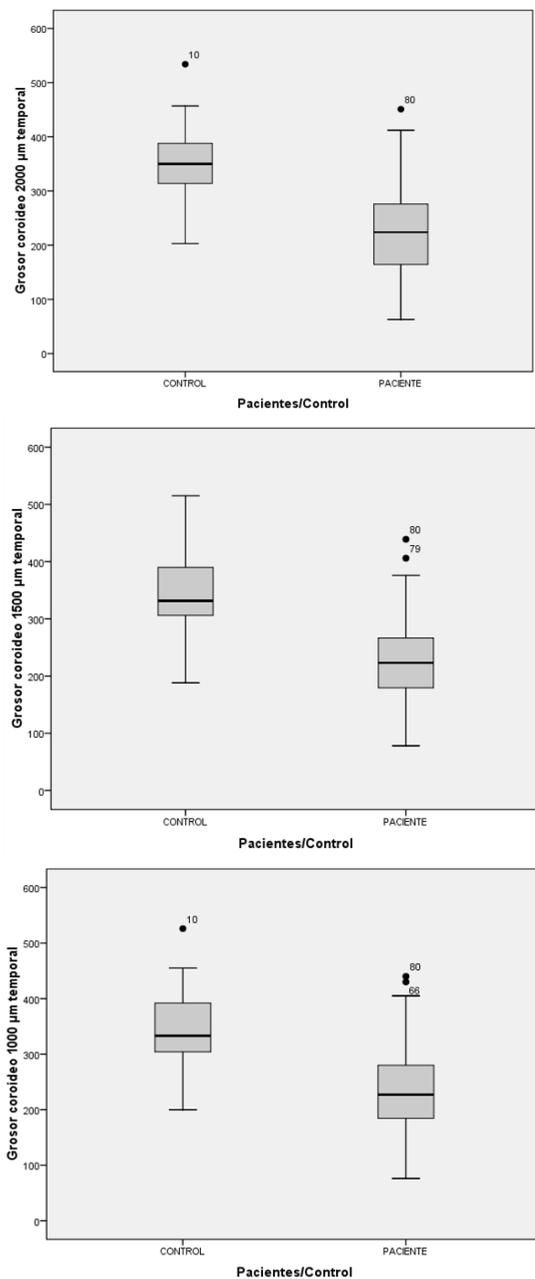
## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

Los resultados se recogen en la tabla 13 y en los diagramas de cajas de los gráficos 10, 11 y 12.

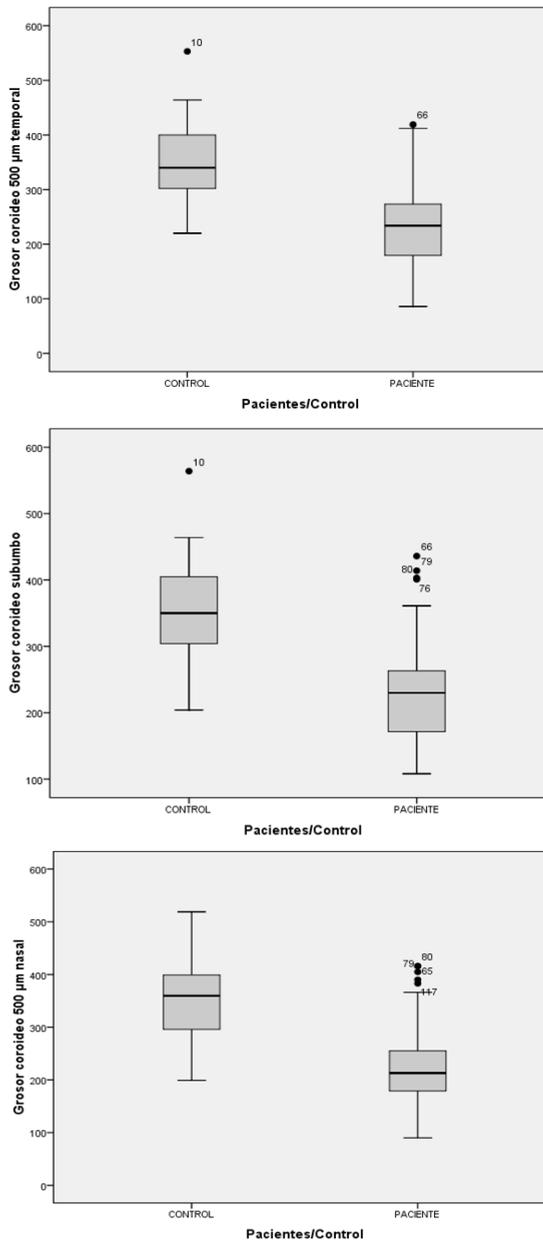
Las tablas procedentes del SPSS 17.0, se encuentran en los anexos 5 y 6. El estudio estadístico concluyó que existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, siendo el grosor coroideo inferior en todos los puntos de medición en el grupo de los pacientes con Retinosis Pigmentaria ( $p < 0,05$ , t-Student).

En los diferentes diagramas de cajas que se presentan a continuación para el grosor coroideo en cada punto de medición (gráfico 10, 11 y 12), se observa que el grosor coroideo está significativamente disminuido en la muestra de pacientes con Retinosis Pigmentaria, en todos los puntos de medición (umbo, 2000  $\mu\text{m}$ , 1500  $\mu\text{m}$ , 1000  $\mu\text{m}$ , 500  $\mu\text{m}$  nasales y temporales al umbo) respecto a la muestra de sujetos control ( $p < 0,05$ ).

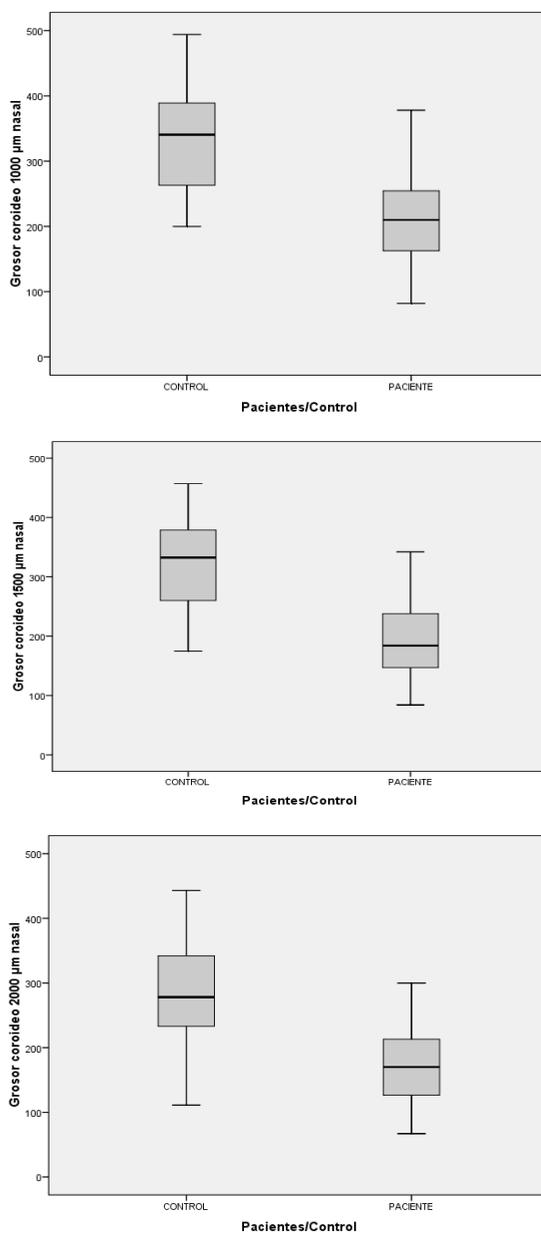


**Gráfico 10.** Diagrama de cajas para el grosor coroides a 2000, 1500 y 1000 μm temporales, de los pacientes con Retinosis Pigmentaria y de los sujetos control.

# Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria



**Gráfico 11.** Diagrama de cajas para el grosor coroides a 500 μm temporal, nasal y subumbo, de los pacientes con Retinosis Pigmentaria y de los sujetos control.



**Gráfico 12.** Diagrama de cajas para el grosor coroides a 1000, 1500 y 2000 micrometers nasales, de los pacientes con Retinosis Pigmentaria y de los sujetos control.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---

Por otra parte, se comparó el grosor coroideo entre hombres y mujeres, tanto en los sujetos sanos como en los pacientes con Retinosis Pigmentaria, para comprobar si existía alguna diferencia en cuanto el grosor coroideo según el género de los sujetos.

Antes de comparar dicha potencial diferencia entre hombres sanos versus mujeres sanas y hombres enfermos versus mujeres enfermas, se analizó si existían diferencias entre ellos en cuanto a la edad, y no se observaron, tras realizar el test t-Student, diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en ninguno de los dos grupos (tabla 14, gráfico 13).

Edad	Género	N	Media de edad (años)	P
Controles	Femenino	28	45,36±10,03	0,10
	Masculino	26	45,35±7,91	
Pacientes	Femenino	28	44,07±12,32	0,05
	Masculino	47	49,21±9,91	

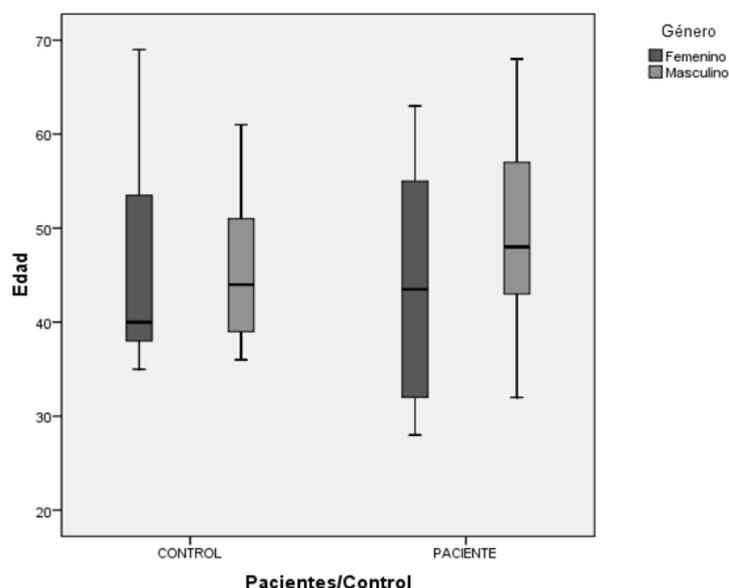
Leyenda N: número de sujetos

**Tabla 14.** Tabla de la edad de los sujetos sanos y enfermos subclasificados según el género.

De los valores de la tabla deducimos que no hubo diferencias significativas analizadas con el test t-Student entre los hombres y las mujeres de ambos grupos respecto a la edad.

## 5. Resultados

En el gráfico 13, se representa el diagrama de cajas que representa la edad en los varones y mujeres enfermos por un lado y la edad de los varones y mujeres sanos por otro. La diferencia entre los varones y mujeres sanos fue inferior a 1 año, mientras que la diferencia entre varones y mujeres con Retinosis Pigmentaria, fue de 5 años.



**Gráfico 13.** Diagrama de cajas que representa la edad en los varones y mujeres enfermos por un lado y la edad de los varones y mujeres sanos por otro.

Tras analizar el grosor coroideo de hombres versus mujeres tanto en individuos sanos como en individuos enfermos, se observaron que existían diferencias entre ellos, pero que no eran estadísticas en todos los puntos de medición.

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

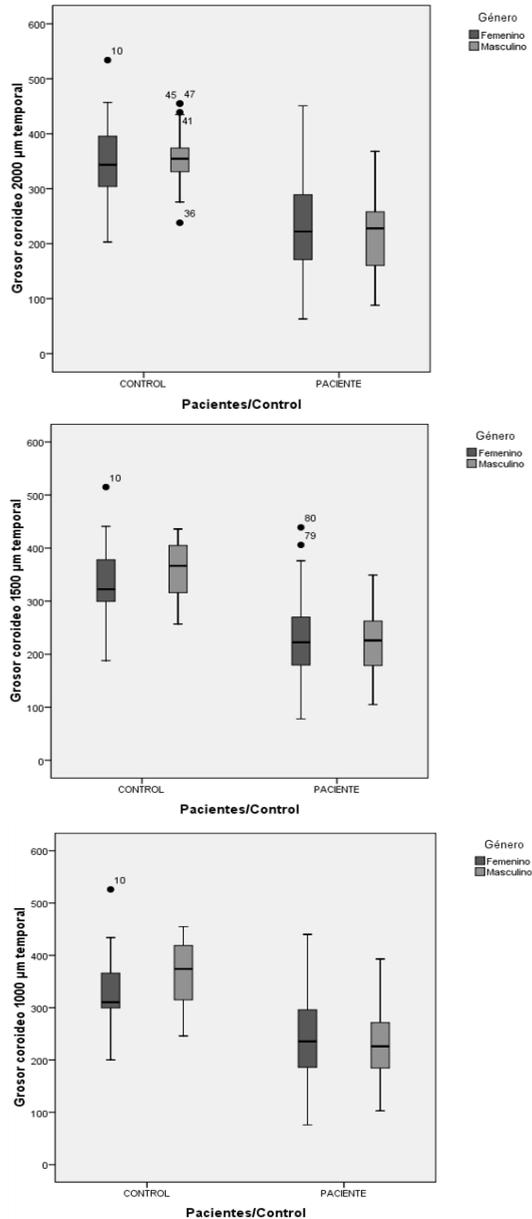
---

En el grupo control hemos observado una tendencia hacia grosores coroides mayores en los hombres que en las mujeres encontrando que dicha diferencia era estadísticamente significativa a nivel de la medición a 1000  $\mu\text{m}$  temporales, 500  $\mu\text{m}$  temporales y en el umbo.

Sin embargo, en el grupo de pacientes hemos observado una tendencia contraria, el espesor coroides en los varones enfermos de Retinosis Pigmentaria tendía a estar disminuido respecto al de las mujeres enfermas, siendo esta diferencia estadísticamente significativa a nivel macular (gráficos 14, 15 y 16 tipo diagrama de cajas; gráfico 17 gráfico de tendencias; y tablas 15 y 16). Las tablas procedentes del SPSS 17.0, se encuentran en los anexos 7 y 8.

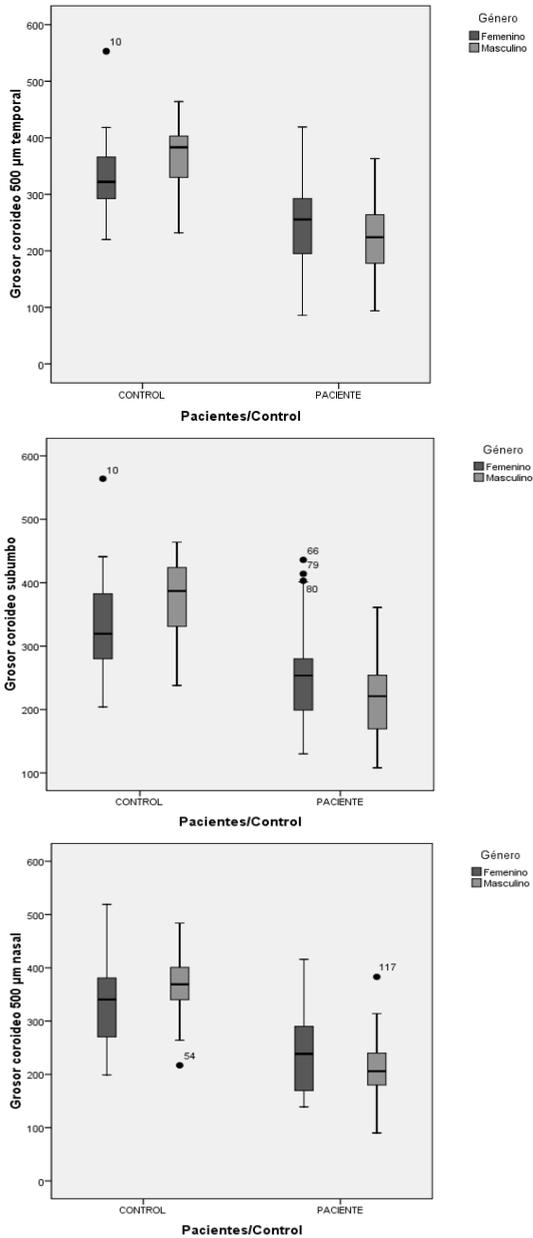
En el diagrama de cajas para el grosor coroides en varones y mujeres sanos y enfermos de Retinosis Pigmentaria se observó que el grosor coroides a nivel macular se encuentra disminuido en el grupo de varones con Retinosis Pigmentaria respecto al de las mujeres enfermas de Retinosis Pigmentaria ( $p < 0,05$ ), mientras que en el grupo control el espesor coroides se encuentra engrosado en los varones, y de manera significativa a nivel subfoveolar y a 500  $\mu\text{m}$  y 1000  $\mu\text{m}$  temporales ( $p < 0,05$ ).

## 5. Resultados



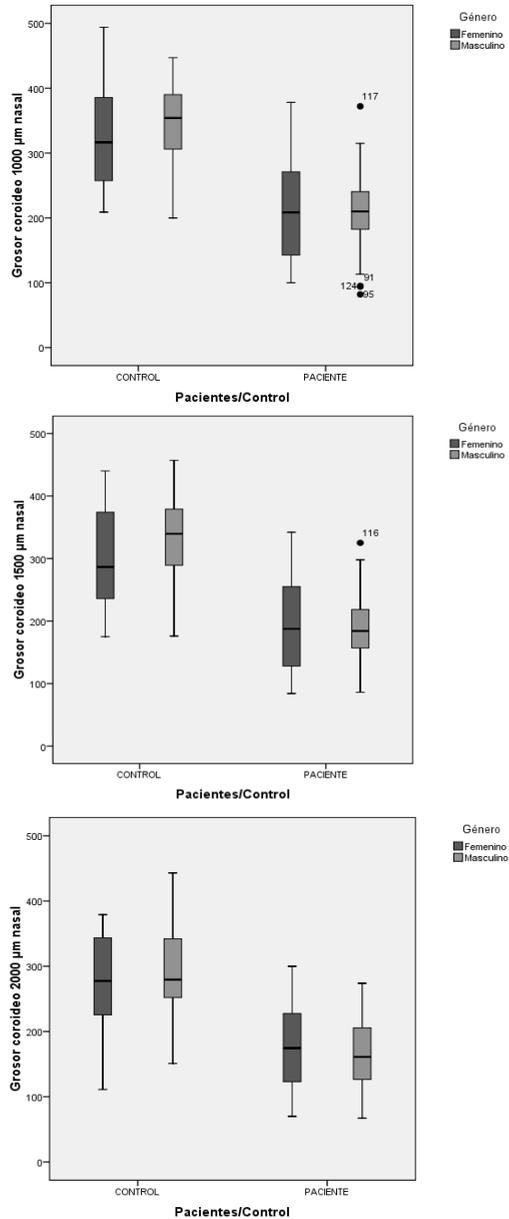
**Gráfico 14.** Diagrama de cajas para el grosor coroideo temporal a 2000, 1500 y 1000  $\mu\text{m}$  en varones y mujeres sanos y enfermos de Retinosis Pigmentaria.

# Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria



**Gráfico 15.** Diagrama de cajas para el grosor coroides temporal a 500 μm, subumbo y nasal a 500 μm, en varones y mujeres sanos y enfermos de Retinosis Pigmentaria.

## 5. Resultados



**Gráfico 16.** Diagrama de cajas para el grosor coroides nasal a 1000, 1500 y 2000 µm en varones y mujeres sanos y enfermos de Retinosis Pigmentaria.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

Los grosores coroides de varones y mujeres del grupo control y del grupo pacientes afectados de Retinosis Pigmentaria, se compararon mediante el test t-Student (tabla 15 y 16).

Pacientes con Retinosis Pigmentaria					
Grosor coroides	Género	N	Media ( $\mu\text{m}$ )	Diferencia ( $\mu\text{m}$ )	p
2000 T	F	28	236,86 $\pm$ 94,26	14,6	0,45
	M	47	222,26 $\pm$ 70,34		
1500 T	F	28	233,39 $\pm$ 85,30	8,24	0,64
	M	47	225,15 $\pm$ 66,06		
1000 T	F	28	248,25 $\pm$ 89,36	22,21	0,22
	M	47	226,04 $\pm$ 66,09		
500 T	F	28	253,29 $\pm$ 82,35	35,33	0,04
	M	47	217,96 $\pm$ 62,95		
Subumbo	F	28	253,96 $\pm$ 84,26	38,96	0,02
	M	47	215,00 $\pm$ 60,17		
500 N	F	28	247,29 $\pm$ 87,48	38,31	0,02
	M	47	208,98 $\pm$ 55,17		
1000 N	F	28	216,82 $\pm$ 76,90	7,78	0,62
	M	47	209,04 $\pm$ 58,02		
1500 N	F	28	196,46 $\pm$ 71,81	6,06	0,42
	M	47	190,40 $\pm$ 51,83		
2000 N	F	28	179,43 $\pm$ 67,51	11,94	0,84
	M	47	167,49 $\pm$ 53,54		

Legenda: N: Número de sujetos. T: temporal. N: nasal.

**Tabla 15.** Resultados de la comparación estadística mediante el test de t-Student entre varones y mujeres del grupo de pacientes afectos de Retinosis Pigmentaria.

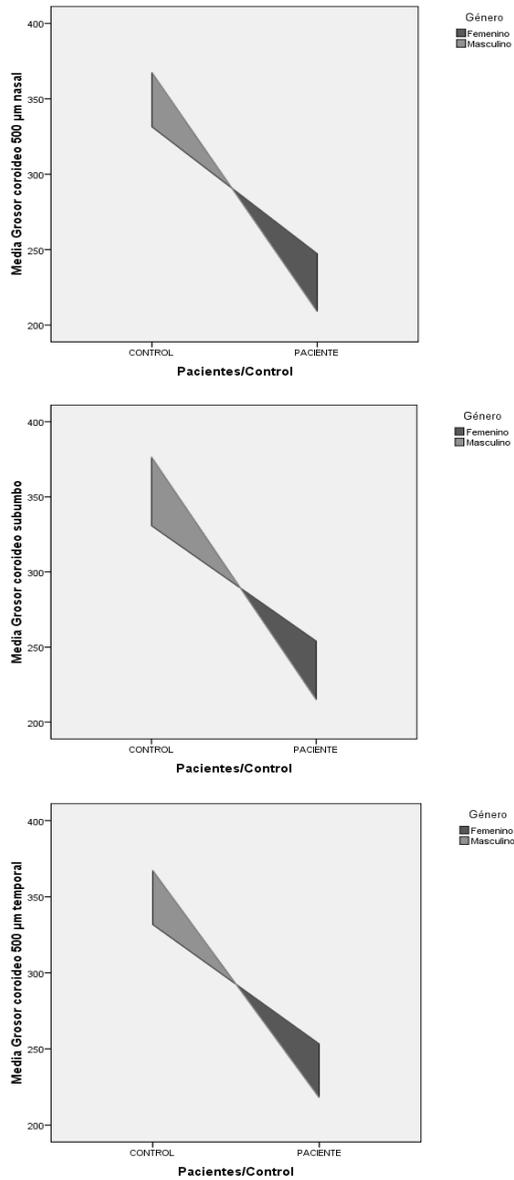
## 5. Resultados

Controles					
Grosor coroideo	Género	N	Media controles ( $\mu\text{m}$ )	Diferencia ( $\mu\text{m}$ )	p
2000 T	F	28	345,71 $\pm$ 77,31	-11,14	0,54
	M	26	356,85 $\pm$ 51,67		
1500 T	F	28	332,86 $\pm$ 69,99	-26,49	0,12
	M	26	359,35 $\pm$ 52,73		
1000 T	F	28	330,36 $\pm$ 66,94	-35,83	0,04
	M	26	366,19 $\pm$ 57,23		
500 T	F	28	331,71 $\pm$ 68,54	-35,48	0,05
	M	26	367,19 $\pm$ 63,47		
Subumbo	F	28	330,75 $\pm$ 77,03	-45,71	0,02
	M	26	376,46 $\pm$ 58,26		
500 N	F	28	331,43 $\pm$ 78,56	-35,95	0,07
	M	26	367,38 $\pm$ 62,32		
1000 N	F	28	318,57 $\pm$ 76,75	-30,55	0,11
	M	26	349,12 $\pm$ 58,37		
1500 N	F	28	299,64 $\pm$ 75,12	-36,13	0,06
	M	26	335,77 $\pm$ 62,51		
2000 N	F	28	275,36 $\pm$ 74,77	-26,33	0,20
	M	26	301,69 $\pm$ 75,46		

Leyenda: N: Número de sujetos. T: temporal. N: nasal.

**Tabla 16.** Resultados de la comparación estadística mediante el test de t-Student entre varones y mujeres del grupo de pacientes controles.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria



**Gráfico 17.** Gráfico de tendencias, se observa como el grosor coroides es superior en varones respecto al de mujeres en el grupo control y es inferior en el grupo de pacientes, siendo además esta diferencia mayor en la región macular.

## 5. Resultados

Se observó que había una tendencia a estar engrosado el grosor coroideo en los varones en el grupo control y en las mujeres en el grupo de pacientes, siendo estadísticamente significativas estas diferencias en la región macular entre los pacientes y entre los controles en el grosor subumbo y a 500 y 1000  $\mu\text{m}$  temporales (tabla 15 y 16; gráfico 17).

Finalmente se comparó el grosor coroideo entre hombres sanos versus varones enfermos de Retinosis Pigmentaria y mujeres sanas versus enfermas de Retinosis Pigmentaria. Para ello, previamente se analizaron las potenciales diferencias de edad entre los varones y entre las mujeres, no existiendo en el test t-Student diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad ( $p > 0,05$ ) (tabla 17, gráfico 18, anexo 9).

Género	Control/Paciente	N	Media de edad (años)	p
Femenino	Controles	28	45,36 $\pm$ 10,03	0,67
	Pacientes	28	44,07 $\pm$ 12,33	
Masculino	Controles	26	45,35 $\pm$ 7,91	0,10
	Pacientes	47	49,21 $\pm$ 9,9	

Leyenda: N: número de sujetos

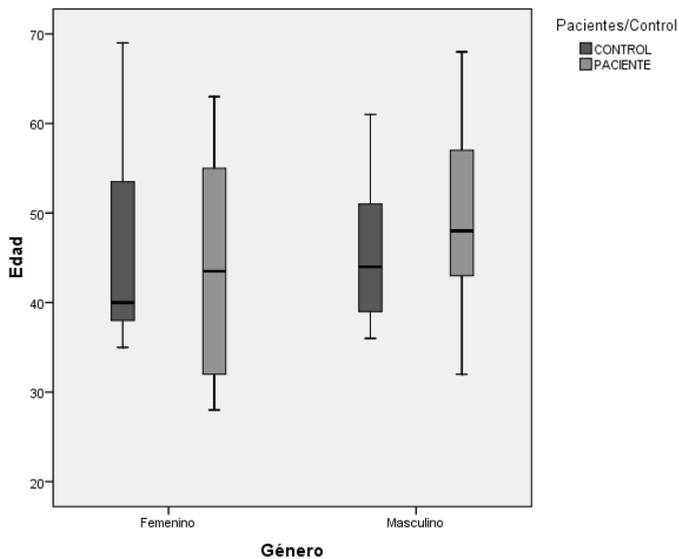
**Tabla 17.** Edad en ambos grupos según el sexo. Mediante t-Student se observó que las muestras eran homogéneas ( $p > 0,05$ ) a pesar de haberlos subclasificado por género.

En el diagrama de cajas de las mujeres sanas y enfermas y de los varones sanos y enfermos de Retinosis Pigmentaria, se observa

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---

tras realizar el test t-Student que no existen diferencias significativas ( $p>0,05$ ) entre ambos grupos, siendo la diferencia de edad entre los varones de 4 años y de un año entre las mujeres sanas y enfermas (gráfico 18).



**Gráfico 18.** Diagrama de cajas correspondiente a la edad de las mujeres sanas y enfermas y de los varones sanos y enfermos.

Tras el t-Student entre los varones sanos y enfermos y las mujeres sanas y enfermas, se observó que las diferencias eran estadísticas en todos los puntos de medición tanto entre los varones sanos y enfermos como entre las féminas sanas y enfermas ( $p<0,001$ ) (tabla 1; gráficos 19, 20 y 21; anexo 9). La tabla 18 presenta la comparación entre los varones sanos y enfermos y entre las mujeres sanas y enfermas de Retinosis Pigmentaria. Después de realizar el

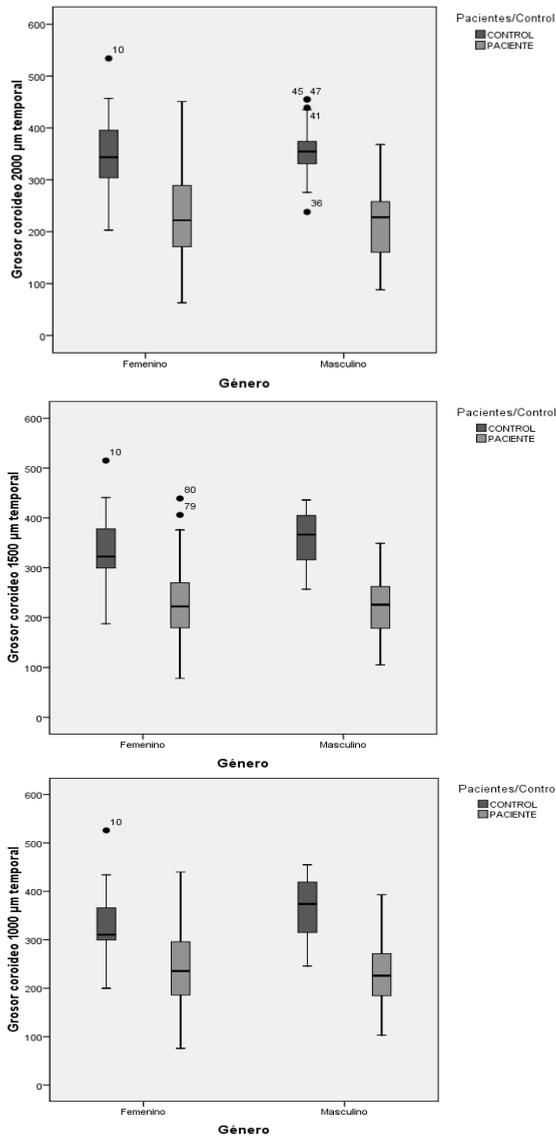
## 5. Resultados

estudio estadístico (t-Student) se observaron diferencias estadísticamente significativas en todos los puntos de medición, tanto entre los grupos de mujeres como entre ambos grupos de varones.

Género	Grosor coroideo	Mediciones	p
Femenino	Temporal	2000 $\mu\text{m}$	$p < 0,001$
		1500 $\mu\text{m}$	$p < 0,001$
		1000 $\mu\text{m}$	$p < 0,001$
		500 $\mu\text{m}$	$p < 0,001$
	Subumbo	Subumbo	$p = 0,001$
	Nasal	500 $\mu\text{m}$	$P = 0,001$
		1000 $\mu\text{m}$	$p < 0,001$
		1500 $\mu\text{m}$	$p < 0,001$
		2000 $\mu\text{m}$	$p < 0,001$
	Masculino	Temporal	2000 $\mu\text{m}$
1500 $\mu\text{m}$			$p < 0,001$
1000 $\mu\text{m}$			$p < 0,001$
500 $\mu\text{m}$			$p < 0,001$
Subumbo		Subumbo	$p < 0,001$
Nasal		500 $\mu\text{m}$	$p < 0,001$
		1000 $\mu\text{m}$	$p < 0,001$
		1500 $\mu\text{m}$	$p < 0,001$
		2000 $\mu\text{m}$	$p < 0,001$

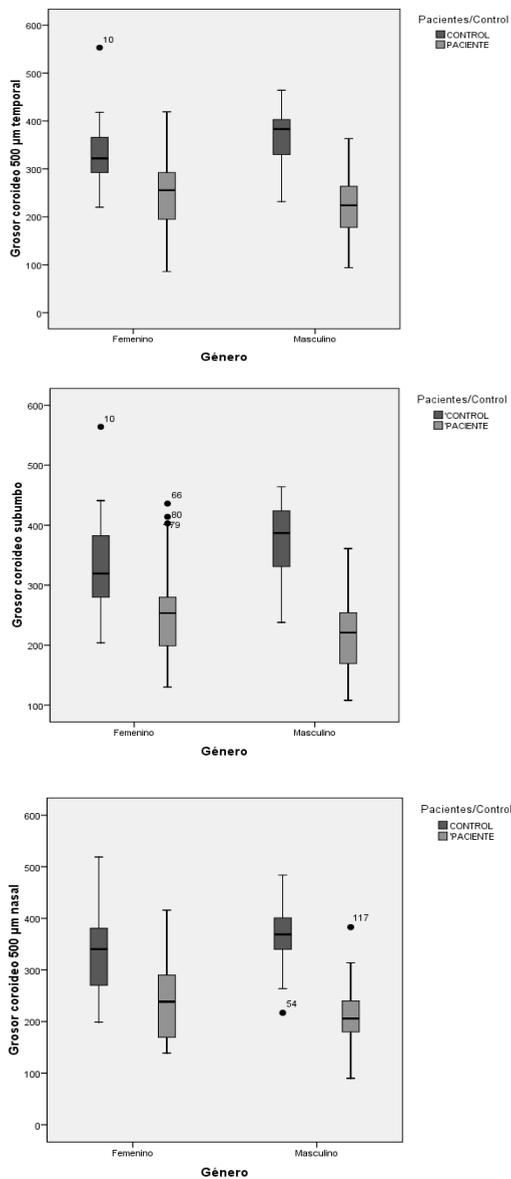
**Tabla 18.** Comparativa entre los varones sanos y enfermos y entre las mujeres sanas y enfermas de Retinosis Pigmentaria.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria



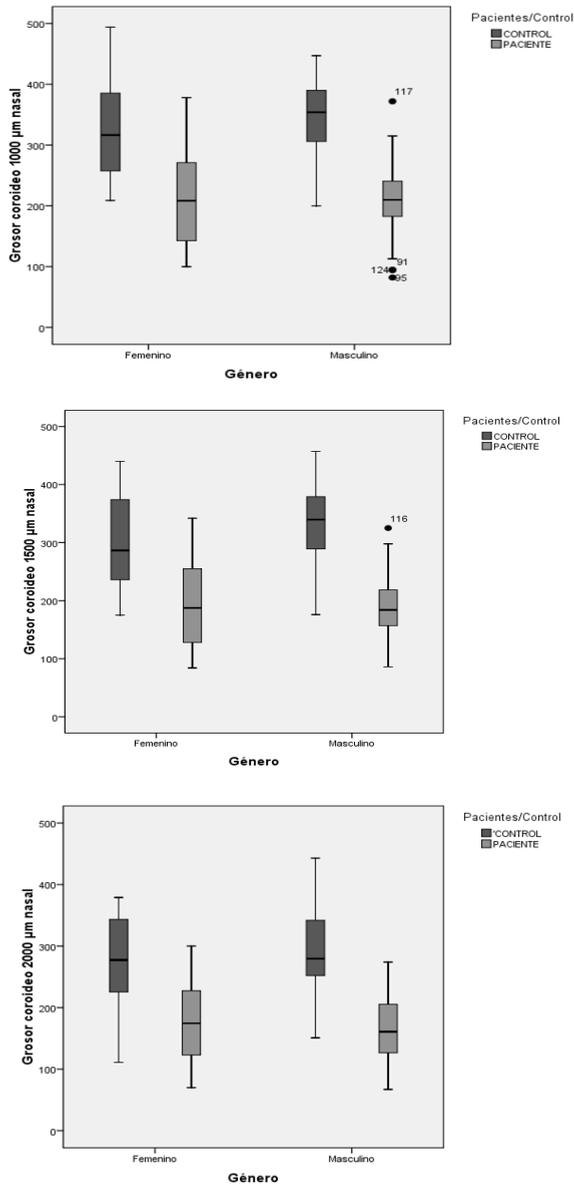
**Gráfico 19.** Diagrama de cajas que representa las diferencias del grosor coroides temporal entre los varones sanos y enfermos de un lado y entre las mujeres sanas y enfermas del otro. Las diferencias observadas en todos los puntos de medición, no sólo los espesores coroides maculares, fueron significativamente diferentes entre los varones controles y los afectados de Retinosis Pigmentaria, y entre las mujeres controles y las afectadas de Retinosis Pigmentaria ( $p < 0,001$ ).

## 5. Resultados



**Gráfico 20.** Diagrama de cajas que representa las diferencias del grosor corioideo macular entre los varones sanos y enfermos de un lado y entre las mujeres sanas y enfermas del otro.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria



**Gráfico 21.** Diagrama de cajas que representa las diferencias del grosor coroides nasal entre los varones sanos y enfermos de un lado y entre las mujeres sanas y enfermas del otro.

### 5.3 Subanálisis del patrón del grosor coroideo en ambos grupos

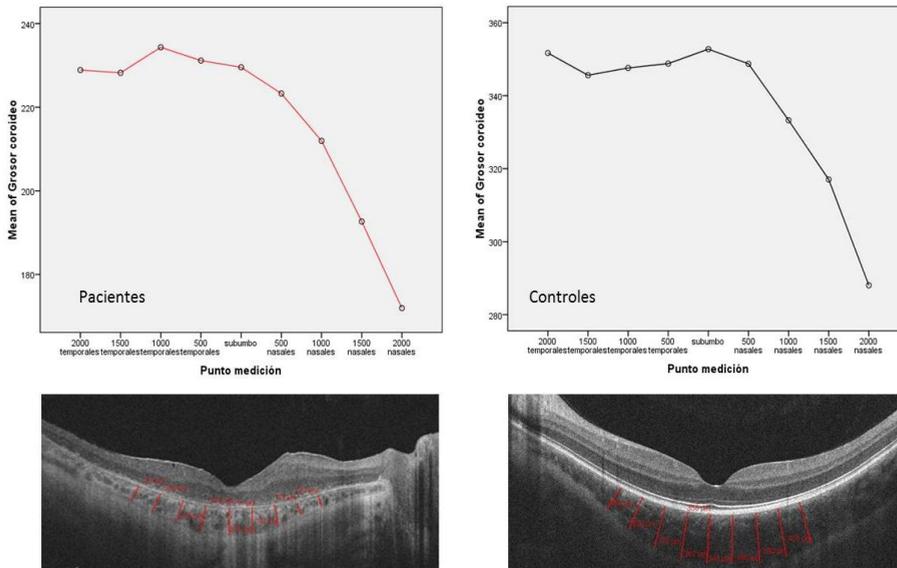
Se analizó el patrón del grosor coroideo para valorar si existían diferencias no sólo en el espesor, sino también en la distribución del grosor coroideo, entre los sujetos sanos y los pacientes con Retinosis Pigmentaria.

Para realizar el estudio nos hemos basado en el test de ANOVA para una variable (one-way ANOVA) y tras observar que las diferencias entre las medias del grosor coroideo entre los diferentes puntos de medición en ambos grupos, presentaban diferencias estadísticas ( $p < 0,001$ ) se analizó cuál de estas medias era la que difería de manera estadística. (Anexo 10)

Se aplicó el test post-hoc de Scheffe y se observó que las diferencias entre las medias de por un lado los pacientes y por otro de los controles eran significativamente estadísticas sólo para el grosor coroideo a  $2000\mu\text{m}$  nasalmente ( $p < 0,001$ ), comparando los puntos de medición de grosor coroideo entre sí, tanto en sujetos sanos como en sujetos enfermos.

Es decir existen diferencias entre el grosor coroideo temporal, macular y nasal entre sí en cada uno de los dos grupos, pero estas diferencias entre las tres regiones coriorretinianas es similar entre los pacientes y los controles. Por lo que en cuanto a las diferencias en el patrón de distribución del grosor coroideo entre pacientes sanos y enfermos, se concluyó que no existían diferencias entre ambos grupos (gráfico 22).

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria



**Gráfico 22.** Curva de las medias del grosor coroideo en pacientes con Retinosis Pigmentaria y en sujetos control.

En el gráfico anterior, se observa una tendencia hacia el adelgazamiento coroideo nasalmente, de modo que bajo el haz papilomacular y a medida que nos acercamos a la papila se observa un adelgazamiento coroideo en ambos grupos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$  Scheffe) para cada grupo por separado pero no entre ellos.

## 6. Correlación entre el grosor coroideo y la exploración física de los pacientes con Retinosis Pigmentaria

Tras analizar las diferencias existentes entre el grosor coroideo de pacientes sanos y de pacientes enfermos, y constatar las diferencias entre varones y mujeres; procedimos a considerar si existía alguna correlación entre el grosor coroideo y los hallazgos de la exploración funcional. Para calcular dicha correlación se utilizó el test de Pearson (Tabla 19, Anexo 11).

Grosor coroideo		Edad	IS/OS long.	Anillo de FAF macular	Diámetro de FAF preservado	AV	Índice BV	Grados CV
500 $\mu$ m T	R	-0,27*	0,33**	0,19	0,41**	0,28*	0,26*	0,33**
	p	0,02	<0,01	0,21	<0,01	0,04	0,03	<0,01
Subumbo	R	-0,27*	0,31**	0,27	0,34**	0,20	0,29*	0,23*
	p	0,05	0,03	0,07	<0,01	0,13	0,01	0,04
500 $\mu$ m N	R	-0,28*	0,32**	0,30*	0,36**	0,28*	0,32**	0,24*
	p	0,02	0,01	0,05	<0,01	0,04	<0,01	0,04

Leyenda: R: Coeficiente de Pearson, T: Temporal; N: Nasal; IS/OS long: Longitud de la línea de conjunción de segmentos externos e internos de los fotorreceptores. AV (dec): Agudeza visual en escala decimal, BV: Baja visión; CV: Campo visual. FAF: Autofluorescencia.

**Tabla 19.** Tabla con los resultados de la correlación entre el grosor coroideo macular y la exploración funcional de los pacientes con Retinosis Pigmentaria. Mediante un asterisco se indica una  $p < 0,05$  y mediante un doble asterisco una  $p < 0,01$ .

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

En la tabla anterior, los resultados indicados mediante un doble asterisco corresponden a las correlaciones que se encuentran con un valor de  $p < 0,01$ , y los valores indicados mediante un asterisco corresponden a correlaciones con  $p < 0,05$ .

Se observó que existía correlación funcional entre el grosor coroideo macular y las pruebas funcionales. Aunque existe una correlación que resulta estadísticamente significativa dependiendo del tamaño de nuestra muestra, se obtienen siempre valores de  $R$  inferiores a 0,5 por lo que se trataría de correlaciones débiles.

En los siguientes diagramas de dispersión de puntos se observa como la nube de puntos sigue una tendencia indicada por la línea interpolada entre ellos, tal y como se observa en los gráficos siguientes.

De este modo la edad presentaría una correlación negativa con el grosor coroideo ( $R = -0,27$  temporal,  $R = -0,26$  subumbo y  $R = -0,28$  nasal), disminuyendo el grosor coroideo con la edad. Mientras que los hallazgos del campo visual ( $R = 0,26$ ,  $R = 0,33$  temporal;  $R = 0,29$ ,  $R = 0,23$  subumbo;  $R = 0,32$ ,  $R = 0,24$  nasal), la agudeza visual ( $R = 0,28$  temporal,  $R = 0,20$  subumbo no estadística;  $R = 0,28$  nasal), la autofluorescencia preservada ( $R = 0,41$  temporal,  $R = 0,34$  subumbo;  $R = 0,36$  nasal), así como la longitud de IS/OS ( $R = 0,33$  temporal,  $R = 0,31$  subumbo;  $R = 0,32$  nasal), presentarían una tendencia positiva, presentando los sujetos con mayor grosor coroideo una mejor exploración funcional y anatómica.

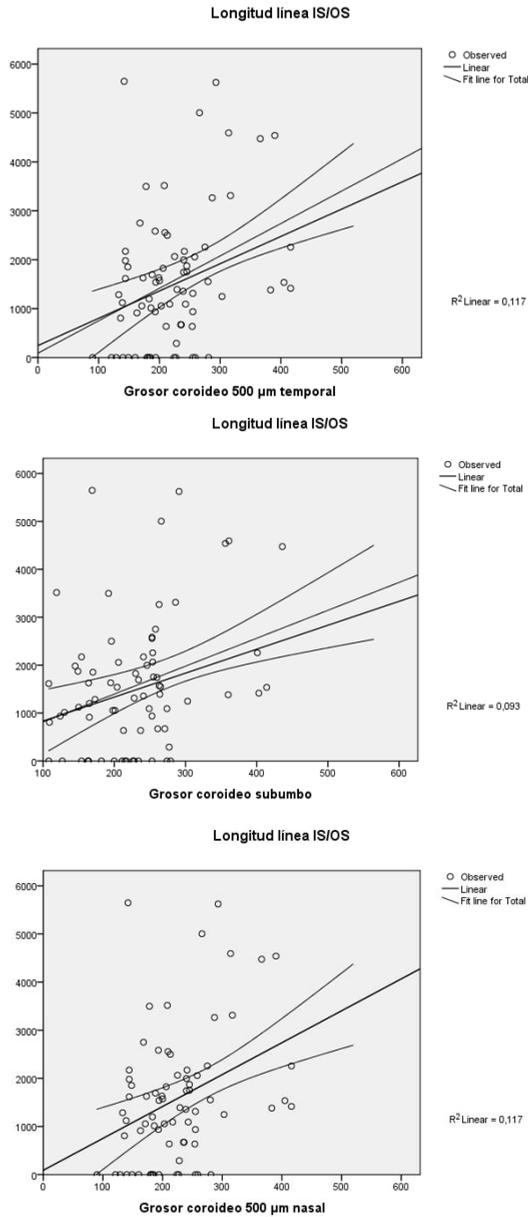
En otras palabras, cuanto mejores resultados obtengamos en las pruebas funcionales y más jóvenes sean los pacientes, mayores grosores coroideos encontraremos.

En los siguientes diagramas de dispersión de puntos (gráficos del 23 al 28) se observa una correlación positiva moderada entre el grosor macular y los datos obtenidos de la exploración anatomofuncional de los pacientes:

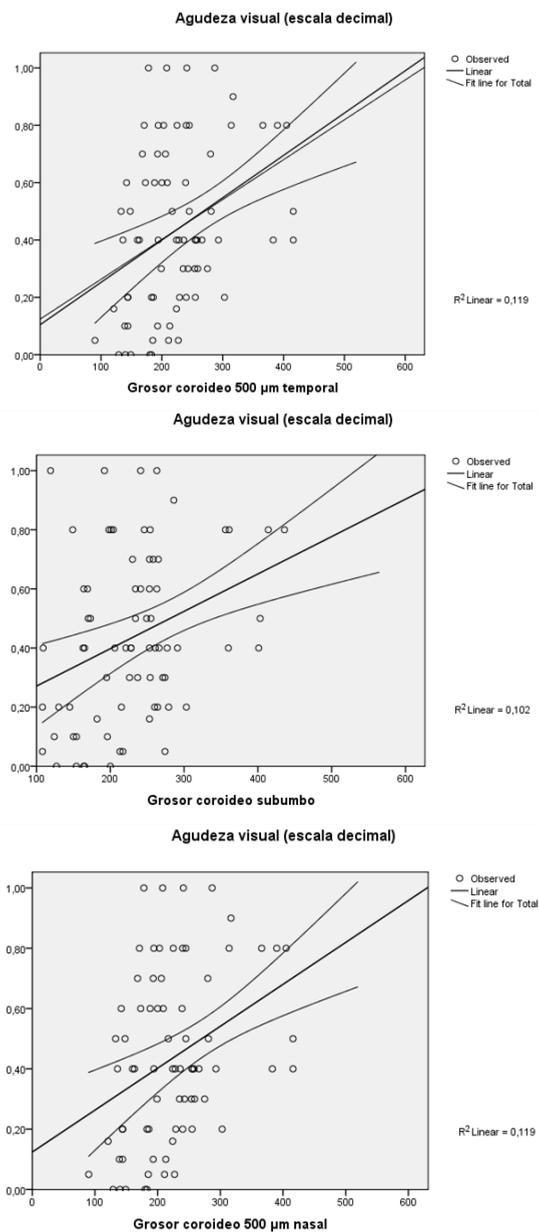
- La longitud IS/OS. Longitud de la línea de segmentos internos y externos de los fotorreceptores
- La agudeza visual
- Grados de visión preservados (Campo visual)
- Índice de baja visión (Campo visual)
- El diámetro de autofluorescencia preservada
- El diámetro horizontal del anillo hiperautofluorescente macular

En cuanto al anillo hiperautofluorescente macular, esta relación sólo fue significativamente estadística con el grosor coroideo macular a 500  $\mu\text{m}$  nasales.

# Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

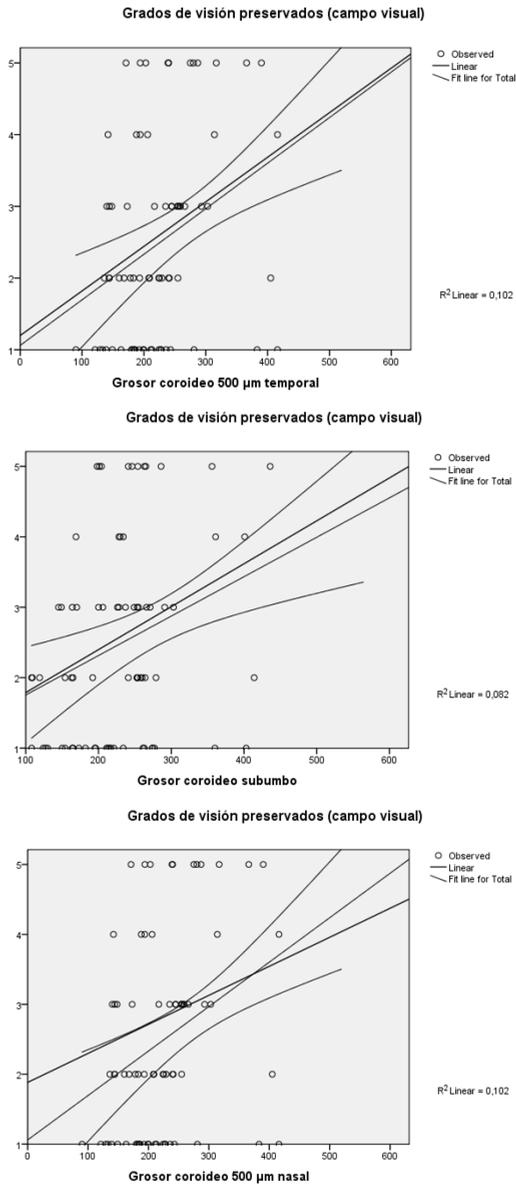


**Gráfico 23.** Diagrama de dispersión de puntos. Grosor macular/Longitud de la línea IS/OS.

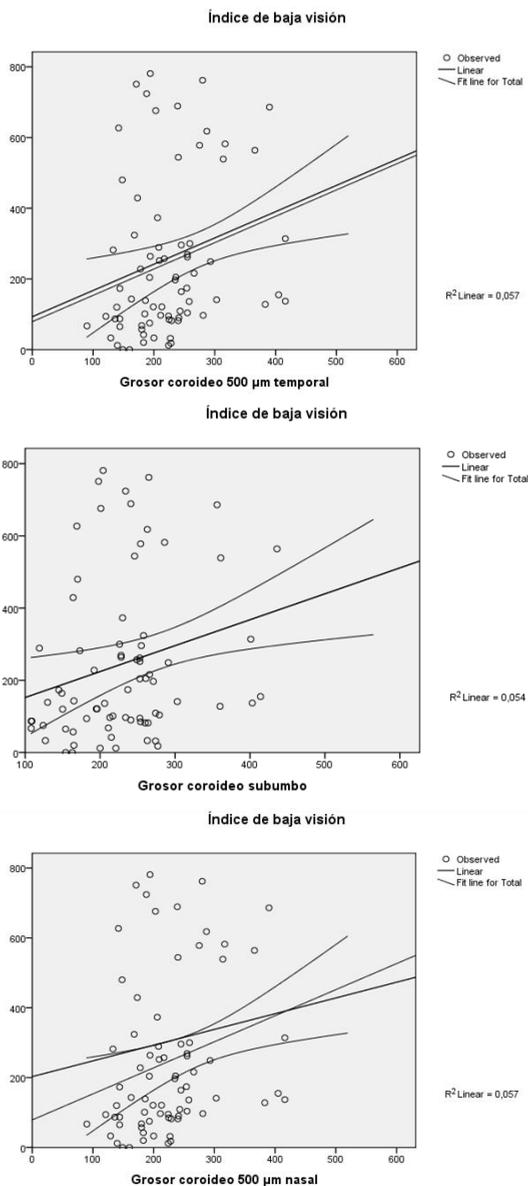


**Gráfico 24.** Diagrama de dispersión de puntos. Grosor macular/Agudeza visual.

# Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

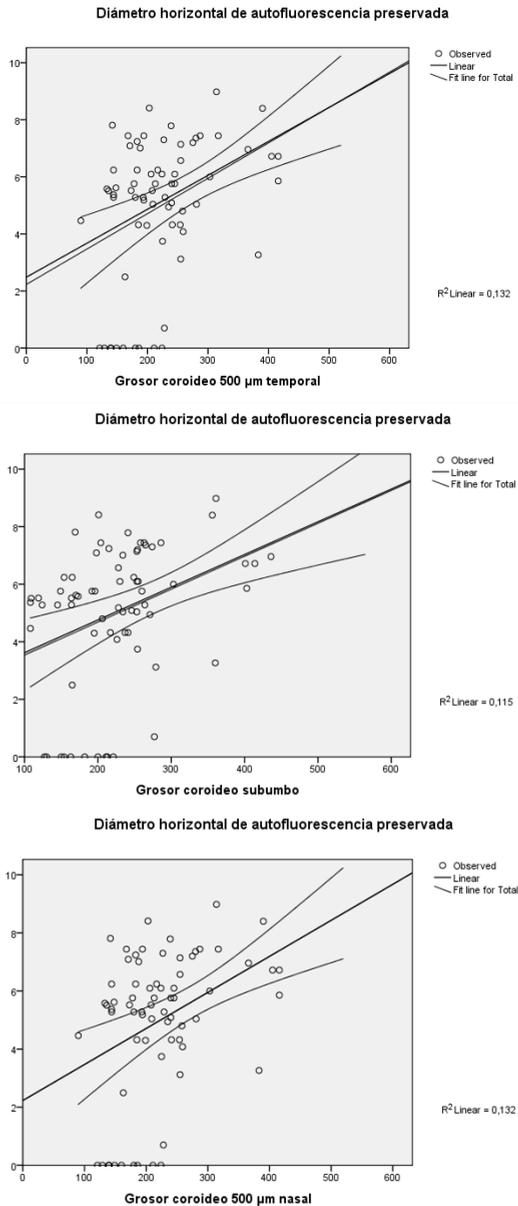


**Gráfico 25.** Diagrama de dispersión de puntos. Grosor macular/Grados de visión preservados.

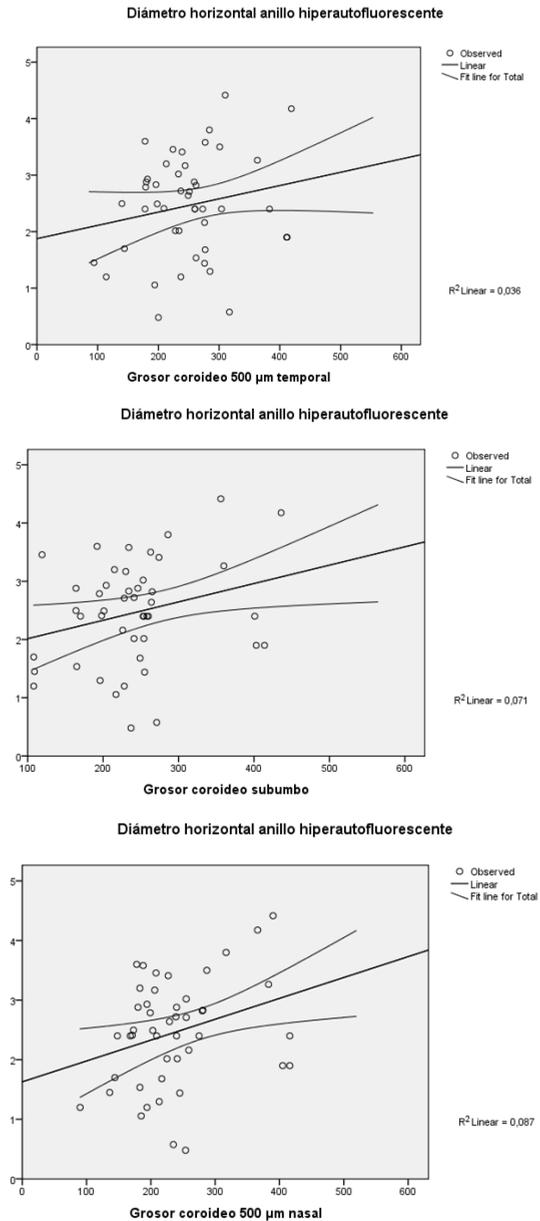


**Gráfico 26.** Diagrama de dispersión de puntos. Grosor macular/ Índice de baja visión.

# Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria



**Gráfico 27.** Diagrama de dispersión de puntos. Grosor macular/ Diámetro horizontal de autofluorescencia preservada.



**Gráfico 28.** Diagrama de dispersión de puntos. Grosor macular/ Diámetro horizontal anillo hiperautofluorescente.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---

Por otra parte, se observó una correlación negativa moderada entre el grosor macular de los pacientes con Retinosis Pigmentaria y la edad, disminuyendo el grosor coroideo con la edad (gráfico 29).

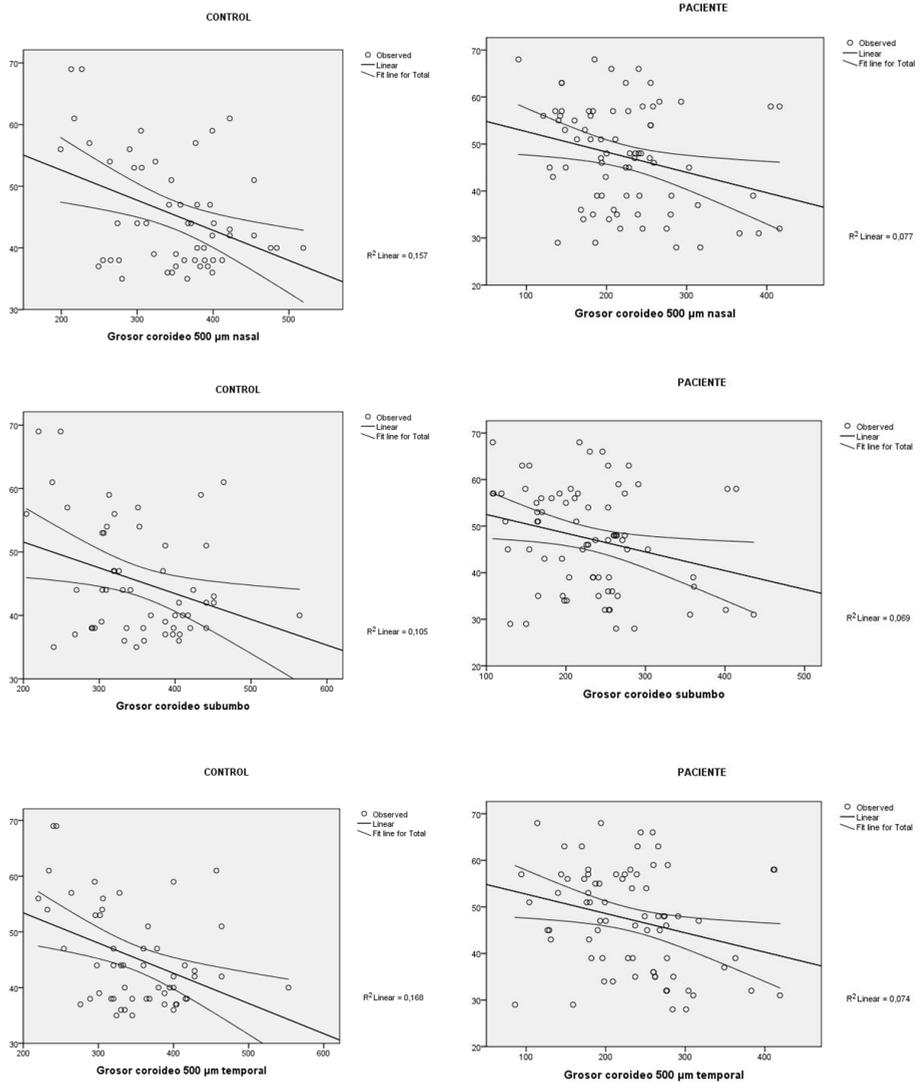
A su vez, en los sujetos sanos, la edad se correlacionó estadísticamente con el espesor coroideo temporal ( $R=-0,41$ ), subfoveal ( $R=-0,33$ ) y nasal ( $R=-0,40$ ), pero en el grupo control la edad que presentó una correlación más fuerte que el encontrado en el grupo de pacientes con Retinosis Pigmentaria (tabla 20, gráfico 29).

Grosor coroideo macular	R	p
500 $\mu\text{m}$ temporal	-0,410	0,002
Subumbo	-0,325	0,017
500 $\mu\text{m}$ nasal	-0,390	0,003

Leyenda: R: Coeficiente de Pearson.

**Tabla 20.** La correlación entre la edad de los sujetos sanos y el grosor coroideo es negativa y estadística por lo que a mayor edad, el espesor coroideo va disminuyendo.

## 5. Resultados



**Gráfico 29.** Diagrama de dispersión de puntos. Se observa una correlación negativa moderada entre el grosor macular en ambos grupos y la edad, disminuyendo el grosor coroides con la edad.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---

Tras observar esto se decidió comparar los resultados de la regresión lineal para la edad en ambos grupos (tabla 21).

Grosor coroideo macular	Coeficiente de regresión lineal ( $R^2$ )	
	Pacientes	Sanos
500 $\mu$ m temporal	<0,01	0,22
Subumbo	0,07	0,11
500 $\mu$ m nasal	0,08	0,16

Leyenda:  $R^2$  cuadrado del coeficiente de regresión lineal

**Tabla 21.** Coeficiente de regresión lineal entre la edad y el grosor coroideo macular en el grupo de pacientes y en el grupo sujetos control.

De ello podemos deducir que el grado de dependencia del adelgazamiento coroideo secundario a la edad es mayor en los sujetos sanos que en los pacientes con Retinosis Pigmentaria.

### **7. Datos de la exploración funcional y anatómica según el género de los pacientes**

A tenor de lo observado en el grosor coroideo entre varones y mujeres, presentado las mujeres enfermas un grosor coroideo macular engrosado estadísticamente significativo frente a los varones, sin diferencias estadísticas en cuanto a la edad entre ambos grupos; hemos procedido a analizar las diferentes pruebas funcionales y anatómicas para valorar si también existen diferencias en la exploración anatomofuncional, según el género de los pacientes estudiados.

Para realizar estas comparaciones se utilizó el test de t-Student para variables independientes (tabla 22, ver datos en el anexo 11).

Hemos observado que el grupo de mujeres enfermas presenta mejores resultados funcionales (agudeza visual y datos campimétricos) y anatómicos (longitud de la línea IS/OS y autofluorescencia) que los varones.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

Se observaron diferencias estadísticamente significativas para la longitud IS/OS siendo su longitud superior en el grupo femenino ( $p < 0,05$ ). Además se observó una tendencia a presentar mejores resultados anatomofuncionales en el resto de las pruebas exploratorias, sin ser estas diferencias estadísticamente significativas.

Exploración funcional	Género	N	Media	p
IS/OS long. ( $\mu\text{m}$ )	F	28	2042,75 $\pm$ 1470,66	0,021
	M	46	1282,04 $\pm$ 1261,07	0,027
Diámetro del anillo FAF ( $\mu\text{m}$ )	F	16	2,75 $\pm$ 0,81	0,116
	M	30	2,31 $\pm$ 0,92	0,103
FAF preservada ( $\mu\text{m}$ )	F	24	5,02 $\pm$ 2,97	0,927
	M	45	4,96 $\pm$ 2,25	0,933
AV	F	26	0,53 $\pm$ 0,29	0,549
	M	32	0,48 $\pm$ 0,27	0,551
Índice de BV (dB)	F	28	281,11 $\pm$ 225,95	0,286
	M	47	224,17 $\pm$ 219,26	0,290
Grados CV	F	28	2,79 $\pm$ 1,52	0,148
	M	47	2,30 $\pm$ 1,32	0,165

Leyenda: IS/OS long: Longitud de la línea de conjunción de segmentos externos e internos de los fotorreceptores. AV (dec): Agudeza visual en escala decimal, BV (dB): Baja visión decibelios; CV: Campo visual. N: Número de sujetos.

**Tabla 22.** Datos de la exploración funcional y anatómica según el género de los pacientes analizados. Se comparó el resultado de las diferentes pruebas anatomofuncionales entre los varones y las mujeres enfermas mediante el test de t-Student para variables independientes. Se observó que las mujeres presentaban mejores resultados funcionales pero esta diferencia sólo fue estadística para la longitud de la línea IS/OS.

## 8. Resultados secundarios. Correlación de las pruebas funcionales entre sí.

Además de los resultados expuestos, gracias al estudio funcional completo de los pacientes y al nuevo aparataje a nuestra disposición, hemos podido observar otros hallazgos de interés independientes del tema principal del trabajo, el grosor coroideo. Los vamos a exponer a continuación.

Correlaciones		Edad	IS/OS long.	Anillo de FAF macular	Diámetro de FAF preservado	AV	AV (logMAR)	Índice BV	Grados CV
Edad	R	1	-0,19	-0,19	-0,16	-0,48**	-0,29	-	-0,31**
	p		0,11	0,21	0,18	<0,01	0,01	0,42**	,016
IS/OS long.	R		1	0,53**	0,54**	0,53**	-0,5**	,47**	,45**
	p			<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Anillo de FAF macular	R			1	0,47**	0,43*	-0,35	0,43**	0,32*
	p				<0,01	0,01	0,02	<0,01	0,03
Diámetro de FAF preservado	R				1	0,44**	-0,32**	0,62**	0,60**
	p					<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
AV	R					1		0,6**	0,5**
	p							<0,01	<0,01
AV logMAR	R						1	-	-0,42**
	p							0,51**	<0,01
Índice BV	R							1	0,9**
	p								<0,01

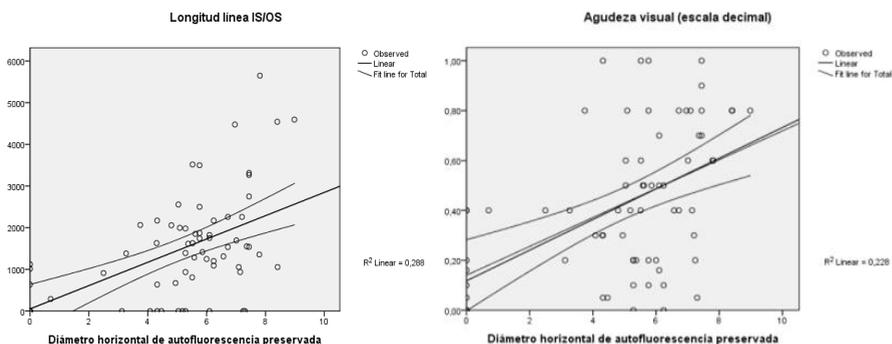
Leyenda: R: Coeficiente de Pearson. IS/OS long: Longitud de la línea de conjunción de segmentos externos e internos de los fotorreceptores. AV (dec): Agudeza visual en escala decimal. AV logMAR: Agudeza visual escala logMAR. BV: Baja visión; CV: Campo visual.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

**Tabla 23.** Tabla con los resultados de la correlación entre las diferentes pruebas fruto de la exploración funcional de los pacientes con Retinosis Pigmentaria. Los resultados indicados mediante un doble asterisco corresponden a las correlaciones que se encuentran con un valor de  $p < 0,01$ , y los valores indicados mediante un asterisco corresponden a correlaciones con  $p < 0,05$ .

Se analizó la posible correlación entre las diferentes pruebas funcionales, por ejemplo datos procedentes de la autofluorescencia con datos procedentes de la campimetría, y hemos cotejado nuestros datos con los existentes en la literatura previa, todo ello expuesto en la discusión (tabla 23, datos en anexo 12).

Se halló una correlación positiva moderada entre la autofluorescencia preservada y la agudeza visual ( $R=0,44$  decimal;  $R=-0,32$  logMAR) y una correlación fuerte con la longitud IS/OS ( $R=0,54$ ) y con la campimetría ( $R=0,62$  y  $0,60$ ) (gráfico 30).

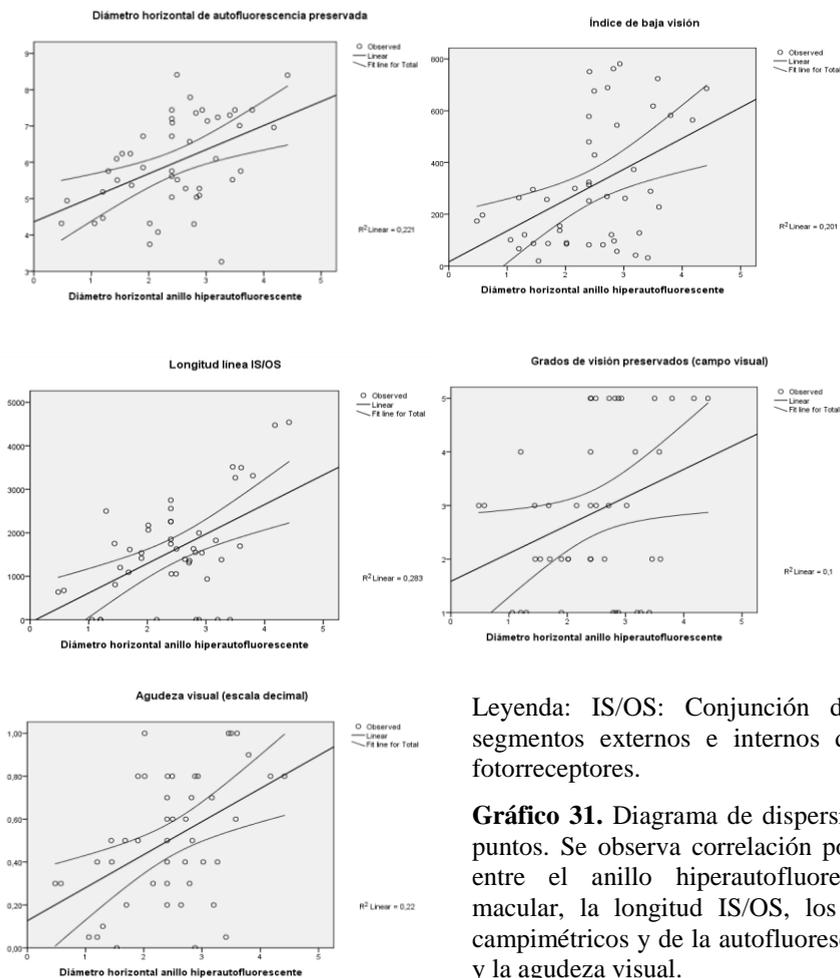


Leyenda: IS/OS: Conjunción de los segmentos externos e internos de los fotorreceptores

**Gráfico 30.** Diagrama de dispersión de puntos. Nube de puntos en el que se observa una correlación positiva entre la autofluorescencia preservada y la longitud IS/OS y entre la autofluorescencia preservada y la agudeza visual.

## 5. Resultados

El anillo hiperautofluorescente macular que no se correlacionó con el grosor coroideo subumbo ni a 500  $\mu\text{m}$  temporales al umbo ( $R=0,19$  temporal,  $R=0,19$  subumbo,  $R=0,21$  nasal), sí que se correlacionó con el diámetro de autofluorescencia preservado ( $R=0,47$ ), con la agudeza visual ( $R=0,43$  decimal;  $R=-0,35$  logMAR) y con los resultados campimétricos ( $R=0,45$ ;  $R=0,32$ ) (gráfico 31).



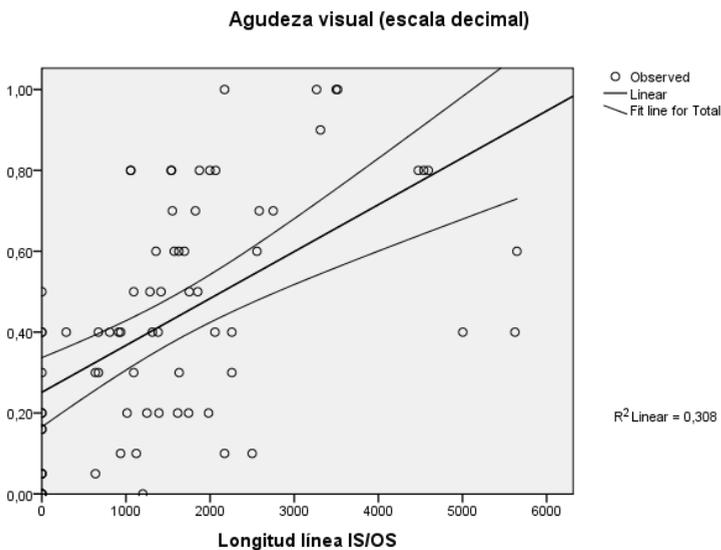
Leyenda: IS/OS: Conjunción de los segmentos externos e internos de los fotorreceptores.

**Gráfico 31.** Diagrama de dispersión de puntos. Se observa correlación positiva entre el anillo hiperautofluorescente macular, la longitud IS/OS, los datos campimétricos y de la autofluorescencia y la agudeza visual.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

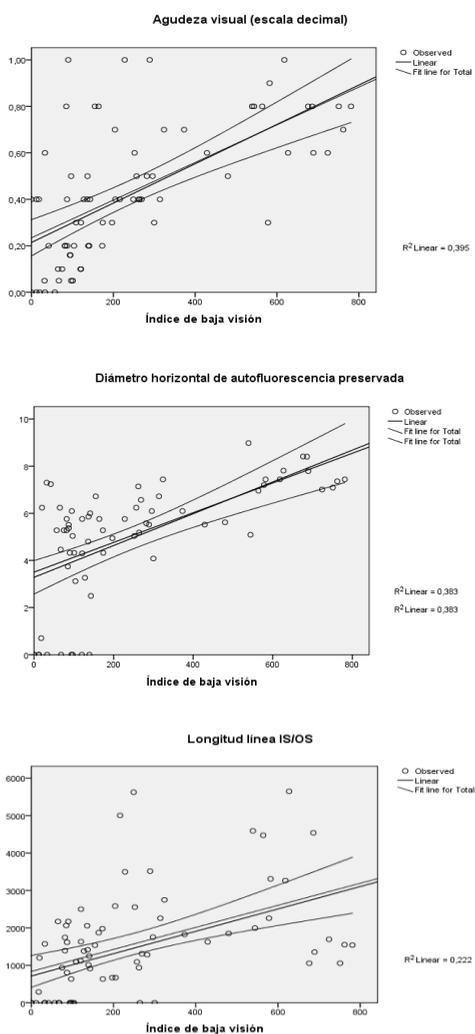
Por otra parte, se encontró que existía una correlación moderada entre la campimetría y la longitud de la línea IS/OS ( $R=0,47$  y  $R=0,45$ ) y la agudeza visual ( $R=0,57$ ;  $R=0,50$  (decimal);  $R=-0,51$ ;  $-0,42$ ), además de con la longitud del diámetro del anillo hiperautofluorescente macular (gráfico 33).

A su vez, la longitud IS/OS se correlacionó con la agudeza visual ( $R=0,53$  decimal;  $R=0,50$  logMAR), y como hemos dicho con el anillo hiperautofluorescente macular y con la campimetría (gráfico 32, 33)



Leyenda: IS/OS: Conjunción de los segmentos externos e internos de los fotorreceptores.

**Gráfico 32.** Diagrama de dispersión de puntos. Nube de puntos en el que se observa una tendencia positiva entre la agudeza visual y la longitud IS/OS.

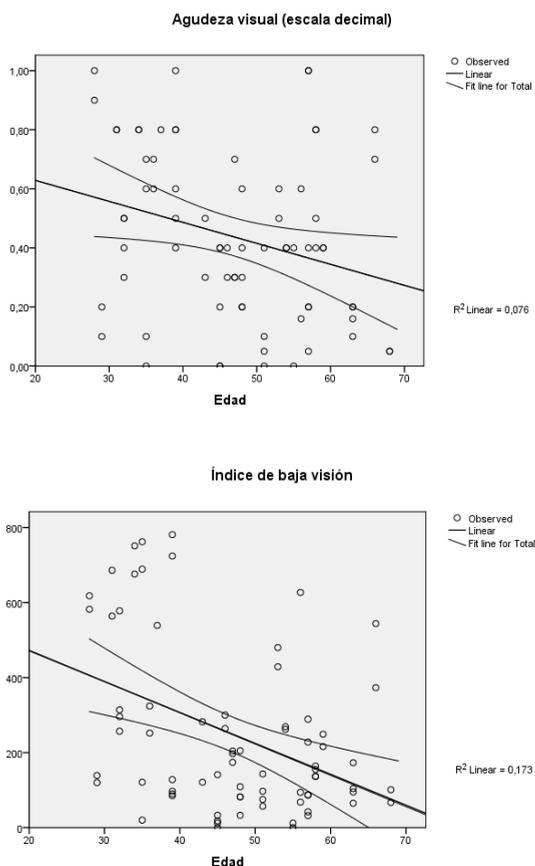


Leyenda: IS/OS: Conjunción de los segmentos externos e internos de los fotorreceptores.

**Gráfico 33.** Diagrama de puntos en el que se observa correlación positiva entre el índice de baja visión, uno de los dos resultados campimétricos, y: la agudeza visual, la autofluorescencia preservada y la longitud IS/OS.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

Finalmente la edad se correlacionó de manera moderada con la agudeza visual ( $R=0,48$  decimal;  $R=-0,29$ ) y con los resultados de la campimetría ( $R=0,41$  y  $R=0,31$ ) pero no se correlacionó con el diámetro de autofluorescencia preservado, ni con el diámetro del anillo hiperautofluorescente macular (gráfico 34).



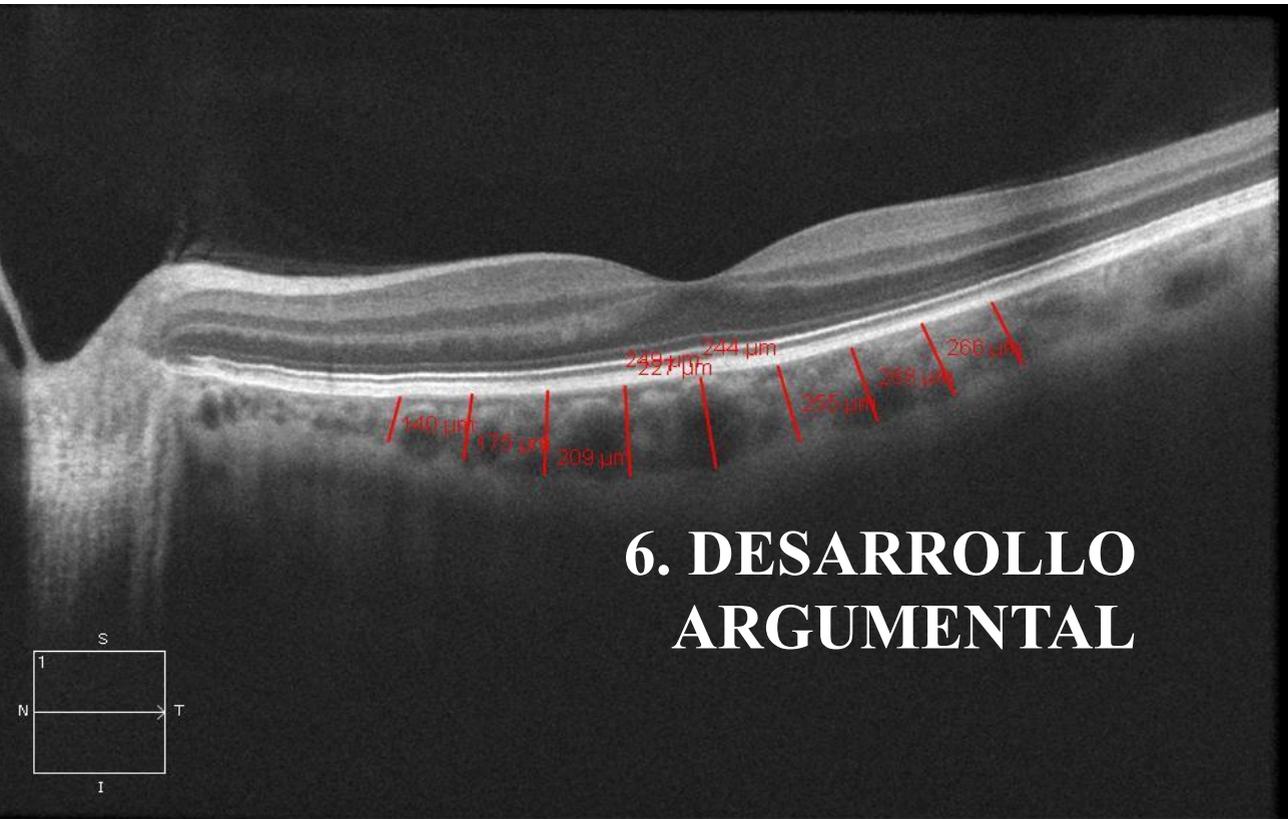
**Gráfico 34.** Diagrama de puntos en el que se observa correlación negativa entre la edad y la agudeza visual y el índice de baja visión, uno de los dos resultados de las mediciones campimétricas realizadas.



## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---

A la derecha: *Tomografía de coherencia óptica de mujer sana. Se observa integridad de todas las capas retinianas, a la izquierda el nervio óptico y bajo la línea del EPR se objetiva la coroides, con la medición de su espesor en rojo, y la conjunción esclerocoroidea.*



## 6. DESARROLLO ARGUMENTAL

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

## 6. DESARROLLO ARGUMENTAL

Tras mostrar los resultados, podemos afirmar que la tecnología HD-OCT Cirrus® ha sido capaz de medir el grosor coroidal en nuestra muestra de pacientes con Retinosis Pigmentaria y en nuestro grupo de sujetos control. A continuación expondremos la discusión de las observaciones antes presentadas.

### **1. Hallazgos en la exploración funcional de los pacientes con Retinosis Pigmentaria**

En la exploración funcional de los pacientes con Retinosis Pigmentaria, hemos detallado los resultados de las diferentes pruebas funcionales a las que hemos sometido a los pacientes, entre las cuales hemos relatado los diferentes patrones de FAF observados (tablas 2 y 7, gráfico 4), así como las alteraciones de la neuroretina en la HD-OCT (tabla 9, gráfico 6). Tras realizar una revisión bibliográfica, hemos observado que los resultados obtenidos en la exploración de los pacientes de nuestra muestra, son comparables con las documentadas con anterioridad en la bibliografía existente.

En cuanto a la funduscopia, como hemos comentado previamente, se observaron drusas papilares en ambos ojos de 3 pacientes (Ilustración 5), suponiendo un 7,89% de prevalencia, cifra cercana al 10% aportado por Grover et al<sup>15</sup>.

### 1.1 Autofluorescencia

En nuestra muestra de pacientes con Retinosis Pigmentaria hemos observado que un 57,97% de los sujetos presentó un anillo hiperautofluorescente, frente a un 42,03% que no lo presentó. Estos datos concuerdan con los hallados en la bibliografía, donde autores como Murakami et al<sup>95</sup>, describieron que dicho anillo hiperautofluorescente parafoveal se encontraba en el 59% de los sujetos, mientras que Mitamura et al<sup>96</sup>, lo hallaron en el 57,8% de su muestra.

El anillo hiperautofluorescente se ha considerado la frontera entre la retina disfuncional y la retina sana, observándose a dicho nivel la desaparición de la línea IS/OS y el adelgazamiento de la capa nuclear externa<sup>37, 97, 98</sup> (Ilustración 16). La aparición del anillo hiperautofluorescente se debería al acúmulo de lipofucsina en el EPR a dicho nivel. La lipofucsina es el producto de la degradación de los segmentos externos de los fotorreceptores, por lo que la presencia de un anillo hiperautofluorescente implicaría una actividad anormal del EPR, bien por existir un recambio elevado de los segmentos externos de los fotorreceptores, que implicaría un elevado metabolismo celular a nivel del EPR, o bien por existir un defecto en la habilidad de metabolizar los fagosomas en el EPR<sup>95</sup>.

## 6. Desarrollo argumental

---

Lima et al<sup>37</sup> observaron que existía una constricción progresiva del anillo hiperautofluorescente en los pacientes con Retinosis Pigmentaria, y además también observaron que dicho anillo se correspondía a la longitud de la línea IS/OS, que se acortaba con el avance de la retinopatía (Ilustración 13). Nosotros también hemos observado en nuestra muestra de pacientes con Retinosis Pigmentaria, esta correlación funcional entre el anillo hiperautofluorescente macular y la longitud de la línea IS/OS, así como su asociación con la sensibilidad del campo visual (tabla 22, gráfico 31, Ilustración 12). También hemos documentado como con la edad la línea IS/OS tiende a acortarse (tabla 22), hecho observado de distinto modo por Lima, ya que el factor tiempo realmente es analizado como la progresión de la enfermedad.

Por otra parte, además de la longitud y de la presencia o ausencia del anillo hiperautofluorescente, nosotros también hemos analizado, el diámetro de la autofluorescencia conservada, presentando ésta, una correlación positiva con los datos campimétricos y la longitud IS/OS (gráfico 19). Hallazgos que a su vez, concuerdan con las correlaciones observadas por Wakabayashi et al<sup>97</sup>, en las cuales los autores observaron que a mayor región de autofluorescencia conservada, mejores resultados funcionales presentaban los pacientes.

### 1.2 Tomografía de coherencia óptica

En cuanto a los hallazgos tomográficos en la Retinosis Pigmentaria, existen una inmensa cantidad de datos en la bibliografía reciente. En relación a la prevalencia de las diferentes alteraciones maculares objetivables mediante tomografía de coherencia óptica, los datos de la literatura son ligeramente contradictorios. De manera que los porcentajes de prevalencia para las diferentes alteraciones difieren según la muestra estudiada y el tomógrafo utilizado.

Nosotros también hemos observado diferentes peculiaridades que difieren de los observados por otros autores.

De este modo, hemos documentado que la alteración entre la interfase vítreo-retiniana aparece en un 16,21% de los pacientes de nuestra muestra (2,67% agujero lamelar, 0% agujero macular, 5,33% membrana epirretiniana, 4,05% tracción vítreo-macular y en un 4,05% de los pacientes la hialoides se encontraba anclada al umbo sin tracción, tabla 8, gráfico 6), el edema macular quístico aparece en el 16,20% de los sujetos, y la atrofia de la neurorretina a nivel foveolar en el 10,76% de los pacientes.

Sin embargo autores como Hagiwara et al<sup>99</sup>, documentaron las alteraciones observables mediante TD-OCT (time-domain OCT) en una muestra de 622 ojos enfermos de Retinosis Pigmentaria. En la muestra de 323 pacientes con Retinosis Pigmentaria estudiados

## 6. Desarrollo argumental

---

evidenciaron la presencia de membrana epirretiniana en 4 ojos de 4 pacientes (0,64%), tracción vitreomacular en 5 ojos de 4 pacientes (0,80%), edema macular en 34 ojos de 26 pacientes (5,5%) y agujero macular en 3 ojos de 3 pacientes (0,48%).

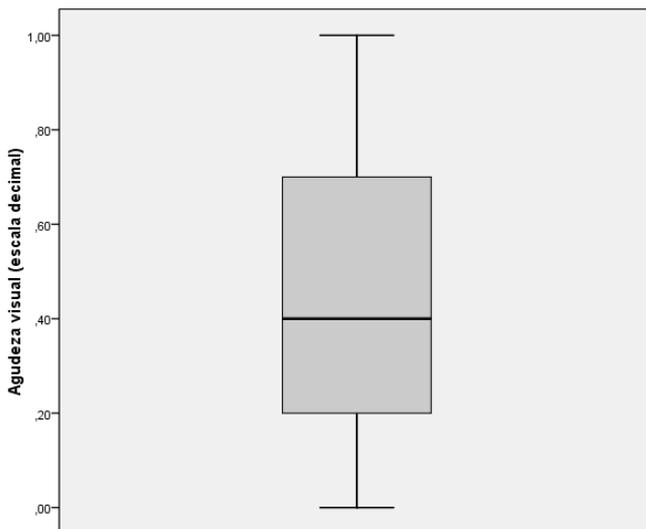
Por otra parte, Hirakawa et al<sup>100</sup>, observaron un 13% de prevalencia de edema macular mediante TD-OCT, y comprobaron su presencia mediante angiografía<sup>100</sup>. Esta cifra es más aproximada a nuestra prevalencia: 16,20% de prevalencia del edema macular. No obstante Hajali et al<sup>101</sup>, que analizaron 124 pacientes con HD-OCT, como nosotros, observaron una mayor prevalencia de edema macular respecto a los trabajos anteriormente citados y al nuestro propio: el 38% de los pacientes.

En cambio, otros autores como Grigoropoulos et al<sup>102</sup>, estudiaron un subgrupo de sujetos con Retinosis Pigmentaria y baja visión, y los resultados tomográficos difieren de los anteriores. Documentan prevalencias todavía superiores para las alteraciones vitreoretinianas en este subgrupo de población y datos de prevalencias para el edema macular cistoide, cercanas a la observada por nosotros (16,20%). El 81% de los ojos (34 ojos) presentaban atrofia de la neurorretina macular, el 19% (8 ojos) edema macular quístico y membrana epirretiniana en el 64,3% (27 ojos) de la muestra estudio. No obstante, la muestra de Grigoropoulos difiere de la nuestra

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---

ya que la media de la agudeza visual de nuestros pacientes fue superior a 20/200 (AV:  $0.4 \pm 0.29$ , gráfico 35), requisito *sine qua non* de inclusión para el trabajo de Grigoropoulos<sup>102</sup>.



**Gráfico 35.** Diagrama de cajas. Diagrama de cajas de la agudeza visual de los pacientes con Retinosis Pigmentaria, la media de la agudeza visual fue  $0,4 \pm 0,29$  en escala decimal.

En relación a los datos tomográficos obtenidos en nuestro caso, dependiendo de la bibliografía revisada, presentamos prevalencias similares para el edema macular quístico (16,20%) a las documentadas por autores como Grigoropoulos y Hirakawa; y presentamos una prevalencia superior a la observada por los diferentes autores para las alteraciones vitreoretinianas (16% contando con el

## 6. Desarrollo argumental

---

4% de los pacientes que presentaron la hialoides anclada al umbo y 12% sin este grupo de pacientes).

En cuanto a la línea IS/OS, nosotros hemos observado que existe una correlación positiva entre la longitud de la misma y el diámetro del anillo hiperautofluorescente, la autofluorescencia preservada (arriba), la agudeza visual y con los hallazgos campimétricos, de manera similar a las observaciones de autores como Wakabayashi et al<sup>97</sup> y Lima et al<sup>37</sup>, anteriormente citados y Aizawa et al<sup>103</sup>, que analizaron la relación entre la línea IS/OS, el grosor retiniano y la agudeza visual.

La línea IS/OS corresponde a la conjunción de los segmentos externos e internos de los fotorreceptores y parece que se acorta con la evolución de la Retinosis Pigmentaria, según va avanzando la muerte de los fotorreceptores. Por esta razón, podría estar correlacionado con las pruebas funcionales (campimetría y agudeza visual), y sobre todo de manera especial con el diámetro del anillo hiperautofluorescente y presentaría una tendencia negativa con la edad (tabla 22, gráfico 19). La relación más íntima con el diámetro hiperautofluorescente se debería a que como hemos dicho previamente, este anillo corresponde a la zona de apoptosis celular activa de los fotorreceptores, por tanto, con el reborde de la línea IS/OS (Ilustración 12).

## 2. Grosor coroideo en los pacientes con Retinosis Pigmentaria

### 2.1 Adelgazamiento coroideo en la Retinosis Pigmentaria

Nosotros hemos observado un adelgazamiento del grosor coroideo frente a sujetos sanos de manera estadísticamente significativa en nuestra muestra. En estos últimos meses y de acuerdo con nuestros resultados, otros autores han publicado y corroborado que existe un adelgazamiento coroideo en los pacientes con Retinosis Pigmentaria: Ayton LN et al<sup>104</sup> y Dhoot et al<sup>105</sup>. Ayton et al<sup>104</sup>, observaron que el grosor coroideo se encuentra disminuido en los pacientes con Retinosis Pigmentaria respecto a los controles, siendo el grosor coroideo:

En los pacientes con Retinosis Pigmentaria:

- A nivel subfoveal  $215,60 \pm 94,91 \mu\text{m}$
- A nivel temporal  $191,66 \pm 72,42 \mu\text{m}$
- A nivel nasal  $149,91 \pm 57,42 \mu\text{m}$

En los sujetos control:

- A nivel subfoveal  $336,60 \pm 70,42 \mu\text{m}$
- A nivel temporal  $295,55 \pm 60,52 \mu\text{m}$
- A nivel nasal  $251,68 \pm 49,93 \mu\text{m}$

## 6. Desarrollo argumental

---

Mientras que Dhoot et al<sup>105</sup> obtuvieron un grosor medio subfoveolar en pacientes con Retinosis Pigmentaria de  $245,6 \pm 103 \mu\text{m}$  y  $337,8 \pm 109 \mu\text{m}$  en el grupo control. Nosotros hemos observado un grosor subfoveolar en pacientes con Retinosis Pigmentaria de  $229,55 \pm 72,12 \mu\text{m}$  y  $352,76 \pm 71,80 \mu\text{m}$  en sujetos sanos, resultados comparables a los descritos por los otros dos autores.

Sin embargo, ambos autores han utilizado la tecnología *Enhanced Depth Imaging Method and Optical Coherence Tomography* (EDI-OCT), mientras que nosotros hemos utilizado la HD-OCT, sin embargo nuestros resultados son similares, y la utilización de la HD-OCT Cirrus® como medición de grosor coroideo queda avalada por el trabajo de Manjunath et al<sup>64</sup>. No hemos comparado la medición del grosor coroideo entre ambos métodos por carecer de medios para la realización de ello, ya que no disponemos de EDI-OCT. Manjunath<sup>64</sup> apuntó que aproximadamente en un 25% de los sujetos sanos no se podía medir el grosor coroideo por no ser la conjunción esclera-coroideas visible. Nosotros como este autor, también hemos tenido un porcentaje de sujetos en los que la conjunción esclera-coroideas no era visible, resultando dicho porcentaje del 4,90% (4 ojos) en los sujetos con Retinosis Pigmentaria y el 15,60% (10 ojos) en los sujetos sanos, un porcentaje inferior al observado por Manjunath et al<sup>64</sup>.

### 2.2 Justificación del adelgazamiento coroideo. Posibles causas

El adelgazamiento del grosor coroideo que hemos observado que existe en los pacientes con Retinosis Pigmentaria, puede tratarse de una causa fisiopatológica o de una consecuencia de la propia coriorretinopatía. Se ha documentado que en la Retinosis Pigmentaria existe una reducción del flujo coroideo, medido según el trabajo mediante diferentes métodos, métodos directos: *Confocal Laser Doppler Flowmetry (CLDF)*<sup>78</sup>, *Doppler Velocimetry*<sup>73</sup> y métodos indirectos como el *Ocular Pulse Amplitude (OPA)*<sup>77</sup>. Todos estos trabajos independientemente del procedimiento utilizado concluyeron que el flujo coroideo se encontraba reducido en los pacientes con Retinosis Pigmentaria.

También se ha observado que existe una relación entre la reducción del flujo coroideo subfoveal y la disfunción de los conos<sup>78</sup>. La mácula presenta un alto consumo de oxígeno y glucosa, presentando una isquemia relativa en dicha región, por una reducción de flujo subfoveal coroideo en los pacientes con Retinosis Pigmentaria, lo cual estaría íntimamente relacionado con la disfunción de los conos, con la consiguiente pérdida visual<sup>78</sup>.

De hecho se ha asociado la isquemia coroidea crónica con la atrofia coroidea en pacientes con degeneración macular senil y en

## 6. Desarrollo argumental

---

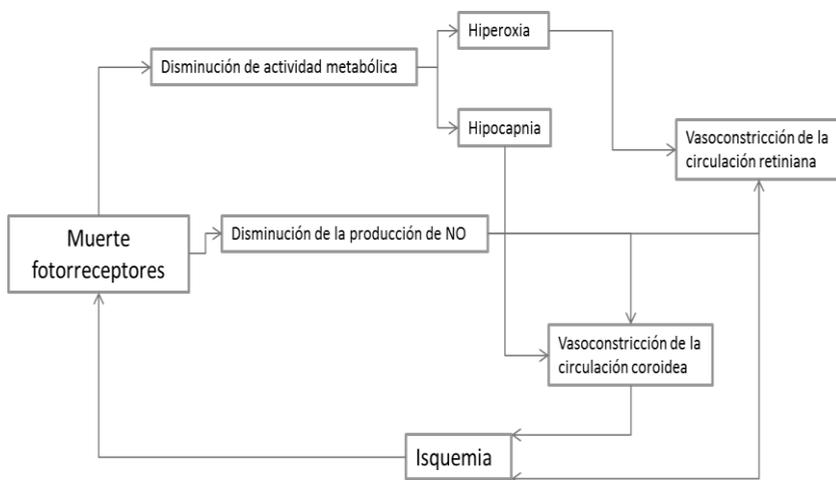
otras distrofias retinianas, con el consecuente adelgazamiento del grosor coroideo y la consiguiente atrofia de la neurorretina<sup>67, 106</sup>. De modo que en nuestra serie de pacientes, sería plausible pensar que un bajo flujo coroideo, y por tanto una isquemia coroidea crónica, podría ser la causante de la disminución del grosor coroideo y de los hallazgos de nuestro trabajo.

Por otra parte, como hemos comentado en la introducción, la circulación coroidea no presenta autorregulación a diferencia de la circulación retiniana, estando la circulación coroidea regulada por el sistema nervioso autónomo. Sin embargo, así como la circulación retiniana se ve influenciada por la concentración de oxígeno, existiendo una vasoconstricción en las situaciones de hiperoxia<sup>65</sup>, la circulación coroidea, igual que la circulación cerebral sí se ve influenciada por la concentración de dióxido de carbono<sup>63</sup>. De este modo situaciones de hipocapnia que podrían resultar de un escenario de bajo consumo metabólico, como el existente en la Retinosis Pigmentaria con la destrucción progresiva de fotorreceptores, induciría una vasoconstricción progresiva de los vasos coroideos.

Otra posible justificación del adelgazamiento coroideo en la Retinosis Pigmentaria, sería consecuencia de la muerte de la neurorretina y del EPR. El óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador que se produce en la retina, en el EPR<sup>107</sup>, y en las

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

arterias oftálmicas y ciliares<sup>108</sup>, está involucrado en el tono vascular de la coroides. Por lo que la destrucción progresiva de la retina y del EPR en la Retinosis Pigmentaria, podría producir una disminución de NO, e inducir una vasoconstricción continuada de la coroides, una isquemia relativa y un adelgazamiento progresivo de la misma. Siendo en esta hipótesis el adelgazamiento coroideo una consecuencia de la destrucción de los fotorreceptores.



**Ilustración 29** Esquema de las posible fisiopatogenia del adelgazamiento coroideo en la Retinosis Pigmentaria. La muerte de fotorreceptores produciría una disminución de la producción de NO y a su vez una reducción de la actividad metabólica y por tanto una hipocapnia y una hiperoxia, con lo que se produciría una vasoconstricción de los vasos coroideos, tanto por la hipocapnia como por la reducción de la concentración de NO, y de los vasos retinianos por la hiperoxia. Además la reducción de flujo vascular coroideo y retiniano incrementaría todavía más la isquemia relativa, incrementándose la destrucción de los fotorreceptores y cerrándose de este modo el ciclo. Leyenda: NO: Óxido nítrico.

### 2.3 Adelgazamiento coroideo. Potenciales consecuencias y correlato funcional

Como hemos comentado en el apartado anterior, el adelgazamiento coroideo podría ser una manifestación de la reducción del flujo coroideo y de este modo de una isquemia coroidea mantenida en la Retinosis Pigmentaria. Por lo que a mayor adelgazamiento coroideo existiría una mayor isquemia coroidea y por tanto una mayor afectación de la neurorretina. Esta hipótesis justificaría la correlación entre el grosor coroideo y las diferentes pruebas funcionales, tales como la campimetría y la agudeza visual; y pruebas anatómicas como la autofluorescencia y la longitud de la línea IS/OS (gráfico 23, tabla 19).

Autores como: Ayton LN et al<sup>104</sup> y Dhoot et al<sup>105</sup> analizaron el posible correlato entre la agudeza visual y el grosor coroideo. Ayton et al<sup>104</sup> encontraron que coroides más finas se asociaban a peores agudezas visuales y a estadios más avanzados de la enfermedad. Describieron una correlación negativa entre el grosor coroideo y la agudeza visual en escala log MAR ( $R = -0,46$ ,  $p < 0,001$ ) y la duración de la enfermedad ( $R = -0,4$ ,  $p = 0,001$ ). En cambio, Dhoot et al<sup>105</sup> no obtuvo una correlación estadística entre la agudeza visual

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

con el grosor coroideo, ni entre el grosor coroideo y el grosor retiniano, dato que ellos encuentran interesante pero que desconocen la causa.

Nosotros hemos hallado una correlación débil entre la agudeza visual y el grosor coroideo macular, siendo no estadística la correlación con el grosor subumbo. No obstante, debemos de apuntar que no hemos tenido en cuenta las alteraciones de la neurorretina, como el edema macular o la atrofia macular, como factores de confusión que podrían alterar esta relación estadística, bien aumentando la fuerza de la correlación o bien diluyéndola. No obstante, cabe decir que ninguno de los dos autores previamente citados tampoco lo analizaron.

Se ha documentado que el flujo subfoveal coroideo se correlaciona de manera negativa con las respuestas electrofisiológicas (*Focal Macular Electroretinogram*, FERG) de la zona macular ( $R=0,5$   $p<0,01$ )<sup>78</sup>. Los autores, justifican estos hallazgos por la isquemia relativa que podría alterar y perjudicar la función de los conos y nosotros tras observar el correlato funcional entre las pruebas anatomofuncionales y el grosor coroideo, opinamos que esta correlación anatomofuncional podría ser explicada por esta hipótesis presentada por Falsini et al<sup>78</sup> de modo que a menor grosor coroideo debe existir un peor flujo vascular y por tanto una isquemia relativa macular. Sin embargo debemos puntualizar que a diferencia de estos

224

autores nosotros no hemos analizado los hallazgos electroretinográficos.

Sin embargo debemos comentar que sobre la relación entre grosor y flujo coroideo existen datos contradictorios en la literatura. De este modo autores como Sogawa et al<sup>109</sup>, no encontraron correlación entre el grosor coroideo medido mediante EDI-OCT y el flujo coroideo medido de manera directa e indirecta. En cambio, Fitzgerald<sup>110</sup> et al y Vance et al<sup>111</sup> sí que hallaron relación entre el flujo coroideo (*Choroidal Blood Flow* (CBF)) y el espesor coroideo.

Sogawa et al<sup>109</sup> estudiaron 24 jóvenes japoneses sanos y valoraron la posible relación entre el grosor y el flujo coroideo. Observaron que no existía una correlación significativa entre el grosor coroideo y el CBF subfoveal medido mediante CLDF:  $R=0,25$ ,  $P=0,21$ ; ni con el OPA o *Pulsatile Ocular Blood Flow* (POBF) medido mediante tonometría computarizada Langham en sedestación:  $R=0,075$ ,  $P=0,71$ . Sin embargo, el grosor coroideo sí que se correlacionó con la longitud axial ( $R=-0,735$ ,  $P < 0,01$ ) y con el error refractivo,  $R= 0,785$ ,  $P < 0,01$ <sup>109</sup>.

Por su parte, Vance et al<sup>111</sup> estudiaron a 8 sujetos sanos, midieron su grosor coroideo mediante EDI-OCT, una hora antes de la ingesta y una hora y tres horas después de la administración de 100

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

mg de citrato de sildenafil<sup>d</sup> (inhibidor de la fosfodiesterasa-5). Observaron que trascurrida una hora después de la administración del vasodilatador el grosor coroideo se había incrementado un 12,30%, y después de haber transcurrido tres horas un 11,60% respecto al grosor basal. Los autores relacionaron el aumento del flujo vascular coroideo secundario al efecto vasodilatador del fármaco con el aumento del grosor coroideo y también por ello la posible relación entre los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y la coriorretinopatía central serosa. Sogawa et al<sup>109</sup> comentan los hallazgos de Vance et al<sup>111</sup>, y opinan que no son comparables a sus observaciones ya que esta relación entre grosor y flujo coroideo podría deberse a una reacción yatrógena del sildenafil.

Por otro lado, el estudio de Fitzgerald et al<sup>110</sup> demuestra que en ojos de pollo con miopía inducida, hubo grandes aumentos transitorios de CBF medidos mediante CLDF previos al aumento del grosor coroideo, de modo que estos resultados plantean la posibilidad de que el aumento de CBF puede desencadenar o conducir incluso a la posterior aparición de expansión coroidea, quizás facilitando el

---

<sup>d</sup> El sildenafil, el tadalafilo y el vardenafilo son inhibidores de la fosfodiesterasa-5 autorizados para tratar la disfunción eréctil, se han relacionado con reacciones adversas oftalmológicas tales como la neuropatía anterior isquémica no arterítica, y últimamente con la coriorretinopatía central serosa.

llenado de las lagunas linfático-coroideas que están bien desarrollados en el ojo aviar.

A su vez, Tanito et al<sup>79</sup> estudiaron el daño producido por la luz en el grosor coroideo, en la capa nuclear externa, en la rodopsina y en la expresión de RPE65, en ratones albinos protegidos con una inyección de un antioxidante antes de la exposición luminosa y en ratones sin protección previa a dicha exposición. El resultado fue que una mala circulación coroidea probablemente se encontraría asociada al mecanismo de muerte diferida de los fotorreceptores tras la exposición a la luz, por lo que preservar una buena circulación coroidea podría ser un nuevo objetivo para frenar la muerte de los conos y bastones remanentes en los pacientes con retinopatías tales como la Retinosis Pigmentaria<sup>79</sup>. Asimismo, como hemos comentado previamente nosotros hemos observado que mayores espesores coroideos se relacionan con mejores resultados funcionales, y esto podría abrir una nueva línea de investigación terapéutica en la Retinosis Pigmentaria, dirigida a preservar el lecho coroideo.

### **2.4 La presión arterial y el error refractivo como factores coadyuvantes**

La presión arterial es otro factor a tener en cuenta tanto en los pacientes como en los sujetos control, porque se ha observado que a mayores tensiones arteriales se asocian mayores espesores coroides<sup>112</sup>, aunque autores como Li et al no observaron esta asociación<sup>113</sup>. Nosotros no hemos medido la presión arterial de nuestros pacientes, de modo que no podemos tener en cuenta este factor, sólo podemos apreciar que ninguno de los sujetos estudio tomaba medicación antihipertensiva.

Por otra parte se ha observado que a la miopía se asocia espesores coroides reducidos, especialmente la alta miopía<sup>114</sup> y por otra parte se ha observado que el grosor coroides en la Retinosis Pigmentaria se correlaciona con el defecto refractivo<sup>109</sup>. Nosotros no hemos tenido en cuenta el defecto refractivo de los pacientes a la hora de correlacionar estos datos con el grosor coroides, y tampoco lo hemos comparado su homogeneidad frente al grupo control. Lo único que hemos tenido en cuenta, ha sido que los sujetos estudio, tanto los pacientes como los controles no presentaran defectos refractivos superiores a  $\pm 6$  dioptrías esféricas  $\pm 2$  dioptrías cilíndricas, rechazándose por ese motivo una paciente de la serie de enfermos con

## 6. Desarrollo argumental

---

Retinosis Pigmentaria, ya que esta paciente presentaba además de una Retinosis Pigmentaria no sintromica, presentaba una miopia magna que podria falsear los resultados estadisticos.



**Ilustración 30.** Paciente miope excluida del estudio. Ojo excluido del estudio por presentar alta miopia (12dioptrías negativas) con coroidosis miópica, alteración del EPR macular, papila oblicua y atrofia peripapilar. En la autofluorescencia se observa la atrofia peripapilar y la alteración macular. En la HD-OCT se objetiva adelgazamiento extremo coroideo con conservación de la neuroretina.

### **2.5 La edad como factor coadyuvante al adelgazamiento coroidal**

Hemos observado que existe una correlación negativa entre la edad y el grosor coroidal tanto en sujetos sanos como en pacientes con Retinosis Pigmentaria. Este hallazgo en ambos grupos corrobora los hallazgos de Spaide et al<sup>67</sup> y apoya la idea del progresivo adelgazamiento coroidal secundario al envejecimiento llamado esclerosis coroidal senil. Además nosotros también hemos observado como Ayton et al<sup>104</sup> que formas de Retinosis Pigmentaria más avanzadas presentan espesores coroidales reducidos, y también cabe decir que formas más evolucionadas de enfermedad suelen asociarse a pacientes de mayor edad y de ahí observaríamos también una correlación negativa entre la edad y el grosor coroidal de los pacientes con Retinosis Pigmentaria.

No obstante debemos añadir que tras analizar la correlación y el coeficiente de regresión lineal, parece que la relación entre la edad y el grosor coroidal es más intensa en el grupo control que en el grupo de pacientes con Retinosis Pigmentaria. La razón de este hecho la desconocemos, tal vez podría ser por la propia interacción entre la coriorretinopatía y el grosor coroidal, ya que como hemos visto parece que la Retinosis Pigmentaria produce por ella misma un adelgazamiento coroidal, y por ello la relación con la edad podría ser menos intensa.

### 2.6 Diferencias sexuales en cuanto al grosor coroideo

Se han documentado diferencias en la fisiopatología ocular entre hombres y mujeres, y se han observado diferencias en las diferentes estructuras oculares tanto en el aparato lagrimal, como en la superficie ocular, en el cristalino y en la estructura retino-coroidea. Además la literatura sobre el tema ha revelado que las diferencias entre los niveles sistémicos de las principales hormonas sexuales esteroideas<sup>e</sup> durante las diferentes etapas de la vida afectan a la visión<sup>115</sup>. Dichas etapas serían los ciclos menstruales, el embarazo y la menopausia en la mujer; y la andropausia en los hombres; por lo que parece que las hormonas sexuales tienen un cierto papel en la fisiopatología ocular.

A su vez, existen múltiples diferencias en cuanto a la prevalencia de diferentes enfermedades oftalmológicas entre mujeres pre y postmenopáusicas y; entre mujeres y hombres (tabla 24) apoyando la hipótesis anterior. Además se ha documentado la existencia de receptores sexuales en los diferentes tejidos oculares (tabla 25), por lo que las hormonas sexuales juegan un rol todavía no bien establecido en la fisiología y fisiopatología ocular.

---

<sup>e</sup> Estrógenos, progestágenos y andrógenos

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---

Anatómicamente, se han determinado grandes cantidades de receptores de estrógenos en el EPR, en la retina y en la coroides. El EPR expresa 17 $\beta$ -hidroxi-esteroide deshidrogenasa tipo IV, enzima que media la transformación oxidativa dependiente de NAD, del estradiol a la estrona<sup>f,116</sup>. Autores como Kobayashi K et al<sup>116</sup>, han postulado que los estrógenos presentan efectos genómicos y no genómicos modulando el crecimiento, la diferenciación y supervivencia de la neurorretina<sup>116</sup>, por lo que el estradiol y la estrona podrían interactuar con la neurorretina. Además se ha identificado ARNm de los receptores de esteroides sexuales en la coroides de roedores, así como en la retina y en el EPR humanos<sup>117</sup>. Asimismo, se detectó en mujeres jóvenes premenopáusicas una mayor concentración de receptores de estrógenos  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) en la retina y en el EPR que en varones de la misma edad y que en mujeres postmenopáusicas<sup>118</sup>.

Por todo ello diferencias anatomofuncionales observadas entre las mujeres jóvenes y mujeres postmenopáusicas, o entre mujeres y hombres podrían deberse a dichas diferencias en la concentración de receptores para los estrógenos entre los tres colectivos y por tanto a un grado diferente de modulación estrogénica

---

f Estrona: Estrógeno natural junto con el estradiol, predominante durante la vida reproductiva femenina; y el estriol, predominante durante el embarazo. La estrona, secretada por el ovario y el tejido adiposo, es el estrógeno menos potente de los tres, y el predominante en las mujeres posmenopáusicas; también actúa como reservorio corporal del estradiol.

## 6. Desarrollo argumental

en la coriorretina. Por lo que las diferencias en el flujo coroideo que vamos a explicar entre los varones y las féminas, y entre las mujeres pre y postmenopáusicas, podrían deberse a esta diferente concentración de receptores estrogénicos y consecuentemente podríamos aventurar que la diferencia del grosor coroideo entre mujeres y hombres observada en nuestro trabajo podría deberse a este motivo.

TABLE 1  
*Known Differences between Steroid Hormone Action in Male and Female Ocular Status during Health and Diseases*

No.	Ocular Status	Prevalence
1	Age-related cataract	Higher in postmenopausal women compared to age matched men
2	Angle closer glaucoma	Higher in women above 40 years compared to age matched men
3	Blinking of eye	Higher in women taking birth control pills compared to women not taking birth control pills or men
4	Central serous chorioretinopathy	Higher in pregnant women compared to men and non-pregnant women
5	Dry eye	Higher in women compared to men
6	Idiopathic full-thickness macular hole	Higher in postmenopausal women compared to premenopausal women and men
7	Neovascular age-related macular degeneration	Higher in menopausal women compared to age matched men
8	Ocular pulsatile blood flow	Higher in premenopausal women compared to age matched men or postmenopausal women
9	Pigmentary glaucoma	Higher in black race men with myopia compared to women less than 50 years or males without myopia
10	Primary open angle glaucoma	Higher in men with myopia compared to women
11	Pseudoexfoliation syndrome leading to glaucoma	Higher in men compared to women
12	Retinal vein occlusion	Higher in men compared to women

**Tabla 24.** Tabla extraída de Gupta et al (Surv Ophthalmol. 2005)<sup>115</sup>. En la tabla se documentan las diferencias en cuanto a la prevalencia de diferentes enfermedades oftalmológicas entre mujeres pre y postmenopáusicas y entre hombres y mujeres.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

TABLE 2  
*Presence of Sex Steroid Hormone Receptor in Various Ocular Tissues*

Ocular Tissue	Receptor	References
Cornea	ER $\alpha$ and ER $\beta$	Human, <sup>93,110</sup> Rat, <sup>110</sup> Rabbit <sup>110</sup>
	PR	Human, <sup>93,110</sup> Rat, <sup>110</sup> Rabbit <sup>110</sup>
	AR	Human, <sup>75,93,110</sup> Rat, <sup>110</sup> Rabbit, <sup>110</sup> Mouse <sup>94</sup>
Lens	ER $\alpha$ and ER $\beta$	Human, <sup>67,110</sup> Rat, <sup>11,110</sup> Rabbit <sup>110</sup>
	PR	Human, <sup>110</sup> Rat, <sup>110</sup> Rabbit <sup>110</sup>
	Progesterone binding membrane protein	Human, <sup>14</sup> Rat, <sup>14</sup> Rabbit <sup>14</sup>
Iris and ciliary body	AR	Human, <sup>75,110</sup> Rat, <sup>110</sup> Rabbit, <sup>110</sup> Mouse <sup>94</sup>
	ER $\alpha$ and ER $\beta$	Human, <sup>67,110</sup> Rat, <sup>110</sup> Rabbit <sup>110</sup>
	PR	Human, <sup>93,110</sup> Rat, <sup>110</sup> Rabbit <sup>110</sup>
Retina	AR	Human, <sup>93,110</sup> Rat, <sup>110</sup> Rabbit <sup>110</sup>
	ER $\alpha$ and ER $\beta$	Human, <sup>55,66,67,110</sup> Rat, <sup>43,110</sup> Rabbit, <sup>110</sup> Bovine <sup>43</sup>
	PR	Human, <sup>11</sup> Rat, <sup>110</sup> Rabbit <sup>110</sup>
Lacrimal gland	AR	Human, <sup>75,110</sup> Rat, <sup>110</sup> Rabbit, <sup>110</sup> Mouse <sup>94</sup>
	ER $\alpha$ and ER $\beta$	Human, <sup>110</sup> Rat, <sup>110</sup> Rabbit <sup>110</sup>
	PR	Human, <sup>110</sup> Rat, <sup>110</sup> Rabbit <sup>110</sup>
Meibomian gland	AR	Human, <sup>76,110</sup> Rat, <sup>76,110</sup> Rabbit, <sup>110</sup> Mouse, <sup>76</sup> Hamster <sup>76</sup>
	ER $\alpha$ and ER $\beta$	Human, <sup>6,110</sup> Rat, <sup>110</sup> Rabbit <sup>110</sup>
	PR	Human, <sup>110</sup> Rat, <sup>110</sup> Rabbit <sup>110</sup>
Conjunctiva	AR	Human, <sup>75,110</sup> Rat, <sup>110</sup> Rabbit <sup>110</sup>
	ER $\alpha$ and ER $\beta$	Human, <sup>23,110</sup> Rat, <sup>110</sup> Rabbit <sup>110</sup>
	PR	Human, <sup>110</sup> Rat, <sup>110</sup> Rabbit <sup>110</sup>
	AR	Human, <sup>75,110</sup> Rat, <sup>110</sup> Rabbit <sup>110</sup>

Leyenda: ER $\alpha$  y ER $\beta$ : receptor de estrógenos alfa y beta; PR: receptor de la progesterona AR: receptor de andrógenos.

**Tabla 25.** Tabla extraída de Gupta et al (Surv Ophthalmol. 2005)<sup>115</sup>. En la tabla se documenta la presencia de los diferentes receptores estrogénicos en los diferentes tejidos oculares. De este modo observamos como existen receptores sexuales a nivel retiniano.

Se ha observado que el flujo coroideo en las mujeres premenopáusicas presenta tasas significativamente más altas de POBF (1178,2  $\mu$ l/min, 4,1 mmHg) ( $p=0,002$ ) y OPA ( $p=0,005$ ) en comparación con varones emparejados por edad (989,7  $\mu$ l/min, 3,4 mmHg). Además presentaban datos para POBF ( $p=0,002$ ) y OPA ( $p=0,0006$ ) estadísticamente superiores al flujo coroideo en las mujeres postmenopáusicas (994,2 $\mu$ l/min, 2,7mmHg). De modo que

parece que la mayor concentración de receptores para los estrógenos en la coroides de la mujer joven y la presencia de estrógenos más potentes que la estrona, el predominante en la menopausia, en concreto el estradiol y el estriol, aumentarían el POBF en la etapa fértil de la mujer<sup>118</sup>. Sin embargo, a pesar de estos hallazgos, hoy por hoy no existe una clara evidencia ni certeza de cuáles son los efectos del estrógeno en la retina-coroides.

A su vez, como hemos comentado previamente, existen datos contradictorios en cuanto a la relación entre flujo y grosor coroideo, así parece ser que el flujo es superior en las mujeres y por ende lo lógico sería pensar que el grosor coroideo debería ser superior, pero en cambio resulta ser inferior en mujeres sanas<sup>113</sup>. Se realizó un estudio comparando el grosor coroideo entre estudiantes daneses sanos, y se obtuvo como resultado que el espesor coroideo era del 18% (62µm) más grueso en los hombres que en las mujeres, tras ajustar por edad y longitud axial ( $p = 0,0039$ )<sup>113</sup>. Los autores reseñan que esta observación podría explicar, por ejemplo, la diferencia en la prevalencia de determinadas enfermedades oftalmológicas como la coriorretinopatía central serosa.

Nosotros hemos observado, que en el grupo de sujetos sanos, el grosor coroideo fue superior en el grupo de varones, siendo esta diferencia estadística a nivel macular, excepto a 500 µm nasales,

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

coincidiendo con los hallazgos de autores como Li et al<sup>113</sup>. En cambio en los pacientes con Retinosis Pigmentaria, el grosor coroideo fue superior en las mujeres respecto a los hombres, siendo estas diferencias estadísticas en los tres puntos de medición macular (tabla 15 y 16, gráfico 14, 15, 16 y 17). Estos datos no han sido observados en ninguno de los dos artículos publicados sobre el grosor coroideo y Retinosis Pigmentaria.

Estos datos nos condujeron a analizar si también existían diferencias entre varones y mujeres en la exploración anatomofuncional (tabla 22, anexo 11), y el resultado fue que el grupo de las mujeres presentaba mejores datos anatomofuncionales que el grupo de los varones, aunque dichas diferencias no eran estadísticas, excepto para la longitud IS/OS (tabla 22, anexo 11), de modo que respecto a la agudeza visual, al índice de baja visión y a los grados conservados en la campimetría y a la autofluorescencia preservada, sólo podemos decir que las mujeres presentan una tendencia a tener mejores resultados frente a los varones.

Si suponemos que un menor grosor coroideo supone un menor flujo vascular, debería corresponder un empeoramiento funcional parejo al adelgazamiento coroideo, hecho que hemos observado en nuestro trabajo.

## 6. Desarrollo argumental

---

Por otra parte, en la Retinosis Pigmentaria se ha documentado que existe un peor flujo vascular coroideo<sup>73, 76, 77</sup> y por ello debería observarse un adelgazamiento coroideo, hecho corroborado en nuestro trabajo y como hemos presentado anteriormente en los resultados y hemos discutido previamente.

A su vez, si asumimos lo previo, ello nos induce a pensar que en las mujeres afectas con Retinosis Pigmentaria al presentar un mayor grosor coroideo, deberían presentar mejores resultados anatomofuncionales, y este hecho a pesar de no ser estadístico es el que observamos también en nuestro trabajo.

Sin embargo, debemos anotar que a pesar de que entre los varones ( $45,35 \pm 7,91$  años) y mujeres ( $45,36 \pm 10,03$  años) del grupo control no existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad, ni tampoco entre los varones ( $49,21 \pm 9,91$  años) y las mujeres ( $44,07 \pm 12,32$  años) afectas de Retinosis Pigmentaria; sí que existe una diferencia media de 5 años entre los varones y mujeres del grupo de Retinosis Pigmentaria (tabla 14, gráfico 13). Partiendo de que el grosor coroideo disminuye con la edad<sup>120</sup>, estos 5 años de diferencia podrían ser la causa del menor grosor coroideo de los varones enfermos frente a las mujeres enfermas.

No obstante, la tasa de reducción del grosor coroideo con la edad es de  $15,6 \mu\text{m}$  de pérdida por cada década de vida<sup>120</sup>, por lo

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

que podemos esperar que a una diferencia de 5 años, le correspondería una reducción de 7,3  $\mu\text{m}$  de media, y las diferencias entre hombres y mujeres con Retinosis Pigmentaria a nivel macular superan las 30 $\mu\text{m}$ , de modo que ello nos lleva a pensar que dicha diferencia no se debe exclusivamente a la edad y que el género podría jugar un papel que todavía desconocemos en la coroides de los paciente con Retinosis Pigmentaria.

Por último, así como hemos visto que las mujeres están menos afectadas por la Retinosis Pigmentaria que los varones y a su vez presentan coroides más engrosadas, sería interesante valorar en un futuro tratamientos que protegieran y que incluso vasodilasen la coroides, tal como apunta Tanito et al<sup>77</sup>.

El sildenafil<sup>111</sup> es un vasodilatador coroideo, por lo que podría ser utilizado en el tratamiento del adelgazamiento progresivo coroideo, valorando siempre en este caso, el posible riesgo de neuritis óptica isquémica anterior no arterítica.

Otra nueva línea terapéutica sería el uso de tratamientos estrogénicos no hormonales que protegieran la coroides y que tuviesen a su vez efectos neuroprotectores<sup>121</sup>. Apoyando esta hipótesis se ha descrito el poder citoprotector del MITO-4565, un nuevo derivado estrogénico no hormonal intravítreo se ha estudiado en un modelo murino de Retinosis Pigmentaria. Estos autores observaron que el

## 6. Desarrollo argumental

---

grosor de la neuroretina era superior en los ojos tratados frente a los no tratados y especulan que el papel citoprotector de este derivado estrogénico se debe a que preserva la membrana mitocondrial del estrés oxidativo<sup>122</sup>, pero no comentan nada sobre el posible rol de este fármaco en la coroides.

De modo que en un futuro podrían abrirse nuevas líneas terapéuticas ligadas a tratamientos *coroidoprotectores* en la Retinosis Pigmentaria, patología que actualmente carece de un tratamiento efectivo.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---

A la derecha: ***Retinografía de paciente con Retinosis Pigmentaria.*** Se observan espículas óseas en periferia media con respeto macular, afilamiento vascular, palidez cérea y atrofia del EPR en periferia media que permite la visualización de los vasos coroideos. A nivel macular se aprecia una atrofia anular del EPR.



**7.CONCLUSIONES**

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

## 7. CONCLUSIONES

### 1. Conclusiones principales

1. Cirrus HD-OCT ® puede determinar cuantitativamente el grosor coroideo en pacientes con Retinosis Pigmentaria.
2. Cirrus HD-OCT ® puede determinar cuantitativamente el grosor coroideo en sujetos sanos.

### 2. Conclusiones secundarias

1. El grosor coroideo se encuentra disminuido en los pacientes con Retinosis Pigmentaria, ya que las diferencias halladas tras comparar el espesor coroideo entre los sujetos sanos y los enfermos, emparejados por edad y género, fueron significativas.
2. Existe un correlato funcional entre el grosor coroideo y las pruebas anatomofuncionales en nuestra muestra de pacientes con Retinosis Pigmentaria tras analizar la correlación entre el grosor coroideo y los resultados de la exploración anatomofuncional:
  - a. A mayor espesor coroideo existe un mejor resultado en la exploración del campo visual.

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

- b. A mayor espesor coroideo la autofluorescencia se encuentra más preservada.
- c. A mayor espesor coroideo, mayor es la longitud de la línea de segmentos externos e internos de los fotorreceptores.
- d. A mayor grosor coroideo, los pacientes presentan mejores agudezas visuales.

### **3. Otras conclusiones**

- 1. El grosor coroideo macular es inferior en los varones enfermos frente a las mujeres enfermas de Retinosis Pigmentaria.
- 2. El grosor coroideo macular es superior en varones sanos frente a mujeres sanas (excepto a 500  $\mu\text{m}$  nasales).
- 3. Existe un adelgazamiento coroideo con el envejecimiento, tanto en los sujetos sanos como en sujetos enfermos.
- 4. Existe una correlación estadística positiva entre las diferentes pruebas anatomofuncionales entre sí: la campimetría, los hallazgos de la autofluorescencia, la longitud de la línea de segmentos externos e internos de los fotorreceptores, la autofluorescencia y la agudeza visual.



## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---

A la derecha: ***Autofluorescencia de paciente con Retinosis Pigmentaria.*** Se observa hipoautofluorescencia periférica, con conservación de la autofluorescencia macular sin presencia de anillo hiperautofluorescente foveal.



# 8. BIBLIOGRAFÍA

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Birch DG, Anderson JL, Fish GE. Yearly rates of rod and cone functional loss in retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy. *Ophthalmology*. 1999; 106: 258-268.
2. Geller AM, Sieving PA. Assessment of foveal cone photoreceptors in Stargardt's macular dystrophy using a small dot detection task. *Vision Res*. 1993; 33: 1509-1524.
3. Boughman JA, Vernon M, Shaver KA. Usher syndrome: definition and estimate of prevalence from two high risk populations. *J Chronic Dis*. 1983; 36: 595-603.
4. Macrae WG. Retinitis pigmentosa in Ontario: a survey. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1982; 18: 175-185.
5. Haim M. Epidemiology of retinitis pigmentosa in Denmark. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 2002; 233: 1-34.
6. Tieder M, Levy M, Gubler MC, Gagnadoux MF, Broyer M. Renal abnormalities in the Bardet-Biedl syndrome. *Int J Pediatr Nephrol*. 1982; 3: 199-203.
7. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flintner FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet* 1999; 36: 437-446.
8. Grant CA, Berson EL. Treatable forms of retinitis pigmentosa associated with systemic neurological disorders. *Int Ophthalmol Clin*. 2001; 41: 103-110.

9. Pelli DG, Robson JG, Wilkins AJ. The design of a new letter chart for measuring contrast sensitivity. *Clin Vis Sci*. 1988; 2: 187-199.
10. Lindberg CR, Fishman GA, Anderson RJ, Vasquez V. Contrast sensitivity in retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 1981; 65: 855-858.
11. Berson EL, Rosner B, Simonoff E. Risk factors for genetic typing and detection in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 1980; 89: 763-775.
12. Heckenlively J. The frequency of posterior subcapsular cataract in the hereditary retinal degenerations. *Am J Ophthalmol*. 1982; 93: 733-738.
13. Li ZY, Possin DE, Milam AH. Histopathology of bone spicule pigmentation in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 1995; 102: 805-816.
14. Pruett RC. Retinitis pigmentosa: clinical observations and correlations. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1983; 81: 693-735.
15. Grover S, Fishman GA, Brown J Jr. Frequency of optic disc or parapapillary nerve fiber layer drusen in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 1997; 104: 295-8.
16. Gold DH, Lewis RA. *Oftalmología de bolsillo*, American Medical Association. Madrid. Marban; 2006: 911. España.
17. Karpe G. Basis of clinical electroretinography. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1945; 24: 84.

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

18. Berson EL, Gouras P, M Hoff. Temporal aspects of the electroretinogram. *Arch Ophthalmol*. 1969; 81: 207-214.
19. Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Rosner B, Berson EL. The relationship between visual field size and electroretinogram amplitude in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996; 37: 1693-1698.
20. Clowes DD. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 1993; 111: 761-772.
21. Berson EL. Retinitis pigmentosa: the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993; 34: 1659-1676.
22. Andreasson SO, Sandberg MA, Berson EL. Narrow-band filtering for monitoring low-amplitude cone electroretinograms in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 1988; 105: 500-503.
23. Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man I. The photopic luminance response. *Vision Research* 1992; 32; 433-446.
24. Kretschmann U, Bock M, Gockeln R, Zrenner E. Clinical applications of multifocal electroretinography. *Doc Ophthalmol*. 2000; 100: 99-113.
25. Hood DC, Odel JG, Chen CS, Winn BJ. The multifocal electroretinogram. *J Neuroophthalmol* 2003; 23: 225-235.

26. Seeliger MW, Kretschmann UH, Apfelstedt-Sylla E, Zrenner E. Implicit time topography of multifocal electroretinograms. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998; 39: 718-723.
27. Von Rückmann A, Fitzke FW, Bird AC. Distribution of fundus autofluorescence with scanning laser ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol.* 1995; 79: 407-12.
28. Lorenz B, Wabbers B, Wegscheider E, Hamel CP, Drexler W, Preising MN. Lack of fundus autofluorescence to 488 nanometers from childhood on in patients with early-onset severe retinal dystrophy associated with mutations in RPE65. *Ophthalmology.* 2004; 111: 1585-94.
29. Robson AG, Saihan Z, Jenkins SA, Fitzke FW, Bird AC, Webster AR, Holder GE. Functional characterization and serial imaging of abnormal fundus autofluorescence in patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 472-479.
30. Murakami T, Akimoto M, Ooto S, Suzuki T, Ikeda H, Kawagoe N, Takahashi M, Yoshimura N. Association between abnormal autofluorescence and photoreceptor disorganization in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145: 687-694.
31. Robson AG, Michaelides M, Saihan Z, Bird AC, Webster AR, Moore AT, Fitzke FW, Holder GE. Functional characteristic of patients with retinal dystrophy that manifest abnormal

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

- parafoveal annuli of high density fundus autofluorescence; a review and update. *Doc Ophthalmol.* 2008; 116: 79-89.
32. Hood DC, Lazow MA, Locke KG, Greenstein VC, Birch DG. The transition zone between healthy and diseased retina in patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52: 101-8.
33. Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina.* 2011; 31: 1609-19.
34. Sandberg MA, Brockhurst RJ, Gaudio AR, Berson EL. Visual acuity is related to parafoveal retinal thickness in patients with retinitis pigmentosa and macular cysts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49: 4568-72.
35. Lupo S, Grenga PL, Vingolo EM. Fourier-domain optical coherence tomography and microperimetry findings in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 2011; 151: 106-11.
36. Sandberg MA, Brockhurst RJ, Gaudio AR, Berson EL. The association between visual acuity and central retinal thickness in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46: 3349-54.
37. Lima LH, Cella W, Greenstein VC, Wang NK, Busuioc M, Smith RT, Yannuzzi LA, Tsang SH. Structural assessment of hyperautofluorescent ring in patients with retinitis pigmentosa. *Retina.* 2009; 29: 1025-31.

38. Kanski JJ. *Oftalmología clínica*. Madrid. Elsevier; 2007: 503-505.
39. Palczewski K, Van Hooser JP, Garwin GG, Chen J, Liou GI, Saari JC. Kinetics of visual pigment regeneration in excised mouse eyes and in mice with a targeted disruption of the gene encoding interphotoreceptor retinoid-binding protein or arrestin. *Biochemistry*. 1999; 38: 12012-9.
40. Rivolta C, Berson EL, Dryja TP. Paternal uniparental heterodisomy with partial isodisomy of chromosome 1 in a patient with retinitis pigmentosa without hearing loss and a missense mutation in the Usher syndrome type II gene USH2A. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120: 1566-1571.
41. Moiseyev G, Chen Y, Takahashi Y, Wu BX, Ma JX. RPE65 is the isomerohydrolase in the retinoid visual cycle. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 112: 12413-12418.
42. Buch H, Vinding T, La Cour M, Appleyard M, Jensen GB, Nielsen NV.. Prevalence and causes of visual impairment and blindness among 9980 Scandinavian adults: the Copenhagen City Eye Study. *Ophthalmology*. 2004; 111: 53-61.
43. Thompson DA, McHenry CL, Li Y, Richards JE, Othman MI, Schwinger E, Vollrath D, Jacobson SG, Gal A. Retinal dystrophy due to paternal isodisomy for chromosome 1 or chromosome 2, with homoallelism for mutations in RPE65 or MERTK, respectively. *Am J Hum Genet*. 2002; 70: 224- 229.

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

44. Moraes CT, DiMauro S, Zeviani M, Lombes A, Shanske S, Miranda AF, Nakase H, Bonilla E, Werneck LC, Servidei S, et al. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *N Engl J Med.* 1989; 320: 1293-9.
45. Nishiguchi KM, Friedman JS, Sandberg MA, Swaroop A, Berson EL, Dryja TP. Recessive NRL mutations in patients with clumped pigmentary retinal degeneration and relative preservation of blue cone function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 17819-17824.
46. Redmond TM, Yu S, Lee E, Bok D, Hamasaki D, Chen N, Goletz P, Ma JX, Crouch RK, Pfeifer K. RPE65 is necessary for production of 11-cis-vitamin A in the retinal visual cycle. *Nat Genet.* 1998; 20: 344-51.
47. Dryja TP, Rucinski DE, Chen SH, Berson EL. Frequency of mutations in the gene encoding the alpha subunit of rod cGMP-phosphodiesterase in autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40: 1859-1865.
48. Berson EL, Sandberg MA, Rosner B, Birch DG, Hanson AH. Natural course of retinitis pigmentosa over a three-year interval. *Am J Ophthalmol.* 1985; 99: 240-251.
49. Rosenfeld PJ, Cowley GS, McGee TL, Sandberg MA, Berson EL, Dryja TP. A null mutation in the rhodopsin gene causes rod

- photoreceptor dysfunction and autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Nat Genet.* 1992; 1: 209-213.
50. Burstedt MS, Sandgren O, Holmgren G, Forsman-Semb K. Bothnia dystrophy caused by mutations in the cellular retinal dehyde-binding protein gene (RLBP1) on chromosome 15q26. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40:995-1000.
51. Nakazawa M, Wada Y, Tamai M. Arrestin gene mutations in autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116: 498-501.
52. Hagstrom SA, North MA, Nishina PL, Berson EL, Dryja TP. Recessive mutations in the gene encoding the tubby-like protein TULP1 in patients with retinitis pigmentosa. *Nat Genet.* 1998; 18: 174-176.
53. Ouyang XM, Hejtmancik JF, Jacobson SG, Li AR, Du LL, Angeli S, Kaiser M, Balkany T, Liu XZ. Mutational spectrum in Usher syndrome type II. *Clin Genet.* 2004; 65: 288-293.
54. Katsanis N. The oligogenic properties of Bardet-Biedl syndrome. *Hum Mol Genet.* 2004; 13: spec no 1, R65-R71.
55. Ouyang XM, Yan D, Du LL, Hejtmancik JF, Jacobson SG, Nance WE, Li AR, Angeli S, Kaiser M, Newton V, Brown SD, Balkany T, Liu XZ. Characterization of Usher syndrome type I gene mutations in an Usher syndrome patient population. *Hum Genet.* 2005; 116: 292-299.

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

56. Aller E, Jaijo T, Oltra S, Alió J, Galán F, Nájera C, Beneyto M, Millán JM. Mutation screening of USH3 gene (clarin-1) in Spanish patients with Usher syndrome: low prevalence and phenotypic variability. *Clin Genet.* 2004; 66: 525-529.
57. Dryja TP, McEvoy JA, McGee TL, Berson EL. Novel rhodopsin mutations Gly114Val and Gln184Pro in dominant retinitis pigmentosa, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41: 3124-3127.
58. Bunge S, Wedemann H, David D, Terwilliger DJ, van den Born LI, Aulehla-Scholz C, Samanns C, Horn M, Ott J, Schwinger E. Molecular analysis and genetic mapping of the rhodopsin gene in families with autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Genomics.* 1993; 17: 230-233.
59. Sohocki MM, Daiger SP, Bowne SJ, Rodriguez JA, Northrup H, Heckenlively JR, Birch DG, Mintz-Hittner H, Ruiz RS, Lewis RA, Saperstein DA, Sullivan LS. Prevalence of mutations causing retinitis pigmentosa and other inherited retinopathies. *Hum Mutat.* 2001; 17: 42-51.
60. De Angelis MM, Grimsby JL, Sandberg MA, Berson EL, Dryja TP. Novel mutations in the NRL gene and associated clinical findings in patients with dominant retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120: 369-375.

61. Rivolta C, Peck NE, Fulton AB, Fishman GA, Berson EL, Dryja TP. Novel frameshift mutations in CRX associated with Leber congenital amaurosis. *Hum Mutat* 2001; 18: 550-551.
62. Salom D, Diaz-Llopis M, García-Delpech S, Udaondo P, Sancho-Tello M, Romero FJ. Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49: 3499-502.
63. Cioffi GA, Granstam E, Alm A. Ocular circulation. In Kaufman PL, Alm A. *Adler's physiology of the eye*. St Louis. Mosby; 2003: 747-784.
64. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2010; 150: 325-329.
65. Shen J, Yang X, Dong A, Petters RM, Peng YW, Wong F, Campochiaro PA. Oxidative damage is a potential cause of cone cell death in retinitis pigmentosa. *J Cell Physiol*. 2005; 203: 457-64.
66. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008; 146: 496-500.
67. Spaide RF. Age-related choroidal atrophy. *Am J Ophthalmol*. 2009; 147: 801-10.

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

68. Chung SE, Kang SW, Lee JH, Kim YT. Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2011; 118: 840-5.
69. Schimdt KG. Reduced ocular pulse amplitude in low tension glaucoma is independent of vasospasm. *Eye*. 1997; 11: 485-8.
70. Jonas JB, Gründler A. Optic disc morphology in “age-related atrophic glaucoma”. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1996; 234: 744-9.
71. Hayreh SS. Blood supply of the optic nerve head and its role in optic atrophy, glaucoma, and oedema of the optic disc. *Br J Ophthalmol*. 1969; 53: 721-48.
72. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2009; 29: 1469-1473.
73. Grunwald JE, Maguire AM, Dupont J. Retinal hemodynamics in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. 1996; 122: 502-8.
74. Flannery JG, Farber DB, Bird AC, Bok D. Degenerative changes in a retina affected with autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989; 30: 191-211.
75. Henkind P, Gartner S. The relationship between retinal pigment epithelium and the choriocapillaris. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1983; 103: 444-7.

76. Langham ME, Kramer T. Decreased choroidal flow associated with retinitis pigmentosa Eye. 1990; 4: 374-81.
77. Schmidt KG, Pillunat LE, Kohler K, Flammer J. Ocular pulse amplitude is reduced in patients with advanced retinitis pigmentosa. Br J Ophthalmol. 2001; 85: 678-82.
78. Falsini B, Anselmi GM, Marangoni D, D'Esposito F, Fadda A, Di Renzo A, Campos EC, Riva CE. Subfoveal choroidal blood flow and central retinal function in retinitis pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52: 1064-9.
79. Tanito M, Kaidzu S, Anderson RE. Delayed loss of cone and remaining rod photoreceptor cells due to impairment of choroidal circulation after acute light exposure in rats. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007; 48: 1864-72
80. Abid A, Ismail M, Mehdi SQ, Khaliq S. Identification of novel mutations in SEMA4A gene associated with retinal degenerative diseases. J Med Genet. 2006; 43: 378- 381.
81. Bader I, Brandau O, Achatz H, Apfelstedt-Sylla E, Hergersberg M, Lorenz B, Wissinger B, Wittwer B, Rudolph G, Meindl A, Meitinger T. X-linked retinitis pigmentosa: RPGR mutations in most families with definite X linkage and clustering of mutations in a short sequence stretch of exon ORF15. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003; 44: 1458-1463.

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

82. Koutalos Y, Nakatani K, Yau KW. The cGMP-phosphodiesterase and its contribution to sensitivity regulation in retinal rods. *J Gen Physiol.* 1995; 106: 891-921.
83. Weng J, Mata NL, Azarian SM, Tzekov RT, Birch DG, Travis GH. Insights into the function of Rim protein in photoreceptors and etiology of Stargardt's disease from the phenotype in abcr knockout mice. *Cell.* 1999; 98: 13-23.
84. Moiseyev G, Chen Y, Takahashi Y, Wu BX, Ma JX. RPE65 is the isomerohydrolase in the retinoid visual cycle. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 112: 12413-12418.
85. Chen P, Hao W, Rife L, Wang XP, Shen D, Chen J, Ogden T, Van Boemel GB, Wu L, Yang M, Fong HK. A photic visual cycle of rhodopsin regeneration is dependent on Rgr. *Nat Genet.* 2001; 28: 256-60.
86. Saishin Y, Ishikawa R, Ugawa S, Guo W, Ueda T, Morimura H, Kohama K, Shimizu H, Tano Y, Shimada S. Retinal fascin: functional nature, subcellular distribution, and chromosomal localization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41: 2087-2095.
87. Adato A, Vreugde S, Joensuu T, Avidan N, Hamalainen R, Belenkiy O, Olender T, Bonne-Tamir B, Ben-Asher E, Espinos C, Millán JM, Lehesjoki AE, Flannery JG, Avraham KB, Pietrokovski S, Sankila EM, Beckmann JS, Lancet D. USH3A transcripts encode clarin-1, a four- transmembrane-

- domain protein with a possible role in sensory synapses. *Eur J Hum Genet.* 2002; 10:339-350.
88. Wang A, Forman-Kay J, Luo Y, Luo M, Chow YH, Plumb J, Friesen JD, Tsui LC, Heng HH, Woolford JL Jr, Hu J. Identification and characterization of human genes encoding Hprp3p and Hprp4p, interacting components of the spliceosome. *Hum Mol Genet.* 1997; 6: 2117-2126.
89. Maita H, Kitaura H, Keen TJ, Inglehearn CF, Ariga H, Iguchi-Ariga SM. PAP-1, the mutated gene underlying the RP9 form of dominant retinitis pigmentosa, is a splicing factor. *Exp Cell Res.* 2004; 300: 283-296.
90. Fath MA, Mullins RF, Searby C, Nishimura DY, Wei J, Rahmouni K, Davis RE, Tayeh MK, Andrews M, Yang B, Sigmund CD, Stone EM, Sheffield VC. *Mkks*-null mice have a phenotype resembling Bardet-Biedl syndrome. *Hum Mol Genet.* 2005; 14: 1109-1118.
91. Nishimura DY, Fath M, Mullins RF, Searby C, Andrews M, Davis R, Andorf JL, Mykytyn K, Swiderski RE, Yang B, Carmi R, Stone EM, Sheffield VC. *Bbs2*-null mice have neurosensory deficits, a defect in social dominance, and retinopathy associated with mislocalization of rhodopsin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 16588- 16593.
92. Delbeke J, Pins D, Michaux G, Wanet-Defalque MC, Parrini S, Veraart C. Electrical stimulation of anterior visual pathways

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

- in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42: 291-7.
93. Chen SC, Suaning GJ, Morley JW, Lovell NH. Simulating prosthetic vision: I. Visual models of phosphenes. *Vision Res.* 2009; 49: 1493-506.
94. Fujikado T, Morimoto T, Kanda H, Kusaka S, Nakauchi K, Ozawa M, Matsushita K, Sakaguchi H, Ikuno Y, Kamei M, Tano Y. Evaluation of phosphenes elicited by extraocular stimulation in normals and by suprachoroidal-transretinal stimulation in patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007; 245: 1411-9.
95. Murakami T, Akimoto M, Ooto S, Suzuki T, Ikeda H, Kawagoe N, Takahashi M, Yoshimura N. Association between abnormal autofluorescence and photoreceptor disorganization in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145: 687-94.
96. Mitamura Y, Mitamura-Aizawa S, Nagasawa T, Katome T, Eguchi H, Naito T. Diagnostic imaging in patients with retinitis pigmentosa. *J Med Invest.* 2012; 59: 1-11.
97. Wakabayashi T, Sawa M, Gomi F, Tsujikawa M. Correlation of fundus autofluorescence with photoreceptor morphology and functional changes in eyes with retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88: 177-83.

98. Popović P, Jarc-Vidmar M, Hawlina M. Abnormal fundus autofluorescence in relation to retinal function in patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005; 243: 1018-27.
99. Hagiwara A, Yamamoto S, Ogata K, Sugawara T, Hiramatsu A, Shibata M, Mitamura Y. Macular abnormalities in patients with retinitis pigmentosa: prevalence on OCT examination and outcomes of vitreoretinal surgery. *Acta Ophthalmol.* 2011; 89: 122-5.
100. Hirakawa H, Iijima H, Gohdo T, Tsukahara S. Optical coherence tomography of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 1999; 128:185-91.
101. Hajali M, Fishman GA, Anerson RJ. The prevalence of cystoid macular oedema in retinitis pigmentosa patients determined by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2008; 92: 1065-8.
102. Grigoropoulos VG, Emfietzoglou J, Nikolaidis P, Chatzistefanou K, Vergados J, Theodossiadis GP, Theodossiadis PG. Optical coherence tomography findings in patients with retinitis pigmentosa and low visual acuity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2010; 41: 35-9.
103. Aizawa S, Mitamura Y, Baba T, Hagiwara A, Ogata K, Yamamoto S. Correlation between visual function and photoreceptor

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

- inner/outer segment junction in patients with retinitis pigmentosa. *Eye*. 2009; 23: 304-8.
104. Ayton LN, Guymer RH, Luu CD. Choroidal thickness profiles in retinitis pigmentosa. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012 Sep 7. [Epub ahead of print]
105. Dhoot DS, Huo S, Yuan A, Xu D, Srivistava S, Ehlers JP, Traboulsi E, Kaiser PK. Evaluation of choroidal thickness in retinitis pigmentosa using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2012 Oct 23. [Epub ahead of print]
106. Yeoh J, Rahman W, Chen F, Hooper C, Patel P, Tufail A, Webster AR, Moore AT, Dacruz L. Choroidal imaging in inherited retinal disease using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 1719-28.
107. Goureau O, Hicks D, Courtois Y. Human retinal pigmented epithelial cells produce nitric oxide in response to cytokines. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994; 198:120-6.
108. Haefliger IO, Flammer J, Lüscher TF. Heterogeneity of endothelium-dependent regulation in ophthalmic and ciliary arteries. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993; 34: 1722-30.
109. Sogawa K, Nagaoka T, Takahashi A, Tanano I, Tani T, Ishibazawa A, Yoshida A. Relationship between choroidal

- thickness and choroidal circulation in healthy young subjects. *Am J Ophthalmol.* 2012; 153: 1129-32.
110. Fitzgerald ME, Wildsoet CF, Reiner A. Temporal relationship of choroidal blood flow and thickness changes during recovery from form deprivation myopia in chicks. *Exp Eye Res* 2002; 74: 561-570.
111. Vance SK, Imamura Y, Freund KB. The effects of sildenafil citrate on choroidal thickness as determined by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Retina* 2011; 31: 332-335.
112. Polak K, Polska E, Luksch A, Dorner G, Fuchsjäger-Mayrl G, Findl O, Eichler HG, Wolzt M, Schmetterer L. Choroidal blood flow and arterial blood pressure. *Eye.* 2003; 17: 84-8.
113. Li XQ, Larsen M, Munch IC. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52: 8438-41.
114. Flores-Moreno I, Lugo F, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. The Relationship Between Axial Length and Choroidal Thickness in Eyes With High Myopia. *Am J Ophthalmol.* 2012 Oct 1. [Epub ahead of print]
115. Gupta PD, Johar K Sr, Nagpal K, Vasavada AR. Sex hormone receptors in the human eye. *Surv Ophthalmol.* 2005; 50: 274-84.

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

116. Kobayashi K, Kobayashi H, Ueda M, Honda Y. Expression of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type IV in chick retinal pigment epithelium. *Exp Eye Res.* 1997; 64: 719-26.
117. Wickham LA, Gao J, Toda I, Rocha EM, Ono M, Sullivan DA. Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78: 146-153.
118. Ogueta SB, Schwartz SD, Yamashita CK, Farber DB. Estrogen receptor in the human eye: influence of gender and age on gene expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40: 1906-11.
119. Centofanti M, Bonini S, Manni G, Guinetti-Neuschüler C, Bucci MG, Harris A. Do sex and hormonal status influence choroidal circulation? *Br J Ophthalmol.* 2000; 84: 786-7.
120. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009; 147: 811-5.
121. Dykens JA, Carroll AK, Wiley S, Covey DF, Cai ZY, Zhao L, Wen R. Photoreceptor preservation in the S334ter model of retinitis pigmentosa by a novel estradiol analog. *Biochem Pharmacol.* 2004; 68: 1971-84.
122. Simpkins JW, Wang J, Wang X, Perez E, Prokai L, Dykens JA. Mitochondria play a central role in estrogen-induced

## 8. Bibliografía

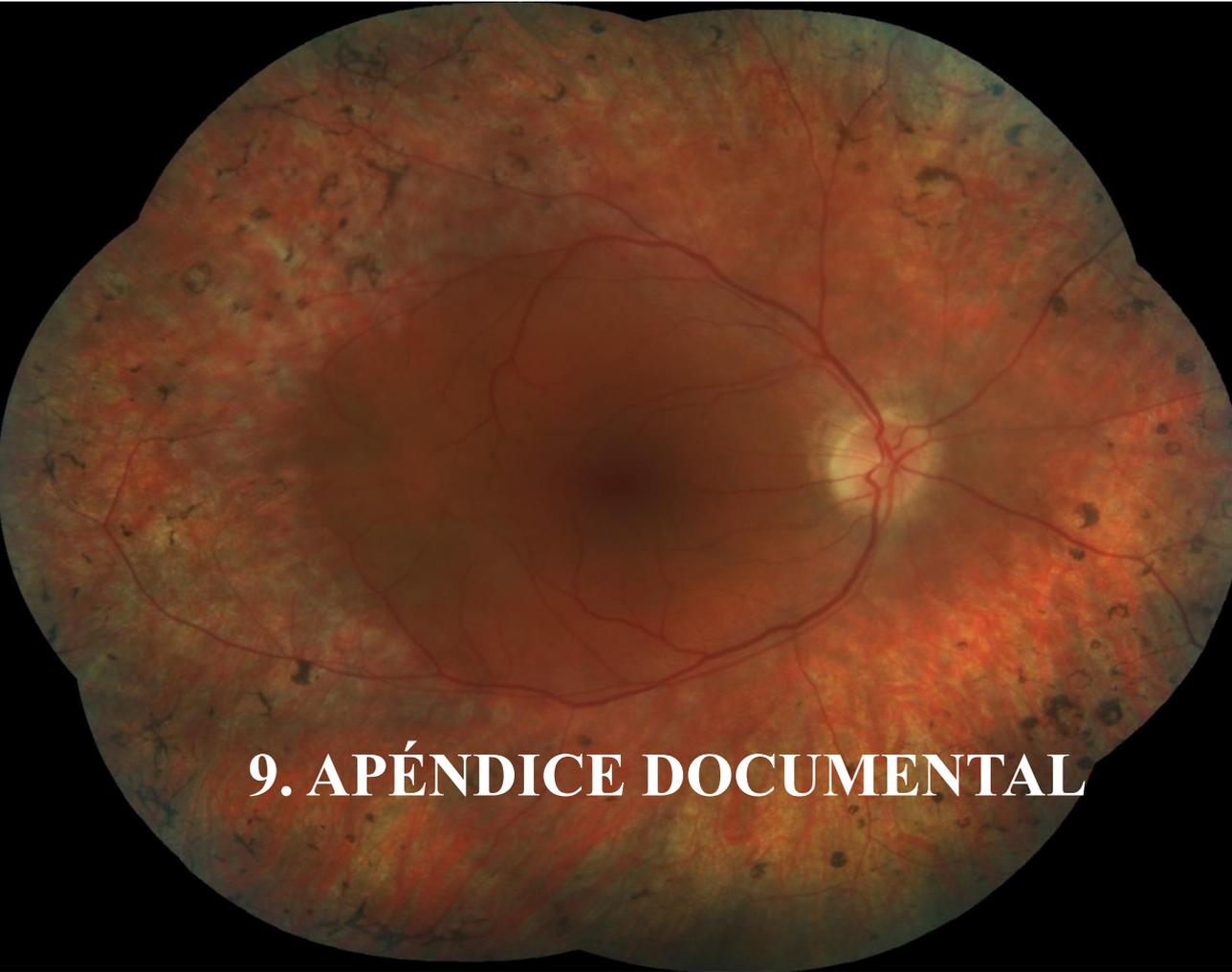
---

neuroprotection. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.*  
2005; 4: 69-83.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---

A la derecha: *Retinografía de paciente con Retinosis Pigmentaria. Se observan espículas óseas y atrofia del EPR en periferia media con respeto macular, la atrofia del EPR permite la visualización de los vasos coroideos. Esta retinografía corresponde a la autofluorescencia de la página de la bibliografía.*



**9. APÉNDICE DOCUMENTAL**

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

**Anexo 1. Consentimiento informado**

Consentimiento Informado para el estudio del: Grosor coroideo en la Retinosis Pigmentaria

Fecha:

D. \_\_\_\_\_  
de \_\_\_\_\_ años de edad, DNI \_\_\_\_\_ y con  
domicilio en \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**DECLARO QUE:**

Se me ha explicado por parte del médico y he entendido que:

1. Se me va a realizar una serie de pruebas no invasivas (tomográfica de coherencia óptica, autofluorescencia, examen en la lámpara de hendidura, toma de agudeza visual y campimetría)
2. El propósito del estudio es estudiar el grosor coroideo en la Retinosis Pigmentaria, sus diferencias respecto a la población sana y su relación con el estado anatomofuncional de la retina.
3. La investigación consiste en determinar el espesor coroideo mediante tomografía de coherencia óptica.
4. El/la Dr./Dra. \_\_\_\_\_ me ha explicado el procedimiento arriba indicado incluyendo la naturaleza y propósito del mismo así como las diferentes alternativas, riesgos, y posibilidades de complicaciones.

## **Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria**

---

5. El servicio de oftalmología guardara confidencialidad de los resultados y las muestras no se utilizaran para otros estudios, en cuyo caso se solicitaría un nuevo consentimiento al paciente.

Doy mi consentimiento para su realización y participación en este estudio.

El paciente

El Investigador

## Anexo 2. Test de normalidad y homocedasticidad para la edad

Utilizamos el test de Kolmogorov-Smirnov ya que se trata de una muestra superior de 50 mediciones. Se considera que la distribución es normal si la p es superior a 0,05, aceptando la hipótesis nula: las muestras siguen una distribución normal.

### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Edad
N		129
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	46,48
	Std. Deviation	10,262
Most Extreme Differences	Absolute	,116
	Positive	,116
	Negative	-,079
Kolmogorov-Smirnov Z		1,317
Asymp. Sig. (2-tailed)		,062

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

### Group Statistics

Patient/control	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Age PATIENT	75	47,29	11,077	1,279
CONTROL	54	45,35	8,989	1,223

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

El test de Levene analiza la homocedasticidad, de manera que si la p es superior a 0,05, asumimos la hipótesis nula y nos indica que no existen diferencias entre las varianzas de las variables. Significa que las varianzas de la variable dependiente entre ambos grupos que se comparan son aproximadamente iguales.

Independent Samples Test										
	Levene's Test		t-test for Equality of Means						95% CI	
	F	Sig.	t	df	Sig.	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper	
Age										
EVA	3,835	,052	1,061	127	,291	1,941	1,831	-1,681	5,564	
EVNA			1,097	125,124	,275	1,941	1,770	-1,561	5,444	

CI: Confidence interval; EVA: Equal variances assumed; EVNA: Equal variances not assumed.

**Anexo 3. Test de Chi-cuadrado para el género**

Mediante el test de Chi-cuadrado se analizó que no existiesen diferencias entre el número de varones y de mujeres en el grupo de pacientes y el grupo de sujetos control.

**Gender \* Patient/control Crosstabulation**

		Patient/control		Total
		CONTROL	PATIENT	
Gender	0	28	28	56
	1	26	47	73
Total		54	75	129

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,694 <sup>a</sup>	1	,101		
Continuity Correction <sup>b</sup>	2,135	1	,144		
Likelihood Ratio	2,693	1	,101		
Fisher's Exact Test				,109	,072
Linear-by-Linear Association	2,673	1	,102		
N of Valid Cases	129				

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

### Anexo 4. Test de normalidad y de homocedasticidad para el grosor coroideo

Utilizamos el test de Kolmogorov-Smirnov por tratarse de una muestra superior a 50 mediciones, y por ello no usamos el test de Shapiro-Wilk. Se considera que la distribución es normal si la p es superior a 0,05 y aceptando la hipótesis nula, que sería cuando la variable sigue una distribución normal.

En el test de Levene se obtuvo una  $p > 0,05$  por lo que no existen diferencias en las varianzas del grosor coroideo entre los casos y los controles.

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		CT 2000 T	CT 1500 T	CT 1000 T	CT 500 T	SF CT	CT 500 N	CT 1000 N	CT 1500 N	CT 2000 N
N		75	75	75	75	75	75	75	75	75
Normal Parameters <sup>ab</sup>	Mean	227,71	228,23	234,33	231,15	229,55	223,28	211,95	192,67	171,95
	Std. Deviation	79,800	73,373	75,801	72,347	72,120	70,937	65,307	59,669	58,981
Most Extreme Differences	Absolute	,065	,089	,062	,085	,113	,107	,057	,078	,076
	Positive	,065	,089	,062	,085	,113	,107	,057	,078	,076
	Negative	-,048	-,037	-,035	-,039	-,054	-,065	-,054	-,044	-,056
Kolmogorov-Smirnov Z		,564	,767	,541	,739	,980	,929	,494	,678	,654
Asymp. Sig. (2-tailed)		,908	,598	,931	,646	,293	,354	,968	,748	,785

Choroidal Thickness: CT. Temporal: T. Nasal: N. Subfoveal: SF.

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		CT.T	CT	CT	CT	SF	CT	CT	CT	CT
		2000	1500	1000	500	CT	500	1000	1500	2000
		T	T	T	T		N	N	N	N
N		54	54	54	54	54	54	54	54	54
Normal	Mean	351,07	345,61	347,61	348,80	352,76	348,74	333,28	317,04	288,04
Parameters <sup>a,b</sup>	Std. Deviation	65,844	63,134	64,451	67,923	71,802	72,836	69,607	71,065	75,570
Most	Absolute	,082	,104	,133	,080	,076	,082	,117	,109	,074
Extreme	Positive	,082	,104	,133	,080	,065	,070	,103	,082	,074
Differences	Negative	-,080	-,061	-,101	-,052	-,076	-,082	-,117	-,109	-,067
Kolmogorov-Smirnov Z		,604	,763	,974	,591	,556	,602	,860	,804	,545
Asymp. Sig. (2-tailed)		,858	,605	,299	,875	,917	,862	,451	,538	,928

Choroidal Thickness: CT. Temporal: T. Nasal: N. Subfoveal: SF.

**Levene Test**

Choroidal Thickness	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
CT 2000 temporal	2,799	1	127	,097
CT1500 temporal	,598	1	127	,441
CT1000 temporal	,495	1	127	,483
CT 500 temporal	,065	1	127	,799
Subfoveal CT	,238	1	127	,626
CT 500 nasal	,413	1	127	,521
CT 1000 nasal	1,120	1	127	,292
CT 1500 nasal	4,043	1	127	,046
CT 2000 nasal	3,633	1	127	,059

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

### Anexo 5. Resultados estadísticos descriptivos para casos y controles

Resultados descriptivos de ambas muestras para el grosor coroidal. La primera tabla corresponde a los pacientes y la segunda tabla a los controles.

**Descriptive Statistics Patients**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
CT 2000 T	75	63	451	227,71	79,800
CT1500 T	75	78	439	228,23	73,373
CT1000 T	75	76	440	234,33	75,801
CT 500 T	75	86	419	231,15	72,347
Subfoveal CT	75	108	436	229,55	72,120
CT 500 N	75	90	416	223,28	70,937
CT 1000 N	75	82	378	211,95	65,307
CT 1500 N	75	84	342	192,67	59,669
CT 2000 N	75	67	300	171,95	58,981
Valid N (listwise)	75				

**Descriptive Statistics Controls**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
CT 2000 T	54	203	534	351,07	65,844
CT1500 T	54	188	515	345,61	63,134
CT1000 T	54	200	526	347,61	64,451
CT 500 T	54	220	553	348,80	67,923
Subfoveal CT	54	204	564	352,76	71,802
CT 500 N	54	199	519	348,74	72,836
CT 1000 N	54	200	494	333,28	69,607
CT 1500 N	54	175	457	317,04	71,065
CT 2000 N	54	111	443	288,04	75,570
Valid N (listwise)	54				

CT. Choroidal Thickness: CT. Temporal: T. Nasal: N. Subfoveal: SF.

**Anexo 6. t-Student para el grosor coroideo**

Existen diferencias estadísticamente significativas para todos los puntos de medición entre casos y controles ( $p < 0,05$ ).

	LeveneTest		t-test for Equality of Means							
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% CI		
								Lower	Upper	
CT 2000 T	EVA	2,799	,097	9,304	127	,000	123,367	13,259	97,129	149,606
	EVNA			9,599	124,583	,000	123,367	12,853	97,930	148,805
CT 1500 T	EVA	,598	,441	9,493	127	,000	117,384	12,365	92,916	141,853
	EVNA			9,728	122,936	,000	117,384	12,066	93,500	141,269
CT 1000 T	EVA	,495	,483	8,904	127	,000	113,278	12,722	88,103	138,453
	EVNA			9,142	123,443	,000	113,278	12,391	88,752	137,804
CT 500 T	EVA	,065	,799	9,346	127	,000	117,650	12,588	92,740	142,560
	EVNA			9,443	118,378	,000	117,650	12,459	92,979	142,321
Subfoveal CT	EVA	,238	,626	9,590	127	,000	123,213	12,848	97,789	148,636
	EVNA			9,597	114,639	,000	123,213	12,838	97,781	148,644
CT 500 N	EVA	,413	,521	9,800	127	,000	125,461	12,803	100,126	150,795
	EVNA			9,757	112,524	,000	125,461	12,858	99,985	150,937
CT 1000 N	EVA	1,120	,292	10,126	127	,000	121,331	11,982	97,622	145,041
	EVNA			10,021	109,863	,000	121,331	12,108	97,337	145,326
CT 1500 N	EVA	4,043	,046	10,776	127	,000	124,370	11,542	101,532	147,209
	EVNA			10,474	101,695	,000	124,370	11,874	100,817	147,923
CT 2000 N	EVA	3,633	,059	9,795	127	,000	116,090	11,852	92,637	139,544
	EVNA			9,412	96,403	,000	116,090	12,334	91,608	140,573

CI: Confidence Interval. EVA: Equal variances assumed. EVNA: Equal variances not assumed

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

---

### Anexo 7. t-Student para el grosor coroideo entre varones y mujeres en el grupo de pacientes

Hubo diferencias estadísticas entre ambos grupos (t-Student) para el grosor macular entre varones y mujeres, siendo estadísticamente superior en las mujeres ( $p < 0,05$ ).

	Gender	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
CT 2000 temporal	Women	28	236,86	94,263	17,814
	Men	47	222,26	70,338	10,260
CT 1500 temporal	Women	28	233,39	85,301	16,120
	Men	47	225,15	66,059	9,636
CT 1000 temporal	Women	28	248,25	89,357	16,887
	Men	47	226,04	66,094	9,641
CT 500 temporal	Women	28	253,29	82,351	15,563
	Men	47	217,96	62,954	9,183
Subfoveal CT	Women	28	253,96	84,258	15,923
	Men	47	215,00	60,175	8,777
CT 500 nasal	Women	28	247,29	87,477	16,532
	Men	47	208,98	55,171	8,047
CT 1000 nasal	Women	28	216,82	76,900	14,533
	Men	47	209,04	58,025	8,464
CT 1500 nasal	Women	28	196,46	71,813	13,571
	Men	47	190,40	51,832	7,560
CT 2000 nasal	Women	28	179,43	67,506	12,757
	Men	47	167,49	53,544	7,810

## 9. Apéndice documental

### Independent Samples Test

		Levene Test		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
CT 2000 temporal	EVA	2,348	,130	,764	73	,447	14,602	19,104	-23,473	52,676
	EVNA			,710	44,978	,481	14,602	20,557	-26,803	56,007
CT 1500 temporal	EVA	1,041	,311	,468	73	,641	8,244	17,609	-26,851	43,339
	EVNA			,439	46,273	,663	8,244	18,781	-29,554	46,042
CT 1000 temporal	EVA	2,337	,131	1,231	73	,222	22,207	18,033	-13,732	58,147
	EVNA			1,142	44,682	,260	22,207	19,445	-16,965	61,380
CT 500 temporal	EVA	1,083	,301	2,092	73	,040	35,328	16,890	1,666	68,990
	EVNA			1,955	45,814	,057	35,328	18,070	-1,049	71,706
Subfoveal CT	EVA	1,647	,203	2,330	73	,023	38,964	16,724	5,634	72,295
	EVNA			2,143	43,542	,038	38,964	18,182	2,309	75,619
CT 500 nasal	EVA	7,458	,008	2,329	73	,023	38,307	16,450	5,522	71,092
	EVNA			2,083	39,994	,044	38,307	18,386	1,147	75,467
CT 1000 nasal	EVA	6,055	,016	,496	73	,621	7,779	15,670	-23,452	39,010
	EVNA			,463	45,360	,646	7,779	16,818	-26,086	41,644
CT 1500 nasal	EVA	5,949	,017	,423	73	,673	6,060	14,324	-22,488	34,608
	EVNA			,390	43,878	,698	6,060	15,535	-25,252	37,372
CT 2000 nasal	EVA	2,447	,122	,846	73	,400	11,939	14,107	-16,177	40,055
	EVNA			,798	47,145	,429	11,939	14,958	-18,151	42,029

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

### Anexo 8. t-Student para el grosor coroideo entre varones y mujeres en el grupo control

Comparación del grosor coroideo en el grupo de sujetos control según el género. No hubo diferencias estadísticas en cuanto al grosor coroideo entre hombres y mujeres sanos ( $p > 0,05$ ) excepto a nivel del umbo y a 1000  $\mu\text{m}$  y 500  $\mu\text{m}$  temporales al umbo, sin embargo sí que existió en el resto de puntos de medición una tendencia a ser mayor el grosor coroideo en varones frente al grosor coroideo en mujeres.

**Group Statistics**

	Gender	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
CT 2000 temporal	Women	28	345,71	77,308	14,610
	Men	26	356,85	51,668	10,133
CT 1500 temporal	Women	28	332,86	69,992	13,227
	Men	26	359,35	52,735	10,342
CT 1000 temporal	Women	28	330,36	66,937	12,650
	Men	26	366,19	57,226	11,223
CT 500 temporal	Women	28	331,71	68,540	12,953
	Men	26	367,19	63,470	12,447
Subfoveal CT	Women	28	330,75	77,031	14,557
	Men	26	376,46	58,263	11,426
CT 500 nasal	Women	28	331,43	78,560	14,847
	Men	26	367,38	62,322	12,222
CT 1000 nasal	Women	28	318,57	76,751	14,505
	Men	26	349,12	58,367	11,447
CT 1500 nasal	Women	28	299,64	75,121	14,197
	Men	26	335,77	62,514	12,260
CT 2000 nasal	Women	28	275,36	74,771	14,130
	Men	26	301,69	75,465	14,800

Choroidal Thickness: CT.

Independent Samples Test

		Levene Test		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
CT 2000 temporal	EVA	4,169	,046	-,617	52	,540	-11,132	18,038	-47,328	25,065
	EVNA			-,626	47,382	,534	-11,132	17,780	-46,893	24,629
CT 1500 temporal	EVA	,277	,601	-1,561	52	,125	-26,489	16,966	-60,534	7,556
	EVNA			-1,578	49,944	,121	-26,489	16,790	-60,215	7,237
CT 1000 temporal	EVA	,038	,846	-2,107	52	,040	-35,835	17,010	-69,969	-1,701
	EVNA			-2,119	51,663	,039	-35,835	16,911	-69,774	-1,896
CT 500 temporal	EVA	,019	,891	-1,969	52	,054	-35,478	18,016	-71,630	,674
	EVNA			-1,975	52,000	,054	-35,478	17,964	-71,526	,570
Subfoveal CT	EVA	,781	,381	-2,445	52	,018	-45,712	18,697	-83,230	-8,193
	EVNA			-2,470	50,015	,017	-45,712	18,506	-82,882	-8,541
CT 500 nasal	EVA	2,474	,122	-1,854	52	,069	-35,956	19,396	-74,877	2,965
	EVNA			-1,870	50,799	,067	-35,956	19,230	-74,566	2,654
CT 1000 nasal	EVA	4,625	,036	-1,636	52	,108	-30,544	18,665	-67,997	6,909
	EVNA			-1,653	50,112	,105	-30,544	18,477	-67,655	6,567
CT 1500 nasal	EVA	3,690	,060	-1,913	52	,061	-36,126	18,887	-74,025	1,773
	EVNA			-1,926	51,409	,060	-36,126	18,758	-73,777	1,524
CT 2000 nasal	EVA	,002	,967	-1,287	52	,204	-26,335	20,455	-67,382	14,711
	EVNA			-1,287	51,629	,204	-26,335	20,462	-67,403	14,733

Choroidal Thickness: CT. EVA: Equal variances assumed; EVNA: equal variances not assumed

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

### Anexo 9. t-Student para el grosor coroideo los varones sanos y enfermos y entre las mujeres sanas y enfermas

Comparación del grosor coroideo entre ambas muestras (pacientes afectados de Retinosis Pigmentaria y controles) según su género. Hubo diferencias estadísticas entre los casos y los controles independientemente del género de los sujetos objetos de la comparación ( $p < 0,05$ ).

#### Group Statistics

Gender	Patient/control	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
Women	CT 2000 temporal	CONTROL	28	345,71	77,308	14,610
		PACIENTE	28	236,86	94,263	17,814
	CT 1500 temporal	CONTROL	28	332,86	69,992	13,227
		PACIENTE	28	233,39	85,301	16,120
	CT 1000 temporal	CONTROL	28	330,36	66,937	12,650
		PACIENTE	28	248,25	89,357	16,887
	CT 500 temporal	CONTROL	28	331,71	68,540	12,953
		PACIENTE	28	253,29	82,351	15,563
	Subfoveal CT	CONTROL	28	330,75	77,031	14,557
		PACIENTE	28	253,96	84,258	15,923
	CT 500 nasal	CONTROL	28	331,43	78,560	14,847
		PACIENTE	28	247,29	87,477	16,532
	CT 1000 nasal	CONTROL	28	318,57	76,751	14,505

## 9. Apéndice documental

		PACIENTE	28	216,82	76,900	14,533
	CT 1500 nasal	CONTROL	28	299,64	75,121	14,197
		PACIENTE	28	196,46	71,813	13,571
	CT 2000 nasal	CONTROL	28	275,36	74,771	14,130
		PACIENTE	28	179,43	67,506	12,757
Men	CT 2000 temporal	CONTROL	26	356,85	51,668	10,133
		PACIENTE	47	222,26	70,338	10,260
	CT 1500 temporal	CONTROL	26	359,35	52,735	10,342
		PACIENTE	47	225,15	66,059	9,636
	CT 1000 temporal	CONTROL	26	366,19	57,226	11,223
		PACIENTE	47	226,04	66,094	9,641
	CT 500 temporal	CONTROL	26	367,19	63,470	12,447
		PACIENTE	47	217,96	62,954	9,183
	Subfoveal CT	CONTROL	26	376,46	58,263	11,426
		PACIENTE	47	215,00	60,175	8,777
	CT 500 nasal	CONTROL	26	367,38	62,322	12,222
		PACIENTE	47	208,98	55,171	8,047
	CT 1000 nasal	CONTROL	26	349,12	58,367	11,447
		PACIENTE	47	209,04	58,025	8,464
	CT 1500 nasal	CONTROL	26	335,77	62,514	12,260
		PACIENTE	47	190,40	51,832	7,560
	CT 2000 nasal	CONTROL	26	301,69	75,465	14,800
		PACIENTE	47	167,49	53,544	7,810

Choroidal Thickness: CT.

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

### Independent Samples Test

Gender		Levene's Test		t-test for Equality of Means							
									95% Confidence Interval of the Difference		
		F	Sig.	t	df	Sig.(2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper	
Women	CT 2000 temporal	EVA	1,005	,321	4,725	54	,000	108,857	23,039	62,667	155,047
		EVNA			4,725	52,008	,000	108,857	23,039	62,627	155,088
	CT 1500 temporal	EVA	1,033	,314	4,770	54	,000	99,464	20,853	57,657	141,271
		EVNA			4,770	52,017	,000	99,464	20,853	57,621	141,308
	CT 1000 temporal	EVA	2,000	,163	3,891	54	,000	82,107	21,100	39,805	124,409
		EVNA			3,891	50,045	,000	82,107	21,100	39,728	124,486
	CT 500 temporal	EVA	,895	,348	3,873	54	,000	78,429	20,248	37,834	119,023
		EVNA			3,873	52,277	,000	78,429	20,248	37,803	119,054
	Subfoveal CT	EVA	,038	,845	3,559	54	,001	76,786	21,575	33,531	120,041
		EVNA			3,559	53,571	,001	76,786	21,575	33,523	120,048
CT 500 nasal	EVA	,085	,772	3,787	54	,000	84,143	22,220	39,595	128,691	
	EVNA			3,787	53,388	,000	84,143	22,220	39,583	128,702	
CT 1000 nasal	EVA	,011	,917	4,956	54	,000	101,750	20,532	60,585	142,915	
	EVNA			4,956	54,000	,000	101,750	20,532	60,585	142,915	
CT 1500 nasal	EVA	,403	,528	5,254	54	,000	103,179	19,640	63,803	142,554	
	EVNA			5,254	53,891	,000	103,179	19,640	63,801	142,556	
CT 2000 nasal	EVA	,322	,573	5,039	54	,000	95,929	19,037	57,761	134,096	
	EVNA			5,039	53,445	,000	95,929	19,037	57,752	134,105	
Men	CT 2000 temporal	EVA	4,497	,037	8,553	71	,000	134,591	15,736	103,213	165,968
		EVNA			9,334	65,259	,000	134,591	14,420	105,794	163,388
	CT 1500 temporal	EVA	1,010	,318	8,899	71	,000	134,197	15,079	104,130	164,265
EVNA				9,494	61,894	,000	134,197	14,135	105,94	162,454	
CT 1000	EVA	,189	,665	9,085	71	,000	140,150	15,426	109,391	170,908	

## 9. Apéndice documental

temporal	EVNA			9,473	58,266	,000	140,150	14,795	110,537	169,763
CT 500	EVA	,003	,957	9,671	71	,000	149,235	15,431	118,466	180,004
temporal	EVNA			9,648	51,351	,000	149,235	15,468	118,186	180,283
Subfoveal	EVA	,017	,895	11,101	71	,000	161,462	14,545	132,460	190,463
CT	EVNA			11,206	53,152	,000	161,462	14,409	132,564	190,359
CT 500	EVA	,625	,432	11,215	71	,000	158,406	14,125	130,242	186,570
nasal	EVNA			10,825	46,613	,000	158,406	14,634	128,960	187,852
CT 1000	EVA	,091	,764	9,856	71	,000	140,073	14,212	111,736	168,410
nasal	EVNA			9,839	51,451	,000	140,073	14,236	111,499	168,647
CT 1500	EVA	,593	,444	10,654	71	,000	145,365	13,645	118,158	172,572
nasal	EVNA			10,092	44,159	,000	145,365	14,404	116,339	174,391
CT 2000	EVA	4,205	,044	8,835	71	,000	134,203	15,191	103,914	164,492
nasal	EVNA			8,020	39,211	,000	134,203	16,734	100,360	168,046

Choroidal Thickness: CT. EVA: Equal variances assumed; EVNA: Equal variances not assumed

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

### Anexo 10. Test post-hoc de Scheffe para el patrón coroido

Tras observarse que existían diferencias entre los puntos de medición, se aplicó el test post-hoc de Scheffe y se observó que las diferencias eran estadísticas sólo para el grosor coroido a 2000 $\mu$ m nasalmente ( $p < 0,001$ ).

Scheffe	2000 temporales	subumbo	500 nasales	1000 nasales	1500 nasales	2000 nasales
2000 temporales		1,000	1,000	,977	,325	,001
1500 temporales	1,000	1,000	1,000	,990	,415	,002
1000 temporales	1,000	1,000	1,000	,947	,230	,000
500 temporales	1,000	1,000	1,000	,966	,281	,001
subumbo	1,000		1,000	,957	,253	,000
500 nasales	1,000	1,000		,995	,491	,003
1000 nasales	,977	,957	,995		,962	,091
1500 nasales	,325	,253	,491	,962		,809
2000 nasales	,001	,000	,003	,091	,809	

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

**Anexo 11. t-Student para el resultado en la exploración anatomofuncional entre varones y mujeres en el grupo de pacientes**

Datos de la exploración anatomofuncional según el género y comparativa mediante test t-Student entre varones y mujeres.

**Group Statistics**

	Gender	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
IS/OS length	Women	28	2042,75	1470,659	277,928
	Men	46	1282,04	1261,071	185,935
Hiperautofluorescent ring horizontal diameter	Women	16	2,75	,806	,201
	Men	30	2,31	,922	,168
Preserved autofluorescent ring horizontal diameter	Women	24	5,02	2,969	,606
	Men	45	4,96	2,246	,335
Visual acuity decimal	Women	26	,53	,290	,057
	Men	32	,48	,273	,048
Low vision index	Women	28	281,11	225,950	42,701
	Men	47	224,17	219,264	31,983
VF preserved degrees	Women	28	2,79	1,524	,288
	Men	47	2,30	1,317	,192

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

Independent Samples Test

		Levene's Test		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig.(2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
IS/OS length	EVA	1,003	,320	2,362	72	,021	760,707	322,030	118,751	1402,662
	EVNA			2,275	50,507	,027	760,707	334,389	89,234	1432,18
HAF ring horizontal diameter	EVA	1,142	,291	1,604	44	,116	,439	,274	-,113	,991
	EVNA			1,673	34,551	,103	,439	,263	-,094	,973
Preserved AF ring horizontal diameter	EVA	4,793	,032	,092	67	,927	,058	,636	-1,212	1,329
	EVNA			,084	37,360	,933	,058	,692	-1,344	1,461
Visual acuity decimal	EVA	,305	,583	,604	56	,549	,045	,074	-,104	,193
	EVNA			,600	52,172	,551	,045	,074	-,105	,194
Low vision index	EVA	,115	,736	1,075	73	,286	56,937	52,940	-48,573	162,447
	EVNA			1,067	55,533	,290	56,937	53,350	-49,956	163,830
VF preserved degrees	EVA	,935	,337	1,462	73	,148	,488	,334	-,177	1,153
	EVNA			1,409	50,511	,165	,488	,346	-,207	1,183

Choroidal Thickness: CT. Hiperautofluorescent: HAF; Autofluorescent : AF; EVA: Equal variances assumed; EVNA: Equal variances not assumed

**Anexo 12. Correlación mediante test de Pearson del resultado de la exploración anatomofuncional y el grosor coroideo macular de los pacientes con Retinosis Pigmentaria**

Tras realizar el test de observó que existían correlaciones estadísticas entre los hallazgos campimétricos, la longitud IS/OS, la agudeza visual y las mediciones de la autofluorescencia y el grosor coroideo macular.

Correlations		CT 500 T	Sub foveal CT	CT 500 N	Age	IS/O S length	HAF ring horizontal diameter	Preserved AF ring horizontal diameter	Visual acuity decimal	Low vision index	VF preserved degrees
CT 500 temporal	Pearson	1	,893**	,837**	,271*	,332**	,190	,409**	,278*	,259*	,327**
	Sig.(2-tailed)		,000	,000	,019	,004	,205	,000	,035	,025	,004
	N	75	75	75	75	74	46	69	58	75	75
Subfoveal CT	Pearson		1,000	,809**	,262*	,305**	,266	,340**	,202	,287*	,233*
	Sig. (2-tailed)			,000	,023	,008	,074	,004	,128	,013	,044
	N		75	75	75	74	46	69	58	75	75
CT 500 nasal	Pearson			1,000	,277*	,342**	,295*	,363**	,282*	,320**	,238*
	Sig. (2-tailed)				,016	,003	,046	,002	,036	,005	,04
	N			75	75	74	46	69	58	75	75
Age	Pearson				1	-,188	-,189	-,162	-,477*	-,416**	-,313**
	Sig. (2-tailed)					,109	,208	,182	,000	,000	,006
	N				75	74	46	69	58	75	75
IS/OS length	Pearson					1	,532**	,536**	,533**	,472**	,453**
	Sig. (2-tailed)						,000	,000	,000	,000	,000
	N					74	46	68	57	74	74

## Grosor Coroideo en la Retinosis Pigmentaria

HAF ring horizontal diameter	Pearson Sig. (2-tailed)					1	,470**	,428*	,448**	,317*
	N					46	46	35	46	46
Preserved AF ring horizontal diameter	Pearson Sig. (2-tailed)						1	,441**	,619**	,603**
	N					69	52	69	69	69
Visual acuity decimal	Pearson Sig. (2-tailed)							1	,575**	,497**
	N							58	58	58
Low vision index	Pearson Sig. (2-tailed)								1	,863**
	N								75	75
VF preserved degrees	Pearson Sig. (2-tailed)									1
	N									75

Choroidal Thickness: CT ;Temporal: T; Nasal: N; Hiperautofluorescent: HAF; Autofluorescent: AF.

