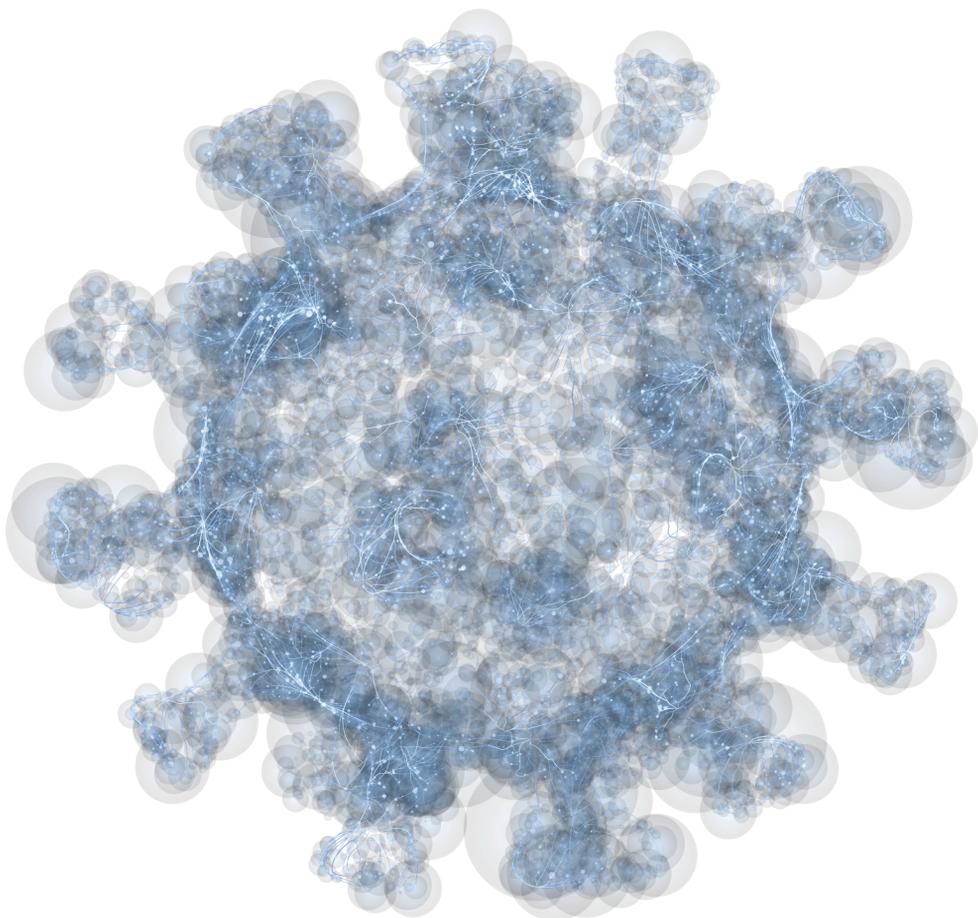


DISTROFIAS DE RETINA EN TIEMPOS DE COVID-19



RETIMUR

DISTROFIAS DE RETINA EN TIEMPOS DE COVID-19

Coordina: Carmen María Gómez Navarro.



ISBN: 978-84-123901-3-1

D.L. MU-811-2021

Usted es libre de:

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

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material

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

Bajo los siguientes términos:

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

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

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

Los textos aquí presentados se reproducen tal como fueron enviados por sus respectivos autores.

Impreso en España / Printed in Spain



Índice

PRESENTACIÓN - EL CONGRESO MÁS DIFÍCIL.	11
CAPÍTULO 1- ASPECTOS PSICOLÓGICOS Y EDUCATIVOS. LA VOZ DE LOS PACIENTES	13
Discapacidad visual: un ejemplo de autosuperación y acceso a la educación y al mundo laboral	15
Re-inventando la intervención social en discapacidad visual	21
El tejido de las entidades organizativas de pacientes e investigación científica: su capacidad como organizaciones parte del proceso en la curación y cuidados de las enfermedades poco frecuentes	31
Estrategias de afrontamiento de personas con baja visión en la etapa de confinamiento por el covid-19	39
CAPÍTULO 2- INVESTIGACIÓN EN Distrofias de retina	53
Diagnóstico genético de pacientes con distrofias de retina hereditarias mediante un panel de genes customizado	55
Mutaciones concomitantes en distrofias hereditarias de la retina: por qué el asesoramiento reproductivo y terapéutico debe abordarse con cautela	63
Factores modificables para el curso de la miopía. Estado actual	71
Ampliación del espectro clínico de las distrofias retinianas producidas por mutaciones del gen prph2	83
Del laboratorio al paciente: la esencia de los ensayos clínicos	94
Ampliación del espectro clínico de las distrofias retinianas producidas por mutaciones del gen prph2	103
El incremento en la intensidad de la iluminación ambiental acelera la neurodegeneración retiniana	113
Miopía en niños y adolescentes según exposición a pantallas de visualización	123
Descenso de ácidos grasos en la retina de un modelo murino de retinosis pigmentaria	135

PRESENTACIÓN

El congreso más difícil.

Sin ninguna duda el congreso que se plasma a continuación en estas páginas ha sido el más difícil tanto en su preparación como en su ejecución. La pandemia provocada por la Covid19 nos ha obligado a realizarlo en modalidad online y contra lo que pudiéramos pensar ha sido realmente complicado.

Cuando en 2018, la asociación Retina Murcia se planteó poner en marcha un congreso de ámbito nacional que concentrase no sólo a afectados y familiares sino también a profesionales, investigadores y estudiantes, relacionados con las distrofias hereditarias de retina, no podíamos imaginarnos que un par de años más tarde la empresa conllevaría el esfuerzo y la complejidad de esta tercera edición.

La pandemia ha puesto a nuestro equipo a prueba y sinceramente pensamos que la hemos superado con nota. Casi 300 inscritos, 5 jornadas de 4 horas cada día, ponentes de toda España y también de Latinoamérica, casi 80 estudiantes, 7 catedráticos, 10 comunicaciones libres y un programa que bajo el tema “La Universidad y las enfermedades de retina” convirtió del 5 al 9 de octubre de este 2020 al Congreso Retina Murcia, como

evento organizado por una asociación de afectados, en el foco de atención del mundo de la retina en castellano.

Y, por ello, queremos dar las gracias a todos. No sólo a aquellos que con su saber nos ilustraron sino también a los que estuvieron día tras día conectados y pendientes de cada una de las mesas propuestas. Y, por supuesto, al equipo dirigido por Carmen Gómez, que posibilitó que el evento se llevase a cabo.

Este libro pretende recoger una muestra de todo lo expuesto en esa intensa semana de charlas, ponencias y coloquios con el fin de ponerlo a disposición de todos los que estén interesados. Y lo hacemos de forma gratuita y con el objetivo de que sirva como material de ayuda para afectados, familiares, estudiantes, profesionales e investigadores.

Concluyo con el deseo de poder encontrarnos en la cuarta edición, con nuevos temas, pero el mismo deseo de compartir con todos el conocimiento y la actualidad sobre las distrofias hereditarias de retina.

David Sánchez González
Presidente de RETIMUR

CAPÍTULO 1

ASPECTOS PSICOLÓGICOS Y EDUCATIVOS.
LA VOZ DE LOS PACIENTES

DISCAPACIDAD VISUAL: UN EJEMPLO DE AUTOSUPERACIÓN Y ACCESO A LA EDUCACIÓN Y AL MUNDO LABORAL

D. Juan Carlos Palazón

Mi nombre es Juan Carlos Palazón, nací en Águilas hace 28 años y soy Educador social. Actualmente trabajo como Técnico de Desarrollo social para ILUNION en Segovia y a continuación os voy a contar como llegué hasta aquí.

Desde muy pequeño siempre he sido una persona muy inquieta y activa, nací en una familia donde mi madre era maestra, y es por ello que mi vida siempre ha estado ligada ala educación. Por otra parte, mi padre era deportista de alto rendimiento y es a causa de esto que mi vida siempre ha estado marcada por el esfuerzo y la disciplina.

Casi todos los días lavarnos la cara forma parte de nuestra rutina habitual, por lo general suele haber un espejo donde nos miramos cada día pensando en que vamos hacer. Hay días donde el espejo suele estar empañado y los rasgos de nuestro rostro se distorsionan, pero no le damos mayor importancia, al fin y al cabo, sabemos cómo es nuestra cara. ¿A qué viene esto Juan Carlos?... te preguntaras... Pues bien, por suerte tengo una discapacidad visual y hace que mi vida sea como ese espejo empañado, lo cual no quiere decir que altere mi rutina para nada.

Mi infancia se podría denominar normal dentro de lo que cabe, siempre y cuando sepamos definir realmente aquello que llamamos normalidad, ya que yo lo entiendo como una

habitualidad situacional, no como un patrón externo establecido. Con seis años empecé a perder visión, mi ritmo de lectura era cada vez más bajo y mi ortografía dejaba mucho que desear. Tras dos años recorriendo hospitales, y clínicas de gente a la que llamaban expertos oftalmológicos, estuve escuchando frases como “lo que le pasa a este niño es que tiene celos de su hermano”, “este niño está bien, solo quiere llamar la atención”, “los ojos están bien, pudiera ser un tumor cerebral” y demás cuentos como estos, un día en Alicante, no se me olvidará en el centro VISIUM, una prueba que duró dos horas, en la cual tenía que estar quieto y no podía ni parpadear para que no se fastidiara. Quien me diría a mí que a partir de ese día mi vida cambiaría y pasaría a tener lo que llaman discapacidad visual, debido a una patología llamada Síndrome de Stargardt.

En resumidas cuentas, el Síndrome de Stargardt es una enfermedad que provoca una degeneración en la mácula, siendo esta una parte de la retina debido a unas cicatrices que la van deteriorando y, por ende, provocan la disminución de mi visión, mi agudeza visual y mi campo visual.

Días después me afiliaron a la ONCE lo que al principio me supuso un gran complejo no os voy a mentir, pero mi inmadurez todavía no era capaz de entender la gran oportunidad que me brindaba la vida, y las capacidades que iba a desarrollar a partir de ahí.

En la etapa escolar, mi enfermedad seguía creciendo con lo que cada vez iba perdiendo más y más visión. Gracias a que llevaba haciendo deporte desde los tres años, esto no me estaba afectando, ya que mis carencias visuales se suplían con una orientación espacial, una sicomotricidad y una capacidad de captación de referencias de las que yo no era consciente. Unas gafas más gruesas de lo normal llamadas gafas lupa, eran lo que ponía de manifiesto mi problema visual y me destacaba del resto. ¿Te destacaba? pues sí, ya que como anteriormente dije, esas gafas rompían la normalidad como yo antes la entendía.

Pasaron los años y terminé mi etapa escolar, mis gafas eran más gruesas y mi rendimiento deportivo más alto, hecho que destacaba porque era en el único ámbito donde me sentía igual al resto de personas. Una vez superada esta etapa tocaba comenzar el instituto con todo lo que suponía, mi cuerpo cambiaba, las chicas

empezaban a gustarme y mi enfermedad pegó un bajón fatídico de visión.

Mientras mi amigos y amigas encontraban sus parejas, empezaban a sacarse el carné de la moto y demás actividades propias de la edad, yo era ese chico que empezaba a tropezarse más, y que ya no miraba a la cara, tenía como la mirada perdida y veía como la gente se giraba cuando me dirigía a ellos como buscando la referencia hacia donde estaba mirando. En lo académico no me podía quejar ya que iba superando o años tras años sin pena ni gloria aprobando todas las asignaturas y pasando de curso gracias a una memoria fotográfica de la cual empecé a ser consciente, y a una serie de pillerías acomodadas a mi discapacidad. Por cierto, las gafas ya eran menos gruesas y más estéticas.

Conforme se acercaba el final de la ESO eran más evidentes los aspectos que hacía ver al resto de persona que tenía una discapacidad, y con ello que los insultos y discriminaciones hacia mi persona se acentuaran. Al principio mi complejo me llevó a esconder con gafas de sol mis ojos y otra serie de triquiñuelas enmascarar mi problema, por otra parte, debido a mi capacidad física consecuencia de toda una vida de deportista, me impulsaron a resolver estos problemas de manera no muy pacífica, pero tampoco voy a negar que no fuera eficaz.

Terminada la ESO empezó el bachiller, suponiendo esto un hecho muy importante en mi vida, ya que la marcaría por completo...

La rama de estudios que había escogido hasta ese momento fue la de ciencias de la Salud, me gustaba todo aquellos de la biología, la química, la física y demás materias relacionadas, sin embargo, en mi camino pareció una profesora, que la denominaremos MP3 haciendo referencias a sus siglas. No voy a negar que no se me olvida su nombre, pero a ella tampoco el mío. Gracias a esta proeza de la docencia, caí en una depresión, ya que directamente y sin tapujos me aseguró que no superaría su asignatura, ya que las personas con discapacidad no aspirábamos a estudiar una carrera, mi situación en clase era interrumpir el ritmo de los demás y que si tenía la posibilidad de vender cupones, que la cogiera porque mis compañeros no botaban a esa opción.

En ese momento fue donde me creí que era menos que los demás, y que por mucho que lo intentara no conseguiría mis objetivos ni propósitos, sino era capaz de superar una asignatura, ¿Qué iba a hacer?

Abandone la asignatura y termine el resto como buenamente pude, pero cogí un rechazo tremendo a los estudios y a todo lo que tuviera que ver con ellos ya que los libros eran cada vez más grandes, y la letra cada vez más pequeña.

Gracias a la ayuda de mi familia, y de algunos profesores que se tomaron la molestia en ayudarme a darme cuenta que la discapacidad no era un problema tome la decisión de cambiar mi línea de estudio a la del bachiller científico-tecnológico, aunque no asistí a clase en todo el año. Por no escuchar más a la gente que me rodeaba, me presenté a suficiencia ya septiembre y logré aprobar el bachiller. Por si no fuera poco, ese año también tuve que abandonar el fútbol, ya que el tamaño del campo y los horarios de entrenamiento nocturnos impedían que pudiera jugar con normalidad. Ambas frustraciones me hicieron centrarme en el atletismo como vía de escape consiguiendo ese año ser campeón de España en mi categoría y subcampeón de España en la categoría absoluta.

Esta experiencia me llevó a darme cuenta que el deporte era mi salvavidas, y que podía desarrollarlo como una persona “normal”. Al año siguiente me fui a Murcia a vivir y desarrollé un proyecto de igualdad a través del deporte para enseñar al resto de personas las posibilidades que tenemos las personas con discapacidad, y la importancia de conocer las características de las mismas.

Sin embargo, mi rechazo a los estudios era máximo, lo que me llevo a abandonar tres carreras y un grado superior. Entre todo esto mi padre falleció lo que supuso una cicatriz más en mi historial, que me ayudó a dar un salto de madurez muy grande. Al principio mi actitud fue de rebeldía, pero todo cambió cuando empecé a entender mi enfermedad, gracias a mi entrenador de fútbol sala de la ONCE Pedro Almela, que supo disminuir mi nivel de estrés, advirtiéndome que a ese ritmo no seguiría jugando, y me cito un día 24 de junio de 2013 a las 8:30 de la mañana, para recogerme sin dar explicaciones. Solo me aviso que llevara ropa de deporte.

A la mañana siguiente me ví en unas pruebas físicas para acceder al curso de Técnico Deportivo y Entrenador de Fútbol Sala donde él era profesor, y tras superarlas le dije que no iba a estudiar, que no era capaz. Tranquilamente él me dijo que a partir de ahora estudiaría de la misma forma que me había visto jugar al fútbol sala, utilizando el oído como sentido de orientación, y mi orientación y memoria como herramienta de estudio. Aquello supuso un shock porque nunca me lo había planteado, y supuso tal reto que me decidí a atreverme.

Haciendo caso a su consejo, deje guardadas mis famosas gafas en el estuche, y desde el primer día seguía las clases prestando atención, sin leer una letra de un folio ni escribiendo, solo quedándome con lo que decían los profesores y haciéndome un mapa mental de lo que escribían en la pizarra. Los exámenes dejaron de ser tipo test o de desarrollo, y se convirtieron en orales.

Durante este proceso no me estaba dando cuenta que estaba sacándole el máximo rendimiento a mi discapacidad, lo que a su vez también supuso un mayor rendimiento en mi práctica deportiva, consiguiendo ser subcampeón del mundo de fútbol sala con la Selección Española de Fútbol Sala adaptado B2B3, terminando el curso con la mejor nota y con ganas de estudiar una carrera.

Un año después y gracias a la serendipia, comencé la carrera de Educación Social, hecho que me llevaría a descubrir mi vocación y encontrarme a mí mismo. La discapacidad ya no sería una excusa, sino una virtud, y aquel espejo empañado del cual os hable al principio no era reflejo de mi visión, sino de la visión de la sociedad hacia la discapacidad, y éramos nosotros los que teníamos que demostrar nuestras capacidades a modo de paño que limpiara el propio espejo.

Una vez entendí esto, me di cuenta de que mis problemas anteriores habían sido fruto de la falta de recursos que tenía para afrontar mi vida y derribar barreras con la discapacidad. Si me encontrara a día de hoy una lámpara mágica y un genio me permitiera concederme un deseo, elegiría volver a nacer con la discapacidad.

Es por todo ello que hoy en día me dedico a trabajar en el ámbito de la discapacidad, empoderando a las personas, y ayudándolas

a encontrar sus capacidades latentes como me pasó a mí. Queda mucho por recorrer, aprender y mejorar, pero por medio de excusas no se cambia nada.

Al fin y al cabo, la respuesta estaba en romper con esa normalidad impuesta de manera externa, y empezar a construir de manera propia. A veces da miedo el acantilado al que nos enfrentamos, pero es en la caída donde notamos esa brisa en la cara que nos ayuda a espabilar y nos enseña a aguantar la caída.

Cada vez que me dicen que soy un ejemplo de algo, y que tengo mucho mérito por algo simplemente sonrió, ya que pone de manifiesto que los miedos también invaden al resto de personas, y que el fracaso se activa en piloto automático, mi respuesta ante estas afirmaciones es que simplemente consigo las cosas intentándolas, nada garantiza que las vaya a conseguir, pero el morbo que supone intentarlo y poder acertar es combustible suficiente para intentarlo. Y como se puede ver, la discapacidad visual a estas alturas del relato ya ha quedado a un segundo plano ya que como siempre debería haber sido, es un simple rasgo de mi identidad como lo puedan ser el que tengo la piel morena, el pelo rizado y sea bajito.

RE-INVENTANDO LA INTERVENCIÓN SOCIAL EN DISCAPACIDAD VISUAL

Dra. Carmen M^a Gómez Navarro.

Trabajadora social en la asociación Retina Murcia. Directora del Congreso
Nacional Retina Murcia

Enfermedades de retina y Discapacidad visual

Las asociaciones de pacientes de personas con distrofias de retina trabajamos por y para las personas con enfermedades y discapacidad visuales.

Las Distrofias Hereditarias de Retina (DHR, a partir de ahora) son un grupo de trastornos caracterizados por una pérdida progresiva de fotorreceptores que conducen a una discapacidad visual. Atendiendo a las características clínicas, y a pesar de ser un grupo heterogéneo, son enfermedades de gran complejidad diagnóstica y de pronóstico clínico, debido a que:

- Son genéticamente heterogéneas
- Son enfermedades degenerativas y en muchas ocasiones progresivas.
 - Los síntomas más comunes son: ceguera nocturna, baja visión, reducción del campo visual, disminución de la agudeza.
 - Son enfermedades raras, que tienen una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes. En concreto, se calcula, que la prevalencia de las DHR es de 1/3000-1/4000.
 - Dificultades en la detención de la enfermedad.
 - Falta de apoyo psicosocial una vez que es diagnosticada la enfermedad ya que se enfrentan a una enfermedad progresiva y degenerativa, que no tiene cura ni tratamiento.
 - Falta de información sobre servicios, derechos y recursos a los que tienen derecho debido a su nueva situación. La pérdida de

visión es una situación discapacitante y que produce dependencia. Muchas personas no tienen valorada la discapacidad por lo que no acceden a servicios, recursos o prestaciones a los que tienen derecho.

Las personas afectadas por DHR se enfrentan a una situación de vulnerabilidad derivada no solamente de la complejidad clínica de la enfermedad, las disfunciones sensoriales que ésta produce (baja visión o ceguera) y la consecuente pérdida de autonomía y dependencia de terceras personas, sino también por las barreras de inclusión dentro de su entorno (tolerancia, discriminación, adaptabilidad de servicios). Es importante, igualmente, tener en cuenta que esta situación no sólo afecta a las personas afectadas, sino también al ritmo de vida personal y social de los familiares.

Además, pacientes y familiares se enfrentan a:

- Situaciones de angustia y ansiedad tras el diagnóstico de la enfermedad con las consecuentes dificultades para asumir la enfermedad y sus consecuencias.
- Disminución de la participación social y pasividad
- Sensación de inutilidad y pérdida de autoestima, ante una pérdida de autonomía personal para el desarrollo las ABVD e instrumentales
- Sobrecarga de los familiares o entorno social (cuidador/a)

Por todo ello, es necesario poner en marcha programas integrales que favorezcan el ejercicio efectivo del derecho a la salud, a la información, a los servicios sociales y otros sistemas de protección y a la participación en la vida social y pública, de las personas afectadas por DR y sus familiares.

La ley 51/2003, de 2 de diciembre, de igualdad de oportunidades, no discriminación y accesibilidad universal de las personas con discapacidad (conocida por las siglas LIONDAU), es una de las normas sobre discapacidad más importantes de nuestro ordenamiento jurídico, por los derechos que se regulan y porque sirve de referencia para otras normas de igual o menor rango.

Como consecuencia de la situación de emergencia de salud pública ocasionada por la COVID-19 y catalogada por la Organización Mundial de la Salud el pasado 11 de marzo de 2020 como pandemia internacional, ha sido preciso adoptar medidas inmediatas que resultaron eficaces para poder continuar

prestando los servicios con calidad a nuestros usuarios. Ante las limitaciones de encuentros sociales, la recomendación del tele-trabajo, la tele-formación y los congresos online, las asociaciones nos hemos tenido que adaptar, no solo los puestos de trabajo, sino también la metodología de trabajo y la forma de comunicarnos con nuestros usuarios, lo que ha creado nuevas necesidades tecnológicas.

Esto ha puesto de manifiesto la limitación de las personas con baja visión o con ceguera para desempeñar sus actividades diarias con garantías de seguridad e higiene en lo referente a sus interacciones sociales, y de acceso a la información de forma accesible. Como recoge la Sociedad Española de Especialistas en Baja Visión

“las restricciones a la movilidad y al trabajo han afectado a la inmensa mayoría de ciudadanos en España, pero han impactado de una manera especial a las personas que sufren Baja visión. Su condición visual complica ya por si misma sus actividades cotidianas, pero, con el estado de alarma, esta situación se agrava.” (Mayo 2020).

Entre los principales problemas con los que están teniendo que enfrentar durante esta pandemia son:

- Imposibilidad de acudir o ponerse en contacto con el especialista que les trata durante el tiempo de confinamiento, y aplazamiento de citas médicas, en ocasiones en hasta 6 meses para recibir atención o tratamiento. El 35% de los pacientes en tratamiento lo han visto interrumpido debido al estado de alarma

- Un empeoramiento de su condición visual durante el confinamiento, estar encerrado en casa (sin la posibilidad de mirar lejos), ambientes con poca luz o menos estímulos y la ausencia de ejercicios específicos pueden causar un empeoramiento de la visión

- Mayor dificultad para orientarse y encontrar sitios u objetos con los que anteriormente no tenían tantas dificultades: colas ordenadas, reordenación del espacio, distancia de seguridad...

- El tránsito por las calles o cruzar semáforos y vías públicas. Debido a la falta del ‘efecto rebaño’ de viandantes y vehículos cruzar una carretera o calle se hace más difícil por la falta de ruido

y grupos de personas. Incluso a veces no tienen a quien consultar para guiarse.

- Incluso algunos pacientes nos han comentado que han sentido agobio por la frecuencia con que deben localizar los utensilios de higiene en todos los establecimientos, como son los botes de hidrogel, los guantes o las alfombrillas desinfectantes, así como seguir los indicadores de sentido de circulación.

- Además, al no poder hacer uso del tacto pierden el sentido principal para poder acceder a la información en espacios públicos.

El concepto y la definición de enfermedad rara están basados, fundamentalmente, en criterios de prevalencia y gravedad. Una enfermedad es considerada rara cuando afecta a un número limitado de la población total, definido en Europa como menos de 1 por cada 2.000 ciudadanos, en el caso de las enfermedades neurodegenerativas, como explica Marfany (2020) afectan a 1 de cada 3000 personas en todo el mundo. Bajo este baremo, entre el 6 y el 8% de la población mundial estaría afectada por estas enfermedades, es decir más de 3 millones de españoles.

Las enfermedades raras oculares (EROs), además de las necesidades propias de cualquier enfermedad ocular, suman una serie de dificultades y discapacidad importantes, tales como desconocimiento de su enfermedad por parte de la población en general y de la comunidad médica en particular, lo que implica escasez de expertos, ausencia de tratamiento o elevado coste.

La Visión normal se define como aquella cuya agudeza visual (AV) se encuentra entre 1 y 3/10, o su campo visual es superior al 30º. La discapacidad visual se divide en discapacidad visual moderada (baja visión), que en España representa el 90% de las personas con esta discapacidad, casi 900.000 personas según el INE (2008) y la ceguera (una visión inferior a 1/10 en ambos ojos), que recoge al 10% restante de las personas con discapacidad visual.

Un gran número de personas con DHR no evolucionan hacia una ceguera total, aunque sí se consideran “ciegos legales”. La ceguera legal, reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las administraciones públicas en España como la condición que da derecho a tener una discapacidad visual, se caracteriza por: 1) una

agudeza visual igual o por debajo de 20/200 (0,1) en el mejor de los ojos en el Test de Snellen o, 2) un campo visual igual o inferior a 10 grados en el mejor de los ojos independientemente de que la visión sea mejor que 0,1 en el Test de Snellen. (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina, 2017)

El trabajador social sanitario en las asociaciones de pacientes

En el campo de la salud, el trabajo social es definido como la actividad profesional que tiene por objeto la investigación de los factores psicosociales que inciden en el proceso salud-enfermedad, así como el tratamiento de los problemas psicosociales que aparecen con relación a las situaciones de enfermedad (Ituarte, 1992).

La intervención social con personas con discapacidad visual, ya sea baja visión o ceguera, se centra en promover la reorganizar su vida personal y familiar, sensibilizar a personas, comunidades e instituciones en relación con las EROs y mejorar las competencias de las personas en la toma de decisiones sobre su salud y calidad de vida.

Los objetivos específicos que se plantean las asociaciones de pacientes son:

- Aumentar el conocimiento sobre las EROs
- Prestar una atención integral, coordinada y de calidad
- Mejorar la gestión del conocimiento y fomentar la investigación
- Potenciar la participación de las personas afectadas.

Se hará mediante actuaciones en ámbitos:

1. Intervención directa microsocia: Información, asesoramiento y orientación con las personas afectadas y sus familias
2. Participación: Acción Política
3. Intervención comunitaria: Formación, divulgación y sensibilización

En el plano de la intervención directa

El impacto que tiene una enfermedad degenerativa que causa ceguera se da en todos los planos de la vida de la persona y de sus familiares, teniendo que realizar cambios en su forma de vida, de estudiar, de trabajar e, incluso de relacionarse y de realizar actividades de ocio como puede ser la lectura, el deporte o el salir con los amigos. El paciente y su familia necesitan reorganizar su vida y volver a una nueva situación de equilibrio, que no será la misma de la que partían, pero que, en cualquier caso, debe ser óptima para un buen funcionamiento familiar. El paciente diagnosticado y su familia pueden pasar por diferentes situaciones hasta la aceptación de esta.

La calidad de vida y el empoderamiento activo de las personas en situación de discapacidad, cronicidad o dependencia dependen de la densidad y calidad de los bienes relacionales coproducidos y disfrutados por las personas en el ámbito familiar y comunitario y de la sinergia entre estos y los productos y servicios disponibles para dar satisfacción a sus necesidades (Marqués González, 2015; 9)

El trabajador social dirigirá individuales-familiares, grupales y comunitarias, hacia la búsqueda de ese nuevo equilibrio personal y familiar, que fomente la reactivación y reaprendizaje de sus capacidades y recursos propios de las personas afectadas y sus familias, así como los de la red social, con el fin de evitar un desenlace patológico de la nueva situación. Hablamos de crear un espacio sociosanitario inclusivo se debe asegurar una atención sanitaria ininterrumpida que transite hacia la social y convivan reforzándose. Hablamos de recuperar habilidades sociales, proporcionar recursos alternativos, facilitar tecnologías de apoyo y mantener las capacidades preservadas.

Será el profesional de referencia para él mientras sea miembro de la asociación. En él, el afectado tiene que encontrar una persona que le escucha y le ayuda en sus primeros días. Tras la acogida, el trabajador social se encargará de hacer un seguimiento y acompañamiento que le permitirá comprobar el estado general de la persona y de su familia. Da el soporte adecuado, con el

apoyo del psicólogo, durante todo el proceso de adaptación y cambios en la búsqueda del equilibrio.

¿Qué cambios ha introducido el covid-19 en la forma de intervenir?

Hasta ahora las acogidas han sido presenciales y se realizaban por parte de una trabajadora social y de un miembro de la junta directiva con afectación. Ahora, el trabajo se inicia con la recepción de las consultas telefónicas o por email.

En primer lugar, una persona del Área Social le facilita información y orientación básica atendiendo a sus especificidades; en el caso de un socio que ya tenga valoración inicial, se pasa a la fase de planificación. Esta fase abarca la valoración técnico-social de las solicitudes y la generación de la lista de acceso a los Servicios de Psicología, de Promoción de la Autonomía Personal o de Rehabilitación.

Para llevar a cabo las intervenciones ha sido necesario adaptar la metodología a los nuevos canales de comunicación. Las reuniones de coordinación se mantienen a través de llamadas telefónicas y de multiconferencias telefónicas. Con los afectados el canal preferido por éstos es la mensajería instantánea o las videollamadas a través de la aplicación informática WhatsApp.

Participación: Acción Política

Las asociaciones contribuyen a la conformación de los pobladores populares como sujetos sociales, al fortalecer su tejido social y asociativo. Navarro y Juaristi (2006) defienden que las asociaciones destacan por la realización de funciones de provisión de bienestar y atención social.

Dentro del ámbito de acción política, la asociación participa en el diseño, el desarrollo y la ejecución de planes y programas del ámbito de la discapacidad, de derechos sociales y de la salud. Así como en nivel estratégico-prospectivo mediante la formulación de las políticas sociales. Es labor de las asociaciones de personas con discapacidad difundir y sensibilizar en materia de investigación, de intervención en política social y en política sanitaria, así como realizar propuestas en materia de política social y sanitaria y

desarrollo de planes de diagnóstico y tratamiento en distrofias de retina.

La pertenencia a federaciones y a instituciones que agrupan distintos organismos posibilitan transmitir la voz del paciente a un mayor nivel, se convierten en altavoces de las asociaciones de pacientes, de los pacientes y de las familias de los afectados.

A través de las mesas y grupos de trabajo de la discapacidad se promueve la adoptando medidas que contribuyan a eliminar situaciones de discriminación de la discapacidad. Se constituyen como órgano de participación de carácter consultivo que pretende facilitar la relación entre una administración pública y las distintas entidades de personas con discapacidad, vinculadas a distintos sectores en materia de discapacidad, manteniendo espacios cercanos de comunicación efectiva y una recogida y canalización más ágil de sus necesidades, demandas y propuestas.

En este espacio de encuentro y trabajo colectivo se propone la apropiación, promoción y difusión del enfoque de los derechos humanos en el ámbito de la discapacidad.

¿Qué cambios ha introducido el covid-19 en la forma de reunirnos?

Al igual que las intervenciones a nivel particular, las reuniones de coordinación se realizan a través de distintas plataformas de reuniones.

Intervención comunitaria: Formación, divulgación y sensibilización

En el caso de las asociaciones de pacientes con discapacidad visual, y concretamente desde Retina Murcia, existe el convencimiento de que igual de importante es generar conocimientos como difundirlos y formar a la sociedad en general.

Con el fin de mejorar el conocimiento y aprendizaje de las características y recursos de la actividad profesional entre profesionales sanitarios y la asociación y sus recursos sociales, se crea un espacio socio-sanitario en el que las sinergias público-privado permiten beneficiarnos del mutuo conocimiento y de la experiencia específica de cada uno en su campo de actuación.

La constitución de los foros de encuentro entre profesionales ofrece una adecuada expectativa de un sector respecto al otro, y genera una nueva cultura del cuidado al paciente, con el acercamiento personal de los profesionales de atención sanitaria y sociales.

Además, dentro de las actividades de divulgación y sensibilización se ofrece asesoramiento y participación en medios de comunicación; así como programas de información específicos en discapacidad visual y en enfermedades raras oculares.

BIBLIOGRAFÍA

- Abreu Velázquez, M. C.; Mahtani Chugan, V. (2018) Las funciones de los trabajadores sociales sanitarios en Atención primaria de salud: evolución, redefinición y desafíos del rol profesional, en Cuad. trab. soc. 31(2), 355- 368
- Centers for Disease Control and Prevention. 2019-nCoV: Prevention & Treatment. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/prevention-treatment.html>. Accessed november 13, 2020.
- Garnier-Crussard, A., Forestier, E., Gilbert, T., & Krolak-Salmon, P. (2020). Novel Coronavirus (COVID-19) Epidemic: What Are the Risks for Older Patients?. *Journal of the American Geriatrics Society*.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina (2017). Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2017. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
- Marfany G. (2020) ¿Por qué la investigación básica es tan necesaria en distrofias hereditarias de la retina? Diagnóstico genético, modelos animales y organoides humanos.
- Marqués González, M.L (2015) Organizando la colaboración de los sectores sanitario y social en Uribe, Actas de Coordinación Socio-Sanitaria, nº 13, marzo 2015, Fundación Caser, 7-26
- Ramos-Rincon, J. M., Buonaiuto, V., Ricci, M., Martín-Carmona, J., Paredes-Ruiz, D., Calderón-Moreno, M., ... & Vargas-Núñez, J. A. (2020). Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality in Very Old Patients Hospitalized with COVID-19 in Spain. *The Journals of Gerontology: Series A*.
- Ituarte Tellaeché, A. (1992) Procedimiento y proceso en trabajo social clínico, Siglo XXI de España,

EL TEJIDO DE LAS ENTIDADES ORGANIZATIVAS DE PACIENTES E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA: SU CAPACIDAD COMO ORGANIZACIONES PARTE DEL PROCESO EN LA CURACIÓN Y CUIDADOS DE LAS ENFERMEDADES POCO FRECUENTES

AUTORES: PEDRO GARCÍA RECOVER Investigador y Periodista Especialista en Comunicación y Salud (Programa de Doctorado en Derecho y Ciencias sociales UNED) y M^a FERNANDA MORETÓN SANZ Profesora TU de Derecho Civil UNED

Esta investigación participa en los PROYECTOS DE COOPERACIÓN UNIVERSITARIA PARA LA CONSECUCCIÓN DE LOS OBJETIVOS DE DESARROLLO, de la UNED "El acceso a los medicamentos esenciales y otros productos médico-sanitarios para hacer frente a la COVID-19".

PLANTEAMIENTO: OBJETOS DE ANÁLISIS: LA LEY DE LAS GRANDES CIFRAS Y EL NÚMERO DE BENEFICIARIOS

Actualmente los centros de investigación mundiales centran sus esfuerzos-con la participación económica pública y privada-, en el conocimiento, análisis y la finalidad de específica encontrar un tratamiento o vacuna eficaz para la actual pandemia del coronavirus.

De nuevo, estamos ante la evidencia de la postergación de finalidades menos perentorias. Así, en el marco de las enfermedades raras o poco frecuentes, la realidad amarga para pacientes y familias es más que una renovada evidencia. De nuevo, la investigación clínica y social no llega se por falta de interés, escasa financiación o rendimiento económico.

Con todo, apréciase que son patologías que afectan a una persona por cada 2.000 habitantes, y según indica la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) en España hay 3 millones de personas con una de estas patologías.

EL FACTOR ASOCIATIVO Y EL TEJIDO ANTE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA: ANÁLISIS DE UN CASO

Desde el movimiento asociativo, además de cumplir con una pluralidad de aspectos relativos al apoyo, atención y servicio a las personas afectadas y sus familiares, adicionalmente, son un motor económico en busca de recursos que favorezcan la investigación específica en el derecho fundamental a la protección de la salud de sus asociados.

Las entidades de pacientes en los últimos diez años han ganado visibilidad, han profesionalizado sus servicios, han creado puestos técnicos (psicólogo o trabajador social) han suscrito convenios de colaboración con profesionales (enfermeros, fisioterapeutas, logopedas, educadores, técnicos, etc.) para atender a las familias y personas afectadas por alguna de estas patologías. Además, alcanzan compromisos con la Administración Pública y se sitúan en el centro del trabajo de la industria farmacéutica.

En este punto, el diario 'El País' recogió el pasado 4 de febrero de 2020, la impresión de un equipo de investigadores de la Universidad de Granada, quienes reciben financiación de una organización de pacientes para llevar a cabo su proyecto de investigación en pacientes con Ataxia-Telangiectasia:

“Ignacio J. Molina, profesor e investigador de la Universidad de Granada y de su Centro de Investigación Biomédica, acaba de conseguir una aportación, junto a José Luis García Pérez, de casi 120.000 euros en una convocatoria competitiva para investigar en tratamientos innovadores para pacientes con Ataxia-Telangiectasia”.

Tal y como recoge este diario, este dinero procede del esfuerzo de una entidad de pacientes, en concreto, Actionfor A-T, una asociación británica que engloba a pacientes con esta patología poco frecuente.

Los investigadores explican que en 2012 recibieron otra aportación valorada en 100.000 euros de idéntica procedencia.

Por su parte, el investigador Ignacio J. Molina aprecia la aproximación entre la entidad de pacientes, su laboratorio y viceversa. Explica el investigador: “En las enfermedades raras necesitamos cercanía a los pacientes y a sus familias, algo difícil

por las propias circunstancias. Y eso es algo que nos facilitan mucho estas asociaciones”. Y añade el que “conseguir un grupo de varias docenas de pacientes es tarea casi imposible si no se cuenta con estas redes de familiares”.

DATOS CUANTITATIVOS Y ANÁLISIS CUALITATIVO DEL ESTUDIO ENSERIO SOBRE EL PAPEL DE LA INVESTIGACIÓN EN LAS ASOCIACIONES

En este estudio han participado las 343 entidades que conforman la Federación Española de Enfermedades Raras. Entre los resultados más significativos, se identifica que “el diagnóstico es la prioridad más alta para el 43 % de las entidades. En este punto, el 42 % de las asociaciones sitúa la investigación como una de las principales preocupaciones del movimiento. Una necesidad que conecta con el trabajo y sinergias que se llevan a cabo, en este caso, desde la Fundación FEDER. Trabajan desde esta entidad para situar la investigación en la agenda sociosanitaria como fórmula para la prevención, diagnóstico y tratamiento de estas patologías.

Para recoger estos datos, el Estudio Enserio analizó las encuestas que FEDER había enviado a sus asociaciones. En concreto, se han utilizado las encuestas recogidas por FEDER en las anualidades 2013, 2014, 2015 y 2016. En estas encuestas se preguntaba sobre la situación de las entidades: los medios personales y técnicos de que disponen, sus fuentes de financiación, sus actividades, entre otras cuestiones, así como las prioridades que afrontan y que son la guía fundamental de su existencia y de su actividad.

En cuanto a las necesidades sociosanitarias, el diagnóstico se entiende como una prioridad alta en más del 43% de las entidades. Asimismo, se consideran prioridades altas la investigación (para el 42% de las entidades); la valoración de la discapacidad (para el 39%); el acceso a los CSUR (para el 36%); y la valoración de la dependencia (para el 35%). Otro aspecto importante para el 29% de las entidades son los medicamentos huérfanos y las terapias. Además, la educación es una prioridad para el 27% de las entidades.

La mitad de las asociaciones recibe en la actualidad algún tipo de ayuda económica, ya sea pública o privada, lo que les permite

en muchos casos tener la estructura para emprender proyectos y ofrecer información y apoyo mutuo entre socios afectados y sus familiares. Detallaba el primer ENSERio que el 66 % recibían una subvención pública, actualmente el porcentaje es del 47 %. En suma, las ayudas públicas se han reducido a estas entidades de pacientes un 20 %.

En cuanto a las formas de financiación de estas organizaciones, presentan una gran diversidad de canales para favorecer sus ingresos. Estas ayudas permiten atender los gastos de atención, difusión o actividades. Predomina, en primer lugar, la cuota de socios (83 %), y le siguen las donaciones (70 %), la captación de fondos (64 %) y patrocinios (42 %).

Con respecto a datos concretos de las subvenciones recibidas, encontramos que, las de carácter público se sitúan en un 47 % y las privadas en el 51 %.

En la actualización del Estudio ENSERio (2016/2017) se observa y evalúa la situación de las necesidades sociosanitarias de las personas afectadas con este tipo de patologías en España.

En cuanto a la investigación dirigida a las enfermedades poco frecuentes, el 42 % de las asociaciones de afectados por enfermedades raras fija la investigación como una de sus principales preocupaciones.

UNA EVIDENCIA: LAS ENTIDADES DE PACIENTES FAVORECEN LA INVESTIGACIÓN

El pasado 26 de noviembre de 2020 'GNDiario' publicó la siguiente noticia: 'La Asociación AMIRES inicia un estudio para analizar el impacto epidemiológico de la miopía'. Actualmente este proyecto se puede llevar a cabo gracias a la financiación privada. El redactor señalaba que: "Con el impulso de la ONCE para levantar este proyecto y seguir avanzando en el conocimiento de estas patologías, el estudio podrá medir la refracción a los escolares de 7 años (segundo curso de primaria) y a los 12 años (al terminar la educación primaria), no solo para conocer el grado de prevalencia, sino para evaluar también si existe un

incremento significativo y qué factores pueden estar asociados”, tanto ambientales como genéticos”.

Otro proyecto en busca de recursos para fomentar la investigación desde el movimiento asociativo, podemos localizarlo en la noticia del 9 de diciembre de 2020, el portal de salud ‘Somos Pacientes’. En él, se hacía eco del proyecto de la Asociación de personas con Esclerosis Múltiple España (EME). Ponen a la venta unas mascarillas solidarias reutilizables con la que los usuarios, además de protegerse y proteger a los demás del coronavirus, contribuirán a la investigación de la esclerosis múltiple a través del ‘Proyecto M1 de Investigación’.

Ante esta noticia, EME señaló: “En este año tan complicado se ha visto la importancia de apoyar la investigación para que la sociedad siga avanzando. En el caso de la esclerosis múltiple, enfermedad de la que no se conoce su causa ni su cura, es imprescindible impulsar la investigación para que los pacientes puedan acceder a mejores tratamientos y, ojalá muy pronto, a una solución definitiva a la enfermedad. La crisis derivada de la pandemia en este difícil 2020 hace que esta ayuda a la investigación sea aún más urgente, y por este motivo los beneficios íntegros de la venta de este producto se destinarán al ‘Proyecto M1’”.

En cuanto a esta acción, el ‘Proyecto M1 de Investigación’ es una iniciativa impulsada desde mayo de 2013 por EME, con la finalidad de captar fondos para la investigación de la enfermedad bajo diversas fórmulas en estos años. Es un proyecto con el que la Federación se integró en la Alianza en EM Progresiva (Progressive MS Alliance) que promueve la obtención de recursos y la interconexión de expertos internacionales para avanzar en su tratamiento.

Con este fin, la entidad pone en el mercado unas mascarillas higiénicas reutilizables, disponibles en talla adulto unisex y cuya eficacia de filtración asciende al 93,5 %. Señala la información que son fabricadas en España con un tejido homologado de 80 % poliéster y 20 % de poliamida, permitiendo hasta 30 lavados certificados.

Con esta iniciativa, mientras se innova mediante fórmulas creativas para captar fondos para la investigación en este proyecto

concreto, se garantiza la salud de la ciudadanía para “poder celebrar la llegada de un 2021 cargado de esperanza”.

El 14 de noviembre de 2020 la web de ‘La Sexta’, recogía el caso de Pablo y Alonso. Dos niños con Distrofia Muscular de Duchenne, enfermedad rara para la cual, el desarrollo de estudios e investigación, resulta prioritario debido a las terribles consecuencias para las personas diagnosticadas.

Detallaba Nuria Pérez, la madre de Pablo: “A nosotros que no se invierta en investigación es perder esperanza porque se nos acaba el tiempo”. Con esta enfermedad, se van atrofiando los músculos y las personas afectadas, cada vez son más dependientes. La esperanza de las familias se deposita en la ciencia. Las familias reclaman inversión y dedicación por parte de los científicos para encontrar puertas abiertas a esta enfermedad. Subraya la madre de Pablo: “Para nosotros es la única esperanza que nos va a salvar del desarrollo de la patología”.

Llegados a este punto, debemos aportar otro dato económico, en este caso desde la Asociación ‘Duchenne Parent Project España’. Destina gran parte de sus fondos a investigación, la presidenta de la entidad, Silvia Ávila, explicaba que: “Aportamos al año más de 100.000 euros en investigación y este año nos hemos visto obligados a reducirla a más de la mitad” debido a la pandemia sanitaria y las necesidades de las familias afectadas. Apuntaba la presidenta que en este momento tiene “abiertos más de 20 proyectos” que no pueden subvencionar.

Desde la Plataforma de Asociaciones de Pacientes (POP), su presidenta, Carina Escobar, defiende: “Tenemos que pensar no solo en el paciente, sino en la persona, en el proyecto vital que tiene cada persona y que no se frene por la enfermedad”.

EL IMPUSO DE LA INVESTIGACIÓN Y EL ÁREA PSICOSOCIAL

Tal y como sucede, las entidades de pacientes colaboran con los expertos médicos, atienden a sus afectados, generan acciones que puedan facilitar recursos destinados al 100 % a la investigación,

además de establecer acuerdos con las sociedades médicas, así como con la industria farmacéutica.

A día de hoy, la atención desde las entidades ya no es solo meramente asistencial. En estos momentos, la entidad se reúne con los expertos, con los técnicos de la Administración Pública y se avanza en proyectos junto a las farmacéuticas, fruto de estudios sobre el estado y situación de la enfermedad entre la comunidad de pacientes.

ENCUENTROS MÉDICOS Y PACIENTES: EL INTERCAMBIO DE DATOS PARA EL DIAGNÓSTICO

En suma, las ayudas públicas que reciben estas entidades decaen y las que progresan por encima de estas, son las privadas. Al menos una vez al año, estas Asociaciones se reúnen con sus expertos médicos y socios (encuentro médico-paciente) para mostrar detalles, en algunas ocasiones, nuevos en el conocimiento de la enfermedad. Evidenciar cuáles son las claves para un diagnóstico certero entre expertos invitados, sin apartar en ningún caso la cuestión psicosocial, tan importante en este territorio. Son acciones que surgen en el seno del movimiento asociativo y donde, desde el inicio al final, es la entidad la que organiza con el propósito de sumar para avanzar en red en el conocimiento de la patología, debido, entre otras cuestiones, a que, en el ámbito de la salud española, la información no es compartida entre expertos médicos. De esta manera, sin llegar a ser una sociedad médica (por ejemplo, la Sociedad Española de Neurología, SEN o la Sociedad Española de Oftalmología, SEO). La pretensión básica y final no es otra que unir y compartir información y conocimiento entre expertos médicos que proceden de diversas ubicaciones.

CONCLUSIONES

De modo que estamos ante patologías que, de momento, carecen de tratamiento o, en su caso, el existente no alcanza a la curación de la enfermedad. Nos queda, por tanto, pensar en él en el

transcurso del proceso que llegue hasta su elaboración definitiva. En este punto, hemos de subrayar que, en tanto la investigación, las patentes, el lanzamiento por la industria farmacéutica de sus resultados, no podemos sino atender, proporcionar apoyo a nuestros socios y familiares. En todo caso, hemos de generar recursos para fomentar esa investigación entre los expertos, así como conocer la enfermedad y localizar cuál es el tratamiento curativo o cuando menos, efectivo.

ESTRATEGIAS DE AFRONTAMIENTO DE PERSONAS CON BAJA VISIÓN EN LA ETAPA DE CONFINAMIENTO POR EL COVID-19

Dña. Esther Lopez Baeza.

Psicóloga RETINA CV.

INTRODUCCION

Desde la Asociación RETINA CV se inició un estudio con la pretensión de conocer la respuesta psicológica que estaban llevando a cabo las personas con BAJA VISIÓN, en esta situación de confinamiento provocada por la pandemia del Covid-19. En concreto nos interesó evaluar la capacidad de afrontamiento, las habilidades emocionales y la calidad de vida en este grupo de población.

Ante las actuales circunstancias de excepcionalidad motivadas por la epidemia sanitaria acaecida por la aparición del COVID-19, que ha supuesto la implementación del Real Decreto 462/2020 del Estado de Alarma de la Nación Española, se considera necesario realizar estudios poblacionales acerca del afrontamiento psicológico que llevan a cabo las personas ante esta situación tan particular.

Estudios previos han corroborado la importancia de adoptar estrategias de afrontamiento para amortiguar el impacto psicológico que supone enfrentarse a situaciones de emergencia, pero no existen antecedentes científicos sobre cómo se da este proceso ante el confinamiento provocado por el COVID-19 (debido a su novedosa aparición). Además, resulta interesante conocer cómo influye esta situación en las personas que con BAJA VISIÓN.

Las personas desarrollamos una serie de estrategias para afrontar diferentes sucesos vitales y adaptarnos a situaciones. Y las crisis suponen un estrés.

En las distintas teorías sobre el estrés destacan Lazarus y Folkman (1984), en su modelo de estrés transaccional, ha sido definido como todo el esfuerzo que se debe desarrollar para manejar las diferentes situaciones (internas o externas) que son evaluadas como estresantes o desbordantes de los recursos del individuo. Desde esta teoría, existen dos tipos de afrontamiento, uno centrado en el problema, que tiene como objeto manejar o alterar el problema que está causando el malestar; y otro centrado en la emoción, que implica métodos dirigidos a regular la respuesta emocional ante el problema. El afrontamiento es un factor estabilizador frente a situaciones estresantes. Perea (2009) afirma que “las emociones negativas pueden distorsionar la conducta de las personas que influyen en la toma de decisiones que interfieren en el proceso de recuperación de la enfermedad”. Torre (2008) refiere que el afrontamiento que el individuo haga de estos cambios dará lugar a una serie de reacciones emocionales, que pueden ser:

- Ansiedad
- Rabia
- Culpa
- Depresión

Jaureguizar y Espina (2005) citan a Lazarus y Folkman, definen las estrategias de afrontamiento como “aquellos esfuerzos cognitivos y conductuales constantemente cambiantes que se desarrollan para manejar las demandas específicas externas y/o internas que son evaluadas como excedentes o desbordantes de los recursos del individuo. Ulla (2001) cita a Labrador, quien por su parte refiere “que distintos tipos de afrontamiento tendrían diferentes consecuencias para la salud y se pueden considerar distintos aspectos implicados en ese proceso de interpretación. Sin embargo, no siempre se darán estos pasos de manera secuencial, sino que pueden producirse saltos, haciendo más complejo dicho proceso”:

1. Recogida de información.
2. Filtrado de la información recibida para seleccionar lo que se considera importante y lo que es desechable.
3. Dirección de la atención hacia unos y otros aspectos de la situación.
4. Interpretación de la información ya elaborada en términos de relevante-irrelevante, amenazante-inocua. Así como, en términos más precisos, saber específicamente qué quiere decir.
5. Determinar cuáles son las demandas de esa situación a las que hay que responder (y en qué orden).
6. Revisar cuáles de las conductas de que se dispone pueden ser útiles para encajar o controlar dicha situación.
7. Decidir la conducta que se pondrá en marcha.

Blanco et al. (2010) citan a Brown y Nicasio cuando denominan en activas y pasivas las estrategias de afrontamiento que utilizan las personas ante diversas situaciones. Un estado de ánimo bajo guarda relación con una disminución de las actividades gratificantes y la aparición de pensamientos negativos referidos al desarrollo, evolución de la enfermedad y de la persona misma (catastrofismo, inutilidad y desesperanza). Podría definirse el estrés como el conjunto de cambios del organismo asociado al esfuerzo de adaptación transaccional frente a demandas psicosociales". Dentro del modelo transaccional del estrés y del afrontamiento, se define afrontamiento a cualquier intento de hacer frente a la situación, ya sea modificando objetivamente la situación ambiental, cambiando su apreciación subjetiva o controlando las reacciones orgánicas y emocionales (Lazarus y Folkman en González, 2009). Esta consideración de afrontamiento implica que:

- Puede ser adaptativo o no en función de los factores que intervengan en el proceso.
- Es una aproximación orientada al contexto y unas estrategias son más estables que otras.
- Existen al menos dos funciones principales del afrontamiento, una centrada en el problema y otra centrada en la emoción.

- Depende de la evaluación respecto a que pueda o no hacerse algo para cambiar la situación.

Existen varias estrategias de afrontamiento que puede utilizar un individuo. La forma de utilizarlas suele estar determinada por la naturaleza del estresor y las circunstancias en las que se produce:

El afrontamiento orientado a la resolución del problema comprende las actividades dirigidas directamente a la modificación, evitación o minimización del impacto estresante, mientras que el afrontamiento dirigido a la emoción consiste en el intento de disminución y eliminación de las emociones negativas, utilizando mecanismos de negación y pensamientos de deseo que eviten la confrontación directa con el elemento estresante y regulan las emociones provocadas por los problemas, con el fin de mantener equilibrio emocional. Las estrategias más frecuentemente utilizadas que se enmarcarían en los mecanismos de afrontamiento centrado en el problema son (López, Riu y Forner, 2004):

- La resolución planificada de problemas.
- El afrontamiento confrontativo.
- El apoyo social.

Blanco et al. (2010), citan a Lazarus y Folkman, quienes indican que “las estrategias de afrontamiento orientadas a la emoción, intentan aliviar el malestar que produce cierta situación o experiencia y están dirigidas a regular una respuesta emocional ante dicho problema”. Los modos de afrontamiento que tienen menor control sobre la emoción son utilizados generalmente en situaciones que el sujeto valora como amenazantes, lesivas, desafiantes y sin posibilidad de modificar, mientras que el focalizado en el problema conduciría a un mejor ajuste y adaptación ante los estresores de la vida y a experimentar menos síntomas psicológicos. La escala de Modos de Afrontamiento (Ways of Coping, WOC) evalúa una completa serie de pensamientos y acciones que cubre al menos ocho estrategias diferentes (Popp, 2008): Estrategias centradas en la solución del problema: Confrontación: intentos de solucionar directamente la situación mediante acciones directas,

agresivas o potencialmente arriesgadas. Planificación: pensar y desarrollar estrategias para solucionar el problema. Estrategias dirigidas a la emoción: Búsqueda de apoyo social: acudir a otras personas (amigos, familiares, etc.) para buscar ayuda, información o también comprensión y apoyo emocional. Distanciamiento: intentos de apartarse del problema, no pensar en él, o evitar que le afecte a uno. Escape-evitación: empleo de un pensamiento irreal improductivo o de estrategias de comer, beber, usar drogas o tomar medicamentos. Autocontrol: esfuerzos para controlar los propios sentimientos y respuestas emocionales. Aceptación de responsabilidad: reconocer el papel que uno haya tenido en el origen o mantenimiento del problema. Reevaluación positiva: percibir los posibles aspectos positivos que tenga o haya tenido la situación estresante. Por su parte, Barón, Lacasta y Ordóñez (2008), refieren que Folkman “incluye una tercera forma de afrontamiento que está relacionada con aquellas estrategias que se centran al significado, que consisten en reinterpretar la situación abordándola desde otro punto de vista, por ejemplo, viendo la parte positiva de las circunstancias negativas” (p.23). Este tipo de estrategias de afrontamiento son especialmente importantes ante la adversidad; se reinterpreta la situación cuando, ante un fracaso, se valora que aunque no se ha conseguido el objetivo se ha aprendido mucho, cuando se consigue ver las amenazas como oportunidades de mejorar, cuando se valora la importancia de las relaciones afectivas en situaciones adversas, etc.

Popp (2008), quien cita a Moos y Billings, sugieren tres dimensiones a las propuestas por Lazarus y Folkman (centrado en el problema y centrado en la emoción), añadiendo el afrontamiento centrado en la evaluación, que busca definir el significado para la situación causante de tensión y reflexionar sobre sus causas y posibles soluciones. Cada dimensión cuenta con tres estrategias de afrontamiento: El afrontamiento dirigido al problema, que incluye las siguientes estrategias:

- Requerimiento de información o asesoramiento a otras personas significativas.
- Ejecución de acciones que resuelvan el problema, accionando ante la situación o desarrollando planes alternativos.

- Desarrollo de gratificaciones o recompensas alternativas, creando otras fuentes de satisfacción.

El afrontamiento dirigido a la emoción, que se asocia a:

- Aceptar con resignación la situación y la imposibilidad de provocar cambios en ella.
- Control afectivo de las emociones que la situación produce para que no interfiera en otros aspectos de la vida.
- Descarga emocional por medio de la catarsis o el llanto.
- Y el afrontamiento centrado en la evaluación, que incluye las siguientes estrategias:
 - Análisis lógico de la situación, sus causas, consecuencias y posibles acciones a realizar para resolverla.
 - Redefinición cognitiva de los acontecimientos, encontrándole un significado positivo.
 - Evitación cognitiva mediante el olvido de la situación y la focalización en deseos y fantasías.

Doménech-Llabería y Baños (2005) citan los estudios realizados por Frydenberg, que están basados en los conceptos de estrés y afrontamiento desarrollados por Lazarus. Cada una de las estrategias de afrontamiento están definidas:

- Concentrarse en resolver el problema.
- Esforzarse y tener éxito.
- Invertir en amigos íntimos.
- Buscar pertenencia.
- Fijarse en lo positivo.
- Buscar apoyo social.
- Buscar apoyo profesional.
- Acción social.
- Buscar apoyo espiritual.
- Preocuparse.
- Hacerse ilusiones.
- Falta de afrontamiento.
- Ignorar el problema.
- Auto inculparse.
- Reducción de la tensión.
- Reservarlo para sí.

La situación sanitaria y social derivada por el COVID-19 es una crisis mundial. En las crisis, según Slaikeu (1996), siempre hay un

factor desencadenante que rompe con el estado de equilibrio de la persona, la familia, el grupo social o la comunidad. Según él, la tensión y el estrés, a los cuales pueden reaccionarse de distintas maneras, aparecen según el tipo de acontecimiento, las características de las personas y las experiencias anteriores. Slaikeu establece que Una crisis es un estado temporal de trastorno y desorganización, caracterizado principalmente por una incapacidad del individuo para manejar situaciones particulares, utilizando métodos acostumbrados para la solución de problemas, y por el potencial para obtener un resultado radicalmente positivo o negativo.

OBJETIVOS

- Conocer cómo afectó la situación de confinamiento a las personas con Baja Visión.
- Aumentar los datos sobre este sector.
- Mejorar la calidad de vida de las personas con Baja Visión.
- Dar visibilidad a las necesidades emocionales de las personas con Baja Visión.
- Mejorar sus habilidades de afrontamiento en grupos de apoyo.

METODOLOGIA

Debido a la situación actual, realizamos este estudio “piloto” acerca de cómo han afrontado esta situación de pandemia las personas con baja Visión, concretamente la mayoría que han respondido, con Retinosis Pigmentaria.

El método utilizado ha sido cuantitativo, con preguntas cerradas y abiertas de opción múltiple. Aunque realizamos difusión entre los asociados de Retina CV, hemos tenido una “n”, tamaño muestral, pequeño, de 21 personas. Respondieron a través de Google Drive documentos.

Para paliar los efectos psicológicos y aportar otra estrategia de afrontamiento activa, se complementó con un Grupo de apoyo a través de la plataforma ZOOM, que durante 8 semanas

nos “reuníamos” virtualmente para hablar acerca de cómo iba la semana y valorar si podían modificar algo sus estrategias de afrontamiento, en el caso de necesitarlo. Así como poder compartir los miedos y la incertidumbre diaria. Realizando ejercicios de relajación, así como de control de pensamientos negativos.

RESULTADOS

Un 52,4% alguna vez en su vida han necesitado acudir a un profesional de la salud mental, psicólogo o psiquiatra. Pero la mayoría afirman que en el momento que respondieron, no tenían esa necesidad (81%). El 90,5 % en el momento de responder, no están recibiendo tratamiento psicológico, ni farmacológico.

Aparte de la baja visión, un 50 % tiene diagnóstico de Diabetes.

La situación actual les preocupa mucho a un 52,4%. Aunque el 100% reconocen que no hay en casa, ni ha habido ningún miembro familiar con diagnóstico de Covid-19.

Un 30% ha notado despertares a mitad de la noche y en general, han notado cambios en el patrón de sueño. Un 62,5% ha notado cambios en su alimentación, mayor apetito.

Un 38,1 % se ha sentido más pesimista, y otro 38,1% reconoce que le ha sucedido sólo” a veces”.

Un 52,4% ha mostrado más interés en las personas y cosas de su entorno.

Los resultados obtenidos muestran que no han manifestado un empeoramiento notable en cuanto a su estado de ánimo o expresión emocional.

Por otro lado, no han manifestado mayoritariamente ni menor energía, ni llanto, ni irritabilidad. Pero al empezar a salir a la calle, en las horas permitidas, sí notaron mayor dificultad para respetar la distancia social.

Un 52,3 % , ha utilizado como estrategias de afrontamiento el apoyo social.

DISCUSION

Los resultados obtenidos nos hacen reflexionar si las personas con Baja Visión, han tenido más estrategias de afrontamiento por sus pérdidas y duelos anteriores en su proceso emocional de aceptación de la enfermedad y ello, les facilita estar preparados ante otras situaciones adversas.

Y tal vez, las mayores dificultades comienzan al volver a salir de nuevo a la calle en la “nueva normalidad”: uso mascarillas, distancia social,...para los-as afectados-as es difícil poder controlar esa distancia, al no poder ver bien todo lo que les rodea en todo momento.

Lo que sí está claro es que el apoyo social ha influido positivamente como estrategia para calmarse. Es una estrategia dirigida a la emoción, ya que en el caso de pandemia mundial es complicado utilizar estrategias dirigidas a la solución. El apoyo social puede considerarse de dos maneras.

Primero, como un recurso o estrategia de afrontamiento (p. ej., hablar con un familiar o amigo); en este sentido, es uno de los mecanismos que la gente valora como más eficaces para afrontar situaciones emocionales difíciles (Folkman y cols., 1986; Vázquez y Ring, 1992, 1996). Segundo, puede entenderse como un amortiguador del propio estrés (Barrera, 1988); por ejemplo, la falta de personas próximas en las que confiar en circunstancias difíciles eleva de forma extraordinaria el riesgo de aparición de episodios depresivos en personas vulnerables (Brown y Harris, 1978).

CONCLUSIONES

Podemos concluir, que las personas con Baja Visión que han participado en la encuesta disponen de buenas estrategias de afrontamiento que han hecho que la situación de aislamiento no haya supuesto un problema de salud mental, en cuanto a presentar más ansiedad o pensamientos depresivos. Y que la estrategia de afrontamiento más utilizada es el Apoyo Social.

Como punto a mejorar, hubiéramos necesitado una muestra (n) mayor, para poder generalizar las conclusiones.

Adjunto1 - gráficos con los resultados

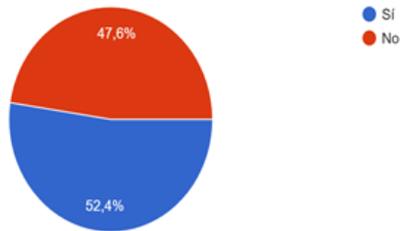
¿ES USTED AFECTADO-A DE BAJA VISIÓN?

21 respuestas



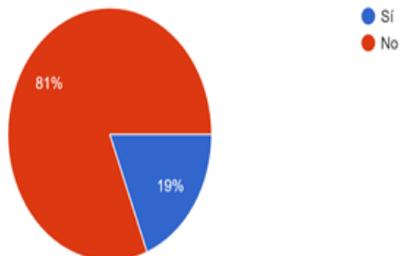
¿Alguna vez en la vida se ha sentido tan mal (triste, angustiado/a, preocupado/a) como para consultar a un profesional dedicado a la salud mental (psicólogo/a o psiquiatra)? *

21 respuestas



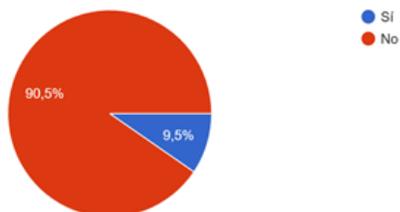
En estos momentos, se siente tan mal (triste, angustiado/a, preocupado/a) que cree que le sería necesario consultar a un profesional dedicado a la salud mental (psicólogo/a o psiquiatra)? *

21 respuestas



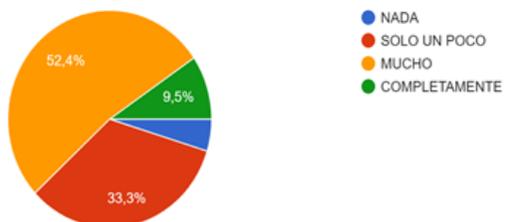
En la actualidad, ¿está siguiendo algún tratamiento (psicológico o farmacológico) relacionado con algún problema de salud mental? *

21 respuestas



La situación actual me tiene preocupado/a *

21 respuestas



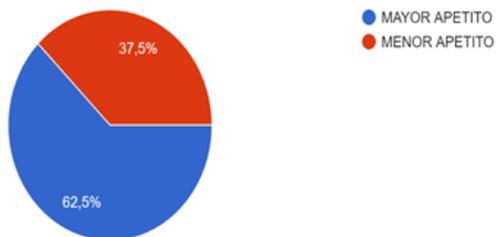
¿HA NOTADO CAMBIOS EN SU RITMO DE SUEÑO?

20 respuestas



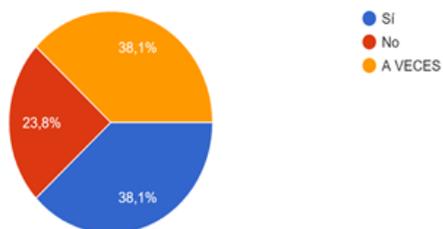
¿HA NOTADO CAMBIOS EN SU ALIMENTACIÓN?

16 respuestas



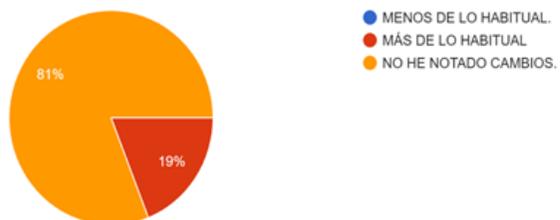
EN LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS , ¿SE HA SENTIDO MÁS PESIMISTA SOBRE EL FUTURO?

21 respuestas



EN LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS , ¿HA LLORADO?

21 respuestas



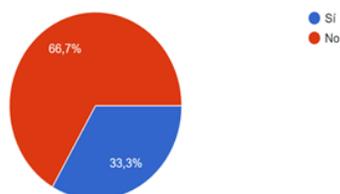
SI HA SALIDO A LA CALLE, HA NOTADO:

19 respuestas



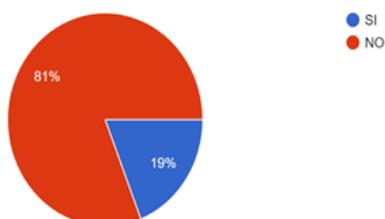
EN LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS, TENGO MENOS ENERGÍA.

21 respuestas



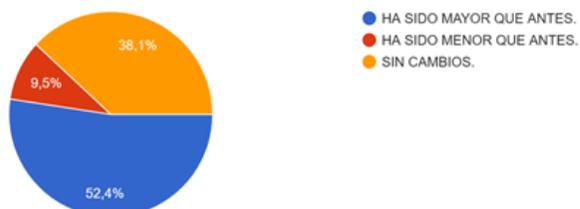
EN LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS, ME HE SENTIDO MÁS IRRITABLE.

21 respuestas



EN LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS, MI INTERÉS POR LAS COSAS Y POR LAS PERSONAS

21 respuestas



SI HE TENIDO MOMENTOS DE ANSIEDAD ¿QUÉ ESTRATEGIAS HA UTILIZADO PARA CALMARSE?

15 respuestas



CAPÍTULO 2

Investigación en distrofias de retina

DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE PACIENTES CON DISTROFIAS DE RETINA HEREDITARIAS MEDIANTE UN PANEL DE GENES CUSTOMIZADO

GENETIC DIAGNOSIS OF INHERITED RETINAL DYSTROPHIES (IRDS) BY CUSTOM NGS PANEL.

Dra. Belén García Bohórquez; Dra. Ana Rodríguez
Muñoz; Dra. Elena Aller; Dra. Gema García García

Instituto de Investigación Sanitaria La Fe

Introducción

Las distrofias de retina (DHR) son un grupo de enfermedades que se caracterizan por la muerte progresiva de los fotorreceptores dando lugar a pérdida de visión y, en muchos casos, ceguera legal. Las DHR tienen una prevalencia de 1 cada 3000 individuos (1). En función del tipo de fotorreceptor que se vea afectado inicialmente podemos clasificar las DHR en distrofias de conos, distrofias de bastones o distrofias de conos y bastones en los casos en los que ambos se vean afectados al mismo tiempo. Además, las DHR se pueden manifestar de forma aislada (suponen un 70-80%) o como parte de algún síndrome, existiendo alrededor de 30 formas sindrómicas (2).

Su amplio espectro clínico y el elevado número de genes implicados, hasta la fecha se han descrito 271 genes asociados tanto a formas sindrómicas como no sindrómicas (Retnet, <https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm#A-genes>, Septiembre 2020) hacen que las DHR tengan una alta heterogeneidad clínica y genética. Además, existe una gran variabilidad tanto inter como intrafamiliar, penetrancia incompleta, e incluso casos de isodisomía uniparental (3). Las DHR pueden seguir modos de herencia autosómico recesivo, autosómico dominante, ligado al X e incluso mitocondrial y otros menos comunes (2,4-7). Todo esto sumando a que un 50% son casos de novo, dificulta aún más la determinación del tipo de herencia y, por tanto, su diagnóstico genético.

El uso de la secuenciación de nueva generación ha supuesto un incremento en el porcentaje de diagnóstico siendo actualmente de entre un 50-70%, algo que, hasta hace unos años, era impensable (8–10). Para el estudio molecular de las DHR se han utilizado diferentes estrategias como son la secuenciación de paneles de genes customizado, la secuenciación de exomas (WES) e incluso de genomas completos (WGS). Estos avances suponen una herramienta imprescindible para obtener un diagnóstico genético temprano y poder proporcionar un correcto consejo genético a las familias, así como para ayudar a entender de manera exhaustiva la etiología de las DHR.

En este estudio, se han analizado 63 pacientes, diagnosticados clínicamente de algún tipo de DHR, mediante la secuenciación de un panel 117 genes con el objetivo de hallar un diagnóstico genético que les permita obtener un consejo genético y, a su vez, contribuir a la evaluación de la patogenicidad de nuevas variantes genéticas identificadas.

Materiales y métodos

Selección de la cohorte

Se seleccionaron 63 pacientes diagnosticados clínicamente de DHR. De todos ellos se obtuvo una muestra de sangre periférica a partir de la cual se realizó la extracción de ADN genómico mediante el extractor automático QIASymphony (QIAGEN).

Todos los pacientes cumplimentaron un cuestionario clínico en el que se recogen las principales características de las DHR y firmaron un consentimiento informado. Se llevó a cabo un examen oftalmológico completo en cada paciente. Este estudio está aprobado por el comité ético del Hospital La Fe y está de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Panel de genes y secuenciación de la librería

El panel contiene 117 genes implicados en algún tipo de DHR tanto sindrómico como no sindrómico y sus regiones intrónicas flanqueantes (+/-25 pares de bases) (10). Además, el diseño incluye cinco regiones intrónicas de los genes ABCA4, OFD1,

USH2A, CEP290, PRPF31 debido a que en estas regiones se han descrito previamente mutaciones patogénicas (11–15).

Las librerías de pacientes se prepararon de acuerdo con el protocolo SureSelect QXT (Agilent Technologies) y se secuenciaron en la plataforma MiSeq (Illumina, San Diego, CA) mediante 300 ciclos con lecturas 2x150 pares de bases.

Análisis de datos

El alineamiento contra el genoma de referencia, el variant calling y la anotación de todas las variantes identificadas se realizó con el programa Alissa (Agilent Technologies). Las variantes obtenidas se filtraron en base a una MAF (minor allele frequency) menor o igual a 0,01 en función de las bases de datos ExAC (<http://exac.broadinstitute.org/>) y gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>). Para evaluar la patogenicidad de las variantes detectadas se utilizaron las bases de datos ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), Locus Specific Data Base (https://grenada.lumc.nl/LSDB_list/lstdbs) y HGMD professional (<https://portal.biobase-international.com/cgi-bin/portal/login.cgi>) y para aquellas que se describieron por primera vez en este estudio se determinó su patogenicidad mediante el uso de predictores in silico incluidos en Varsome (<https://varsome.com/>). Para evaluar el posible impacto de las variantes en los mecanismos de splicing se usaron predictores como HSF (Human Splicing Finder; <http://www.umd.be/HSF>), NNSplice (https://www.fruitfly.org/seq_tools/splice.html), SpliceAI (<https://mobidetails.iurc.montp.inserm.fr/MD/>). Por otro lado, el visualizador IGV (<http://software.broadinstitute.org/software/igv/>) permitió revisar las secuencias, así como la profundidad y homogeneidad en la cobertura.

Estudio de CNVs

Los grandes reordenamientos se estudiaron con la herramienta bioinformática DECoN 1.0.2 (16). Los posibles cambios en el número de copias (CVNs) detectados, se validaron mediante MLPA

en los genes USH2A (SALSA P361 y P362), ABCA4 (SALSA P151 y P152) y CRB1 (SALSA P221) (<https://www.mrcholland.com/>).

Validación de resultados y estudios de segregación

Las variantes candidatas identificadas en cada paciente se validaron mediante secuenciación Sanger (Big Dye Terminator v1.1 o v3.1, Applied Biosystems by Life Technologies). En aquellos pacientes en los que se encontró solo una de las variantes causantes en los genes ABCA4 y/o USH2A, se realizó el estudio de las mutaciones intrónicas profundas previamente descritas como patogénicas mediante secuenciación Sanger (14,15,17–23).

Cuando se disponía de ADN de familiares, se realizaron análisis de segregación familiar para comprobar que las variantes identificadas cosegregaban con la enfermedad.

Resultados

El 98% de los pacientes analizados tienen al menos un 87% de las bases con una cobertura de secuenciación igual o superior a un 50x y un 95% de las bases cubiertas a 20x.

En este estudio se han secuenciado 63 pacientes, pertenecientes a 61 familias independientes, previamente diagnosticados clínicamente de algún tipo de DHR. En total, se han resuelto 38 pacientes de 37 familias (60,3%) al encontrar en cada uno de ellos la o las mutaciones causantes. En 7 pacientes (11,1%) se ha encontrado solo una de las mutaciones causantes en genes con una herencia autosómica recesiva, y en los 18 pacientes restantes (28,6%) no se ha encontrado ninguna variante patogénica o probablemente patogénica.

En total se han identificado 61 variantes diferentes de las cuales 20 se han descrito por primera vez en este estudio (ver tablas 1 y 2). La naturaleza de las 61 variantes es bastante heterogénea: 36 missense, 8 nonsense, 9 frameshift, 7 mutaciones que afectan al splicing y 1 CNV (ver figura 1). En cuanto a las variantes que se describen en este estudio, el porcentaje de mutaciones de cada tipo es equivalente al total de variantes. Se han identificado variantes en un total de 23 genes diferentes (ver figura 2). Tanto en los casos resueltos como en los incompletos, se ha observado

una mayor prevalencia de los genes ABCA4 y USH2A (ver figura 2). De los 38 pacientes resueltos, se han identificado 13 mutaciones diferentes en ABCA4 en 9 pacientes y 10 mutaciones en el gen USH2A en 7 casos.

También se realizó el estudio de las mutaciones intrónicas profundas descritas previamente como patogénicas en los genes USH2A y ABCA4, en los pacientes en los que se identificó una variante patogénica o probablemente patogénica en estos genes. Sin embargo, en ninguno de ellos se identificó ninguna de estas variantes. Además, el análisis de grandes reordenamientos mediante MLPA tampoco permitió identificar ningún cambio.

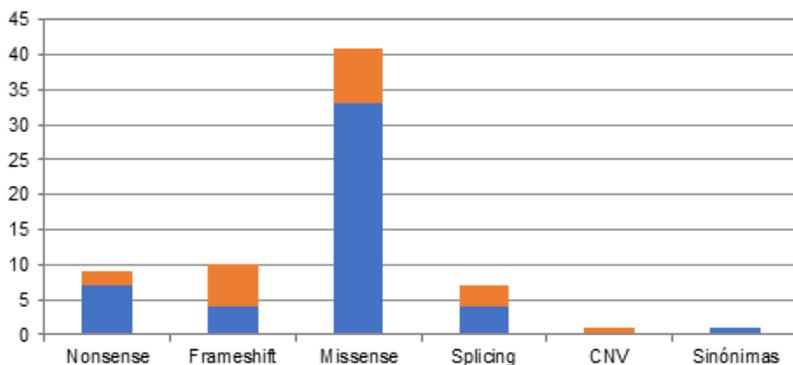


Figura 1. Representación del número de mutaciones en función de su naturaleza. En azul se representan las mutaciones identificadas en los casos resueltos y en rojo las de los casos incompletos.

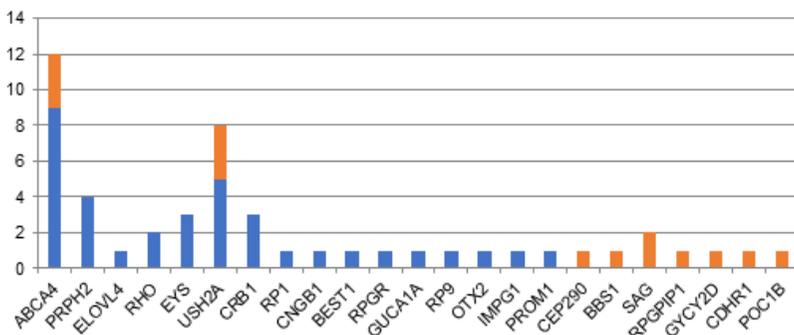


Figura 2. Número de mutaciones encontradas en los genes del panel. En azul se observan los casos resueltos y en rojo los incompletos en los que solo se ha identificado una mutación.

Tabla 1. Mutaciones identificadas en los pacientes resueltos.							
Familia	Paciente	Sospecha clínica	Gen	Cambio a nivel de nucleótido	Cambio a nivel de aa	Estado	Referencia
FRPN-244	RPN-646	RP	RHO	c.328T>C	(p.Cys110Arg)	heterocigosis	(24)
FRPN-246	RPN-649	DM/STG	ABCA4	c.5917delG	(p.Val1973*)	homocigosis	(3)
FRPN-251	RPN-655	DM/STG	ABCA4	c.2041C>T	(p.Arg681*)	heterocigosis	(25)
	RPN-656	DM/STG	ABCA4	c.3113C>T	(p.Ala1038Val)	heterocigosis	(26)
				c.2041C>T	(p.Arg681*)	heterocigosis	(25)
				c.5882G>A	(p.Gly1961Glu)	heterocigosis	(27)
FRPN-252	RPN-657	STG	ABCA4	c.5714+1G>A	(p.¿?)	heterocigosis	Este estudio
FRPN-254	RPN-659	RP	EYS	c.3386G>T	(p.Arg1129Leu)	heterocigosis	(28)
FRPN-255	RPN-660	RP	USH2A	c.4732C>T	(p.Arg1578Cys)	heterocigosis	(29)
FRPN-256	RPN-661	RP/LCA	CRB1	c.1214delA	(p.Asn405Ilefs-3)	heterocigosis	(30)
FRPN-258	RPN-663	STG	ABCA4	c.2416G>T	(p.Glu737*)	homocigosis	(31)
FRPN-261	RPN-666	BCAMD/STG/RP inversa	ABCA4	c.3386G>T	(p.Arg1129Leu)	homocigosis	(28)
	RPN-668	DC	CRB1	c.6718A>G	(p.Thr2240Ala)	heterocigosis	(32)
FRPN-263	RPN-668	DC	CRB1	c.5929G>A	(p.Gly1977Ser)	heterocigosis	(26)
	RPN-670	DC	CRB1	c.5882G>A	(p.Gly1961Glu)	heterocigosis	(28)
FRPN-265	RPN-671	RP	EYS	c.1604T>C	(p.Leu535Pro)	heterocigosis	(31)
	RPN-672	RP	EYS	c.2771G>A	(p.Cys924Tyr)	heterocigosis	(33)
FRPN-266	RPN-671	RP	EYS	c.3157delT	(p.Tyr1053Trpfs-4)	heterocigosis	(34)
	RPN-672	RP	EYS	c.623G>A	(p.Gly208Asp)	heterocigosis	(35)
FRPN-267	RPN-671	RP	EYS	c.6957+1G>C	(p.¿?)	heterocigosis	Este estudio
	RPN-672	RP	EYS	c.4955C>T	(p.Pro1652Leu)	heterocigosis	Este estudio
FRPN-268	RPN-673	RP	USH2A	c.5928-2A>G	(p.¿?)	homocigosis	(36)
	RPN-673	RP	USH2A	c.2492-2T>G	(p.¿?)	homocigosis	Este estudio
FRPN-268	RPN-673	RP	USH2A	c.2276G>T	(p.Cys759Phe)	heterocigosis	(3)
	RPN-673	RP	USH2A	c.13894C>T	(p.Pro4632Ser)	heterocigosis	Este estudio

FRPN-269	RPN-675	RP	USH2A	c.4732C>T c.12575G>A	(p.Arg1578Cys) (p.Arg4192His)	heterocigosis heterocigosis	(29) (37)
FRPN-273	RPN-679	STG	ABCA4	c.4880delT c.5714+5G>A c.2953G>A	(p.Leu1627A)rgfs*35 (p.¿?) (p.Gly985Arg)	heterocigosis heterocigosis heterocigosis	Este estudio (38) Este estudio (39)
FRPN-276	RPN-682	DM	BEST1	c.247G>T	(p.Val83Phe)	heterocigosis	(39)
FRPN-277	RPN-683	RP	RPR	c.1366delC	(p.Gln456Lysfs*20)	hemocigosis	Este estudio (40)
FRPN-278	RPN-684	RP	EYS	c.9468T>A	(p.Tyr3156*)	homocigosis	(41)
FRPN-279	RPN-685	¿?	PRPH2	c.658C>T	(p.Arg220Trp)	heterocigosis	(37)
FRPN-280	RPN-686	RP	USH2A	c.12575G>A	(p.Arg4192His)	homocigosis	(37)
FRPN-281	RPN-687	CRD/STG	CRB1	c.274G>A	(p.Ala82Thr)	homocigosis	Este estudio (28)
FRPN-284	RPN-692	RP	ABCA4	c.3386G>T	(p.R1129L)	heterocigosis	(27)
FRPN-286	RPN-694	¿?	Punctataalbanceses	c.6148G>C	(p.V2050L)	heterocigosis	(27)
FRPN-289	RPN-697	STG	ABCA4	c.440dupC	(p.Gly148Trpfs*29)	homocigosis	Este estudio (28)
FRPN-293	RPN-701	RP	PRPH2	c.3386G>T	(p.Arg1129Leu)	heterocigosis	(42)
FRPN-294	RPN-702	DM	ELOVL4	c.634C>T	(p.Arg212Cys)	heterocigosis	(42)
FRPN-296	RPN-704	LCA	GUCA1A	c.647C>A	(p.Pro216His)	heterocigosis	Este estudio (43)
FRPN-297	RPN-705	RP	RP9	c.59A>G	(p.Asn20Ser)	heterocigosis	Este estudio (43)
FRPN-298	RPN-706	CRD/STG	CRB1	c.56C>A c.509A>G c.406_412delATAGGAA c.2084G>A	(p.Tyr22*) (p.Asp170Gly) (p.Ile136Aspfs*13) (p.Arg695His)	heterocigosis heterocigosis heterocigosis heterocigosis	(44) (31) (45) (3)
FRPN-299	RPN-707	RP	USH2A	c.13811+2T>G c.2276G>T	(p.¿?) (p.Cys759Phe)	heterocigosis heterocigosis	(45) (3)
FRPN-300	RPN-708	DM	OTX2	c.614T>A	(p.Leu205*)	heterocigosis	Este estudio (46)
FRPN-301	RPN-709	RP	PROM1	deleción exón 11	-	homocigosis	Este estudio (46)
FRPN-302	RPN-710	DM/BVMD	PRPH2	c.641G>A	(p.Cys214Tyr)	heterocigosis	(46)
FRPN-303	RPN-711	RP	USH2A	c.14803C>T c.2332G>T	(p.Arg4935*) (p.Asp778Tyr)	heterocigosis heterocigosis	(47)
FRPN-306	RPN-714	RP	IMPG1	c.287A>T	(p.Tyr96Phe)	heterocigosis	Este estudio (48)
FRPN-307	RPN-715	RP	RHO	c.512C>A	(p.Pro171Gln)	heterocigosis	(48)

Todas las mutaciones identificadas en este estudio están resaltadas en negrita. RP: Retinosis pigmentaria; DM: Distrofia macular; STG: Stargardt; LCA: Amaurosis congénita de Leber; BCAMD: Distrofia macular anular concéntrica benigna; DC: Distrofia de conos; CRD: Distrofia de conos y bastones del inglés cone-rod dystrophy. BVMD: Distrofia macular viteliforme de Best; ¿?: Clínica dudosa.

Tabla 2. Mutaciones identificadas en los pacientes con un resultado incompleto.

Familia	Paciente	Dx clínico	Gen	Cambio a nivel de nucleótido	Cambio a nivel de aa	Estado	Referencia
FRPN-243	RPN-645	RP	USH2A	c.2276G>T	(p.Cys759Phe)	heterocigosis	(3)
			CEP290	c.7394_7395deleAG	(p.Glu2465Valfs*2)	heterocigosis	Este estudio
FRPN-272	RPN-678	STG	ABCA4	c.288C>A	(p.Asn96Lys)	heterocigosis	(49)
			USH2A	c.754G>T	(p.Gly252Cys)	heterocigosis	(50)
FRPN-283	RPN-691	¿?	CDHR7	c.783G>A	(p.Pro261F)	heterocigosis	(51)
FRPN-287	RPN-695	¿?	POC1B	c.1079_1080delCT	(p.Pro360Argfs*8)	heterocigosis	Este estudio
FRPN-288	RPN-696	¿?	ABCA4	c.6089G>A	(p.Arg2030Gln)	heterocigosis	(27)
FRPN-304	RPN-712	RP	RPGRIP1	c.6148G>C	(p.Val2050Leu)	heterocigosis	(28)
			SAG	c.3339+5G>C	(p.¿?)	heterocigosis	(52)
FRPN-305	RPN-713	RP + SNHL	GUCY2D	c.577C>T	(p.Arg193*)	heterocigosis	(53)
				c.1991A>G	(p.His654Arg)	heterocigosis	(54)

Todas las mutaciones identificadas en este estudio están resaltadas en negrita. RP: Retinosis pigmentaria; STG: Stargardt; ¿?: Clínica dudosa. SNHL: Pérdida auditiva de tipo neurosensorial del inglés *sensorineural hearing loss*.

El análisis de CNVs permitió identificar una delección del exón 10 del gen PROM1 en homocigosis en el paciente RPN-709, la cual fue validada. Este paciente fue diagnosticado clínicamente de retinosis pigmentaria (RP) y el gen PROM1 sigue una herencia autosómica recesiva en estos casos, de forma que, esta mutación, permitió resolver el diagnóstico del paciente.

Discusión

El análisis de 63 pacientes diagnosticados clínicamente de DHR mediante la secuenciación de un panel customizado de 117 genes implicados en DHR, nos ha permitido diagnosticar a 38 pacientes. Hoy en día, debido a la alta heterogeneidad genética, un diagnóstico clínico exhaustivo y preciso es esencial para orientar el estudio genético. Por otro lado, el aumento constante del número de genes implicado en las DHR, dificulta el análisis genético de este grupo de enfermedades. El porcentaje de diagnóstico obtenido en este estudio es del 60,3% y se encuentra dentro de la media obtenida en otros estudios 50-70% (55–58). En un estudio realizado por Birtel et al en 2018 (59) donde analizaron pacientes afectados de RP, resolvieron el 70% de la cohorte, lo cual, en base a nuestros resultados y en comparación con los obtenidos hoy en día, se considera un alto porcentaje de diagnóstico, pero hay que tener en cuenta que todos los pacientes seleccionados tenían la misma clínica. En estudios realizados en 2019 por Jespersgaard et al. (60), y en 2020 por Zenteno et al. (55), se analizaron dos cohortes de 677 y 143 pacientes, respectivamente, donde todos ellos estaban diagnosticados de diferentes tipos de DHR y, los cuales, mediante la secuenciación de un panel de 125 genes, en 2019, y de 199 en 2020, todos implicados en DHR, permitieron obtener porcentajes de diagnóstico del 63 y 66%.

Entre los resultados de nuestra cohorte de pacientes, se observa un mayor porcentaje de mutaciones en los genes ABCA4 y USH2A, tanto en casos resueltos como en los casos incompletos. El gen ABCA4 está descrito como causante de enfermedad de Stargardt, principalmente, y de otros tipos de distrofias de conos y bastones (28,61), mientras que USH2A es causante de Síndrome de Usher

además de RP no sindrómica (3,62). Además, en otros estudios se han obtenido resultados similares, en los cuales, ambos genes aparecen como los más mutados (60,63,64).

En cuanto a los casos con un diagnóstico incompleto, como se ha comentado anteriormente la mayoría son pacientes con sólo una mutación identificada en los genes ABCA4 y USH2A. Cabe destacar que son dos genes en los que se han identificado un alto número mutaciones intrónicas profundas que generan de pseudoexones y alteran el proceso de splicing teniendo, por tanto, un efecto patogénico (13,14,16–22). Aunque en este estudio se han analizado las variantes intrónicas previamente descritas, es posible que estos pacientes tengan alteraciones de este tipo todavía no descritas o en otras regiones no estudiadas como promotores o regiones UTRs. Por otra parte, no hay que olvidar que la descripción de nuevos genes como causantes de DHR está en continuo aumento y que estos pacientes pueden ser simplemente portadores de las mutaciones identificadas en este estudio, mientras que las mutaciones responsables de la enfermedad estén en alguno de los genes responsables de DHR no incluidos en el panel o en otro gen aún por descubrir.

Como conclusión, el estudio de pacientes afectados de DHR mediante la secuenciación de paneles personalizados de genes, demuestra ser una herramienta eficaz para su diagnóstico genético. Aun así, debido al elevado número de genes que se están identificando y a la implicación de regiones génicas que no solían estudiarse hasta hace unos años, es necesario el uso de estrategias complementarias como el análisis de intrones y, en muchos casos, la ampliación del estudio genético con la secuenciación de WES o WGS.

Bibliografía

1.Sahel JA, Marazova K, Audo I. Clinical characteristics and current therapies for inherited retinal degenerations. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(2):1–25.

2.Ayuso C, Millan JM. Retinitis pigmentosa and allied conditions today: a paradigm of translational research. *Genome Med* [Internet]. 2010;2(5):34. Available from: <http://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/>

gm155%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2887078&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

3. Rivolta C, Sweklo EA, Berson EL, Dryja TP. Report Missense Mutation in the USH2A Gene: Association with Recessive Retinitis Pigmentosa without Hearing Loss. *Am J Hum Genet.* 2000;66:1975–8.

4. Kajiwarra K, Berson E, Dryja T. Digenic retinitis pigmentosa due to mutations at the unlinked peripherin/RDS and ROM1 loci. *Science* (80-) [Internet]. 1994 Jun 10;264(5165):1604–8. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.8202715>

5. Dryja TP, Hahn LB, Kajiwarra K, Berson EL. Dominant and digenic mutations in the peripherin/RDS and ROM1 genes in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 1997 Sep;38(10):1972–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9331261>

6. Neveling K, den Hollander AI, Cremers FPM, Collin RWJ. Identification and Analysis of Inherited Retinal Disease Genes. In 2012. p. 3–23. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-62703-080-9_1

7. Parmeggiani F, S. Sorrentino F, Ponzin D, Barbaro V, Ferrari S, Di Iorio E. Retinitis Pigmentosa: Genes and Disease Mechanisms. *Curr Genomics* [Internet]. 2011;12(4):238–49. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1389-2029&volume=12&issue=4&page=238>

8. Carss K, Arno G, Erwood M, Stephens J, Sanchis-Juan A, Hull S, et al. Comprehensive Rare Variant Analysis via Whole-Genome Sequencing to Determine the Molecular Pathology of Inherited Retinal Disease. *Am J Hum Genet.* 2017;100(1):75–90.

9. Sanchis-Juan A, Stephens J, French C, Gleadall N, Mégy K, Penkett C, et al. Complex Structural Variants Resolved by Short-Read and Long-Read Whole Genome Sequencing in Mendelian Disorders. *bioRxiv. Genome Medicine;* 2018;281683.

10. Rodríguez-Muñoz A, Aller E, Jaijo T, González-García E, Cabrera-Peset A, Gallego-Pinazo R, et al. Expanding the Clinical and Molecular Heterogeneity of Nonsyndromic Inherited Retinal Dystrophies. *J Mol Diagnostics* [Internet]. 2020 Apr;22(4):532–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525157820300088>

11. Den Hollander AI, Koenekoop RK, Yzer S, Lopez I, Arends ML, Voeselek KEJ, et al. Mutations in the CEP290 (NPHP6) gene are a frequent cause of leber congenital amaurosis. *Am J Hum Genet.* 2006;79(3):556–61.

12. Littink KW, Pott J-WR, Collin RWJ, Kroes HY, Verheij JBG, Blokland EAW, et al. A Novel Nonsense Mutation in CEP290 Induces Exon Skipping and Leads to a Relatively Mild Retinal Phenotype. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 2010 Jul 1;51(7):3646. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.09-5074>

13. Webb TR, Parfitt DA, Gardner JC, Martinez A, Bevilacqua D, Davidson AE, et al. Deep intronic mutation in OFD1, identified by targeted genomic next-generation sequencing, causes a severe form of X-linked retinitis pigmentosa

(RP23). *Hum Mol Genet* [Internet]. 2012 Aug 15;21(16):3647–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22619378>

14. Braun TA, Mullins RF, Wagner AH, Andorf JL, Johnston RM, Bakall BB, et al. Non-exonic and synonymous variants in ABCA4 are an important cause of Stargardt disease. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2013 Dec 20;22(25):5136–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23918662>

15. Vaché C, Besnard T, le Berre P, García-García G, Baux D, Larrieu L, et al. Usher syndrome type 2 caused by activation of an USH2A pseudoexon: Implications for diagnosis and therapy. *Hum Mutat*. 2012;33(1):104–8.

16. Fowler A, Mahamdallie S, Ruark E, Seal S, Ramsay E, Clarke M, et al. Accurate clinical detection of exon copy number variants in a targeted NGS panel using DECoN. *Wellcome Open Res* [Internet]. 2016 Nov 25;1:20. Available from: <https://wellcomeopenresearch.org/articles/1-20/v1>

17. Liquori A, Vaché C, Baux D, Blanchet C, Hamel C, Malcolm S, et al. Whole USH2A Gene Sequencing Identifies Several New Deep Intronic Mutations. *Hum Mutat* [Internet]. 2016 Feb;37(2):184–93. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/humu.22926>

18. Baux D, Vaché C, Blanchet C, Willems M, Baudoin C, Moclyn M, et al. Combined genetic approaches yield a 48% diagnostic rate in a large cohort of French hearing-impaired patients. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Dec 1;7(1):16783. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-16846-9>

19. Zernant J, Xie YA, Ayuso C, Riveiro-Alvarez R, Lopez-Martinez M-A, Simonelli F, et al. Analysis of the ABCA4 genomic locus in Stargardt disease. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2014 Dec 20;23(25):6797–806. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25082829>

20. Bauwens M, De Zaeytjld J, Weisschuh N, Kohl S, Meire F, Dahan K, et al. An Augmented ABCA4 Screen Targeting Noncoding Regions Reveals a Deep Intronic Founder Variant in Belgian Stargardt Patients. *Hum Mutat* [Internet]. 2015 Jan;36(1):39–42. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/humu.22716>

21. Khan M, Cornelis SS, Khan MI, Elmelik D, Manders E, Bakker S, et al. Cost-effective molecular inversion probe-based ABCA4 sequencing reveals deep-intronic variants in Stargardt disease. *Hum Mutat*. 2019;40(10):1749–59.

22. Fadaie Z, Khan M, Del Pozo-Valero M, Cornelis SS, Ayuso C, Cremers FPM, et al. Identification of splice defects due to noncanonical splice site or deep-intronic variants in ABCA4. *Hum Mutat* [Internet]. 2019;40(12):2365–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31397521>

23. Sangermano R, Garanto A, Khan M, Runhart EH, Bauwens M, Bax NM, et al. Deep-intronic ABCA4 variants explain missing heritability in Stargardt disease and allow correction of splice defects by antisense oligonucleotides. *Genet Med* [Internet]. Springer US; 2019;21(8):1751–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-018-0414-9>

24. To K, Adamian M, Berson EL. Histologic study of retinitis pigmentosa due to a mutation in the RP13 gene (PRPC8): comparison with rhodopsin Pro23His, Cys110Arg, and Glu181Lys. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2004

May;137(5):946–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939403014107>

25. Rivera A, White K, Stöhr H, Steiner K, Hemmrich N, Grimm T, et al. A comprehensive survey of sequence variation in the ABCA4 (ABCR) gene in Stargardt disease and age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet*. 2000;67(4):800–13.

26. Rozet JM, Gerber S, Souied E, Perrault I, Châtelain S, Ghazi I, et al. Spectrum of ABCR gene mutations in autosomal recessive macular dystrophies. *Eur J Hum Genet*. 1998;6(3):291–5.

27. Lewis RA, Shroyer NF, Singh N, Allikmets R, Hutchinson A, Li Y, et al. Genotype/Phenotype Analysis of a Photoreceptor-Specific ATP-Binding Cassette Transporter Gene, ABCR, in Stargardt Disease. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1999 Feb;64(2):422–34. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707617480>

28. Allikmets R, Singh N, Sun H, Shroyer NF, Hutchinson A, Chidambaram A, et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet* [Internet]. 1997 Mar 1;15(3):236–46. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ng0397-236>

29. Le P, Stabej Q, Saihan Z, Rangesh N, Steele-stallard HB, Ambrose J, et al. Comprehensive sequence analysis of nine Usher syndrome genes in the UK National Collaborative Usher Study. 2011;

30. Schwartz SB, Aleman TS, Cideciyan A V, Windsor EAM, Sumaroka A, Roman AJ, et al. Disease Expression in Usher Syndrome Caused by VLGR1 Gene Mutation (USH2C) and Comparison with USH2A Phenotype. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 2005 Feb 1;46(2):734. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.04-1136>

31. Corton M, Tatu SD, Avila-Fernandez A, Vallespín E, Tapias I, Cantalapedra D, et al. High frequency of CRB1 mutations as cause of Early-Onset Retinal Dystrophies in the Spanish population. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1).

32. Zernant J, Schubert C, Im KM, Burke T, Brown CM, Fishman GA, et al. Analysis of the ABCA4 gene by next-generation sequencing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2011 Oct 31;52(11):8479–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911583>

33. den Hollander AI, ten Brink JB, de Kok YJM, van Soest S, van den Born LI, van Driel MA, et al. Mutations in a human homologue of Drosophila crumbs cause retinitis pigmentosa (RP12). *Nat Genet* [Internet]. 1999 Oct;23(2):217–21. Available from: http://www.nature.com/articles/ng1099_217

34. Jacobson SG, Cideciyan A V, Iannaccone A, Weleber RG, Fishman GA, Maguire AM, et al. Disease expression of RP1 mutations causing autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2000 Jun;41(7):1898–908. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10845615>

35. Kohl S, Christ-Adler M, Apfelstedt-Sylla E, Kellner U, Eckstein A, Zrenner E, et al. RDS/peripherin gene mutations are frequent causes of central retinal dystrophies. *J Med Genet*. 1997;34(8):620–6.
36. González-del Pozo M, Borrego S, Barragán I, Pieras JI, Santoyo J, Matamala N, et al. Mutation screening of multiple genes in Spanish patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa by targeted resequencing. *PLoS One*. 2011;6(12).
37. Ávila-Fernández A, Cantalapiedra D, Aller E, Vallespín E, Aguirre-Lambán J, Blanco-Kelly F, et al. Mutation analysis of 272 Spanish families affected by autosomal recessive retinitis pigmentosa using a genotyping microarray. *Mol Vis*. 2010;16(July):2550–8.
38. Cremers F. Autosomal recessive retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy caused by splice site mutations in the Stargardt's disease gene ABCR. *Hum Mol Genet* [Internet]. 1998 Mar 1;7(3):355–62. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/7.3.355>
39. Kinnick TR, Mullins RF, Dev S, Leys M, Mackey DA, Kay CN, et al. AUTOSOMAL RECESSIVE VITELLIFORM MACULAR DYSTROPHY IN A LARGE COHORT OF VITELLIFORM MACULAR DYSTROPHY PATIENTS. *Retina* [Internet]. 2011 Mar;31(3):581–95. Available from: <http://journals.lww.com/00006982-201103000-00022>
40. Collin RWJ, Littink KW, Klevering BJ, van den Born LI, Koenekoop RK, Zonneveld MN, et al. Identification of a 2 Mb Human Ortholog of Drosophila eyes shut/spacemaker that Is Mutated in Patients with Retinitis Pigmentosa. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2008;83(5):594–603. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.10.014>
41. Payne AM, Downes SM, Bessant DAR, Bird AC, Bhattacharya SS. Founder Effect, Seen in the British Population, of the 172 Peripherin/RDS Mutation—and Further Refinement of Genetic Positioning of the Peripherin/RDS Gene. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1998 Jan;62(1):192–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707601372>
42. Gerber S, Rozet JM, van de Pol TJR, Hoyng CB, Munnich A, Blankenagel A, et al. Complete Exon–Intron Structure of the Retina-Specific ATP Binding Transporter Gene (ABCR) Allows the Identification of Novel Mutations Underlying Stargardt Disease. *Genomics* [Internet]. 1998 Feb;48(1):139–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0888754397951648>
43. Keen TJ, Hims MM, McKie AB, Moore AT, Doran RM, Mackey DA, et al. Mutations in a protein target of the Pim-1 kinase associated with the RP9 form of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2002 Apr 24;10(4):245–9. Available from: <http://www.nature.com/articles/5200797>
44. Lotery AJ. Mutations in the CRB1 Gene Cause Leber Congenital Amaurosis. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2001 Mar 1;119(3):415. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophth.119.3.415>
45. Besnard T, García-García G, Baux D, Vaché C, Faugère V, Larrieu L, et al. Experience of targeted Usher exome sequencing as a clinical test [Internet].

Vol. 2, Molecular Genetics & Genomic Medicine. 2014. p. 30–43. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mgg3.25>

46.Baux D, Larrieu L, Blanchet C, Hamel C, Ben Salah S, Vielle A, et al. Molecular and in silico analyses of the full-length isoform of usherin identify new pathogenic alleles in Usher type II patients. *Hum Mutat* [Internet]. 2007 Aug;28(8):781–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/humu.20513>

47.Lenassi E, Vincent A, Li Z, Saihan Z, Coffey AJ, Steele-Stallard HB, et al. A detailed clinical and molecular survey of subjects with nonsyndromic USH2A retinopathy reveals an allelic hierarchy of disease-causing variants. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2015;23(10):1318–27. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ejhg.2014.283>

48.Antiñolo G, Sánchez B, Borrego S, Rueda T, Chaparro P, Cabeza JC. Identification of a new mutation at codon 171 of rhodopsin gene causing autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Hum Mol Genet* [Internet]. 1994;3(8):1421–1421. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/3.8.1421>

49.Stenirri S, Fermo I, Battistella S, Galbiati S, Soriani N, Paroni R, et al. Denaturing HPLC Profiling of the ABCA4 Gene for Reliable Detection of Allelic Variations. *Clin Chem* [Internet]. 2004 Aug 1;50(8):1336–43. Available from: <https://academic.oup.com/clinchem/article/50/8/1336/5640255>

50.Bravo-Gil N, Méndez-Vidal C, Romero-Pérez L, González-Del Pozo M, Rodríguez-De La Ruá E, Dopazo J, et al. Improving the management of Inherited Retinal Dystrophies by targeted sequencing of a population-specific gene panel. *Sci Rep* [Internet]. Nature Publishing Group; 2016;6(March):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep23910>

51.Glockle N, Kohl S, Mohr J, Scheurenbrand T, Sprecher A, Weisschuh N, et al. Panel-based next generation sequencing as a reliable and efficient technique to detect mutations in unselected patients with retinal dystrophies. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2014 Jan 17;22(1):99–104. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ejhg.2013.72>

52.Soens ZT, Branch J, Wu S, Yuan Z, Li Y, Li H, et al. Leveraging splice-affecting variant predictors and a minigene validation system to identify Mendelian disease-causing variants among exon-captured variants of uncertain significance. *Hum Mutat* [Internet]. 2017 Nov;38(11):1521–33. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/humu.23294>

53.Maw M, Kumaramanickavel G, Kar B, John S, Bridges R, Denton M. Two Indian siblings with Oguchi disease are homozygous for an arrestin mutation encoding premature termination. *Hum Mutat* [Internet]. 1998;11(S1):S317–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/humu.1380110199>

54.Han J, Rim JH, Hwang IS, Kim J, Shin S, Lee ST, et al. Diagnostic application of clinical exome sequencing in Leber congenital amaurosis. *Mol Vis*. 2017;23(September):649–59.

55.Zenteno JC, García-Montaño LA, Cruz-Aguilar M, Ronquillo J, Rodas-Serrano A, Aguilar-Castul L, et al. Extensive genic and allelic heterogeneity underlying

inherited retinal dystrophies in Mexican patients molecularly analyzed by next-generation sequencing. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(1):1–17.

56.Di Resta C, Spiga I, Presi S, Merella S, Pipitone GB, Manitto MP, et al. Integration of multigene panels for the diagnosis of hereditary retinal disorders using Next Generation Sequencing and bioinformatics approaches. *Electron J Int Fed Clin Chem Lab Med.* 2018;29(1):15–25.

57.Wang L, Zhang J, Chen N, Wang L, Zhang F, Ma Z, et al. Application of whole exome and targeted panel sequencing in the clinical molecular diagnosis of 319 Chinese families with inherited retinal dystrophy and comparison study. *Genes (Basel).* 2018;9(7):1–11.

58.Ellingford JM, Barton S, Bhaskar S, O’Sullivan J, Williams SG, Lamb JA, et al. Molecular findings from 537 individuals with inherited retinal disease. *J Med Genet.* 2016;53(11):761–7.

59.Birtel J, Gliem M, Mangold E, Müller PL, Holz FG, Neuhaus C, et al. Next-generation sequencing identifies unexpected genotype-phenotype correlations in patients with retinitis pigmentosa. *PLoS One.* 2018;13(12):1–18.

60.Jespersgaard C, Fang M, Bertelsen M, Dang X, Jensen H, Chen Y, et al. Molecular genetic analysis using targeted NGS analysis of 677 individuals with retinal dystrophy. *Sci Rep.* 2019;9(1):1–7.

61.Maugeri A, Klevering BJ, Rohrschneider K, Blankenagel A, Brunner HG, Deutman AF, et al. Mutations in the ABCA4 (ABCR) Gene Are the Major Cause of Autosomal Recessive Cone-Rod Dystrophy. *Am J Hum Genet [Internet].* 2000 Oct;67(4):960–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000292970763287X>

62.Eudy JD, Weston MD, Yao S, Hoover DM, Rehm HL, Ma-Edmonds M, et al. Mutation of a gene encoding a protein with extracellular matrix motifs in Usher syndrome type IIa. *Science [Internet].* 1998 Jun 12;280(5370):1753–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9624053>

63.Ezquerria-Inchausti M, Anasagasti A, Barandika O, Garai-Aramburu G, Galdós M, López de Munain A, et al. A new approach based on targeted pooled DNA sequencing identifies novel mutations in patients with Inherited Retinal Dystrophies. *Sci Rep.* 2018;8(1):1–12.

64.Bernardis I, Chiesi L, Tenedini E, Artuso L, Percesepe A, Artusi V, et al. Unravelling the Complexity of Inherited Retinal Dystrophies Molecular Testing : Added Value of Targeted Next-Generation Sequencing. Hindawi Publishing Corporation; 2016;2016.

MUTACIONES CONCOMITANTES EN DISTROFIAS HEREDITARIAS DE LA RETINA: POR QUÉ EL ASESORAMIENTO REPRODUCTIVO Y TERAPÉUTICO DEBE ABORDARSE CON CAUTELA

Dra. Ana Rodríguez-Muñoz; Dra. Belén García-Bohórquez; Dra. Teresa Jaijo; Dr. José María Millán.

Instituto de Investigación Sanitaria La Fe

Introducción

Las distrofias hereditarias de la retina (DHR) son un grupo de enfermedades caracterizadas por la muerte progresiva de fotorreceptores, dando lugar a la pérdida de la función visual y en muchos casos ceguera legal. Las DHR son tanto clínica como genéticamente muy heterogéneas y presentan un amplio abanico de síntomas, incluyendo visión borrosa, fotofobia, discromatopsia, nictalopía y defectos del campo visual¹.

Hasta la fecha, se han identificado 271 genes responsables de DHR sindrómicas y no sindrómicas (DHR-NS) (Retnet, <https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm#A-genes>, acceso octubre 2020), y se estima que aproximadamente un tercio de los genes responsables de DHR todavía no se han identificado².

Todo ello dificulta el diagnóstico de los pacientes. Sin embargo, la caracterización fenotípica y la detección de las mutaciones que causan la enfermedad son extremadamente importantes para el asesoramiento genético del paciente y, debido al desarrollo emergente de aproximaciones terapéuticas basadas en terapia génica, la posibilidad de que el paciente pueda beneficiarse de ensayos clínicos o futuros tratamientos.

La secuenciación de nueva generación (Next Generation Sequencing, NGS) basada en paneles de genes, exoma clínico, exoma completo (Whole Exome Sequencing, WES) o genoma (Whole Genome Sequencing, WGS) ha permitido aumentar la tasa diagnóstica de estos pacientes a unos valores impensables hace unos años^{3–5}.

Sin embargo, el estudio exhaustivo también puede dar lugar a hallazgos inesperados que dificulten el asesoramiento genético del paciente. En este sentido, presentamos la caracterización genética de cinco familias no relacionadas con coexistencia de diferentes DHR causadas por mutaciones en distintos genes y una descripción clínica detallada de cada familia.

Materiales y métodos

La cohorte a estudio incluyó 208 pacientes diagnosticados clínicamente de DHR-NS y 261 individuos no afectados, para los análisis de segregación familiar, procedentes de 124 familias no relacionadas. De todos ellos, seleccionamos las familias que presentaron mutaciones en más de un gen y que podían contribuir a la causa de la enfermedad. Se obtuvieron muestras de sangre o saliva de todos los participantes para la extracción del ADN empleando el protocolo del fabricante (MagNA Pure, Roche, Basel, Switzerland).

El diagnóstico clínico se llevó a cabo en el hospital La Fe y hospital de Manises. El fenotipado incluyó la historia médica, el árbol genealógico y un amplio estudio oftalmológico. Las pruebas de neurofisiología se realizaron de acuerdo a los criterios de la International Society for Clinical Electrophysiology of Vision⁶.

El estudio genético, el análisis de los datos y la interpretación de variantes se realizaron como describimos previamente en Rodríguez-Muñoz et al. 20205.

Resultados

De las 124 familias, identificamos cinco (4%) con mutaciones en más de un gen potencialmente causantes de DHR. Los árboles genealógicos de las cinco familias, incluyendo las mutaciones identificadas, están representados en la Figura 1.

Familia fRPN-NB

El probando de esta familia (RPN-316) refirió visión borrosa a partir de los 15 años de edad. A los 17, cuando empezó a

manifestar nictalopía y problemas de adaptación a la oscuridad, fue diagnosticado de retinosis pigmentaria (RP). La historia familiar reveló la presencia de RP en tres generaciones anteriores y sucesivas. Las pruebas oftalmológicas realizadas a los familiares pusieron de manifiesto que entre los afectados había variabilidad en la presentación de los síntomas y en la progresión de la RP. Por ejemplo, el paciente RPN-576 fue diagnosticado a la edad de dos años de RP y a los 30 años ya padecía ceguera legal.

Mediante el análisis NGS del paciente RPN-316 identificamos la mutación p.(Arg681Cys) en el gen SNRNP200, la cual fue también detectada en ocho familiares con RP y cuatro asintomáticos (RP-414, RP-417, RP-418 y RPN-575) (Figura 1A). Estos últimos con edades comprendidas entre los 26-31 años en el momento del estudio. Por otra parte, la mutación p.(Arg681Cys) no se detectó en otros cuatro familiares con RP (RPN-481, RPN-569, RPN-576 y RPN-578). Sorprendentemente, estos pacientes no portadores de la mutación eran aquéllos que padecían RP de inicio en la infancia. Posteriormente, en el análisis NGS del paciente RPN-481 se identificó la mutación p.(Arg118Cys) en el gen RP2, que fue también detectada en otros 10 miembros de la familia: cuatro varones afectados y seis mujeres (Figura 1A). De todas las mujeres portadoras de la mutación en RP2, solo la paciente RP-573 tenía síntomas de RP. Además, esta paciente y su padre (RPN-572) fueron los únicos miembros de la familia fRPN-NB estudiados en los que identificamos ambas mutaciones (Figura 1A).

Familia fRPN-142

El caso índice de esta familia, el paciente RPN-301, aunque fue diagnosticado de RP a los 10 años, manifestaba nictalopía desde la infancia temprana. Su abuela (RPN-300), diagnosticada a los 50 años, y primo materno (RPN-302), diagnosticado a los seis años, también estaban afectados de RP (Figura 1B).

Mediante el estudio del panel de genes identificamos en el paciente RPN-301 tres mutaciones en diferentes genes. La primera de ellas fue la mutación c.247+2T>A en el gen RPGR. El estudio de segregación familiar confirmó la presencia de dicha mutación en los familiares afectados y en las madres de los dos primos afectados (RPN-364 y RPN-367), las cuales solo presentaban una ligera miopía en el momento del estudio. La segunda mutación

identificada en el paciente RPN-301 fue p.(His326Glnfs*9) en BEST1, la cual detectamos solamente en su padre (RPN-559) totalmente asintomático. La tercera mutación identificada en el probando, p.(Tyr199Valfs*2) en el gen SNRNP200, no fue detectada en ninguno de los familiares, de los que estudiamos tanto el ADN procedente de una muestra de sangre como de saliva (Figura 1B).

Familia fRPN-169

La paciente RPN-336 es el único caso de RP en la familia fRPN-169. Fue diagnosticada a la edad de 11 años. A los 60, la paciente solo percibía luces y sombras, además de presentar cataratas y nistagmus en ambos ojos. Por otra parte, la paciente nunca refirió problemas auditivos.

En el estudio genético identificamos dos mutaciones en el gen USH2A: (p.(Thr352Ile), p.(Glu767Serfs*21), localizadas en diferentes alelos, y la mutación p.(Ile681Asnfs*17) en RP1.

Familia fRPN-194

El paciente RPN-432 fue diagnosticado de retinopatía periférica a la edad de 9 años. A los 17, presentaba disminución del campo visual y de la agudeza visual. Por otra parte, la hermana del probando (RPN-433) presentó degeneración retiniana periférica de inicio a los ocho años (Figura 3H).

Mediante el estudio del panel de genes se identificó en el probando la mutación p.(Ala469Thr) y el polimorfismo p.(Thr153Met), descrito como posible inductor de sensibilidad a la enfermedad, en el gen CNGB3. Además, en este paciente también se identificó la mutación p.(Pro2301Leu) en el gen PRPF8. Mediante el estudio de segregación familiar, se detectó que las mutaciones en el gen CNGB3 estaban en diferentes alelos y que la paciente RPN-433 también era portadora de las mismas. Sin embargo, la mutación en PRPF8 no se detectó en ningún otro miembro de la familia, de los que estudiamos tanto el ADN procedente de una muestra de sangre como de saliva (Figura 1D).

Familia fRPN-219

El paciente RPN-508 fue diagnosticado de distrofia macular a los 16 años. A los 26, presentaba características típicas de una retinopatía relacionada con el gen ABCA4. La hermana del probando (RPN-507) fue diagnosticada de distrofia macular

a los 14 años. A los 24, presentó las mismas características oftalmológicas de su hermano. Sin embargo, a diferencia de su hermano, ella remitió disminución de la agudeza visual desde la infancia además de presentar pelo y ojos claros con ligero estrabismo.

El estudio de NGS en el probando reveló dos mutaciones en el gen ABCA4: p.(Arg1129Leu) y p.(Leu1940Pro). Mediante el estudio de segregación familiar, se detectó que las mutaciones en el gen ABCA4 estaban en diferentes alelos y que la paciente RPN-507 también era portadora de las mismas. Por otra parte, se secuenciaron los cinco exones del gen TYR a la paciente RPN-507, identificándose dos mutaciones: p.(Arg217Trp) y p.(Arg402Gln) en diferentes alelos (Figura 1E).

Discusión

Las DHR son especialmente heterogéneas con más de 12.000 variantes probablemente patogénicas en más de 200 genes. Hanany et al. 8 calcularon que el 36% de la población mundial (1 de cada 2,8 individuos) era portador de al menos una mutación relacionada con DHR autosómicas recesivas. Esta alta tasa de portadores nos hace pensar que, en un número no insignificante de pacientes con DHR, la enfermedad, podría estar causada por mutaciones en más de un gen o diferentes DHR podrían coincidir en una misma familia. Esto tendría una gran repercusión en el correcto asesoramiento, tanto reproductivo como terapéutico, de los pacientes. El presente estudio describe los hallazgos clínicos y moleculares de pacientes procedentes de cinco familias con mutaciones en más de un gen, que potencialmente podrían ser la causa de la DHR. El porcentaje de coexistencia de mutaciones en genes causantes de DHR en la misma familia en nuestra cohorte alcanza el 4%, mientras que este porcentaje es solo del 1% en otro estudio⁹.

En la familia fRPN-NB, identificamos dos mutaciones: SNRNP200 p.(Arg681Cys)¹⁰ y RP2 p.(Arg118Cys)¹¹, que en los pacientes RPN-572 y RPN-573 podría contribuir conjuntamente al fenotipo de la distrofia de retina. Mutaciones en SNRNP200 están implicadas en

RP autosómica dominante (AD)¹². En este estudio, detectamos la mutación SNRNP200 p.(Arg681Cys) en 13 miembros de la familia fRPN-NB. La edad de inicio de la enfermedad en estos pacientes varía desde los 15 a los 18 años, con una reducción severa del campo visual antes de la década de los 50. Sin embargo, de los portadores, cuatro presentaron penetrancia incompleta, como se sospechaba anteriormente para SNRNP200¹³. Estos hallazgos sugieren la existencia de mecanismos modificadores de la expresión de SNRNP200, como se postuló para PRPF3114,¹⁵. Además, este es el primer estudio que presenta casos clínica y genéticamente bien caracterizados con mutaciones patogénicas en SNRNP200 y penetrancia incompleta. Por otra parte, mutaciones en RP2 se asocian a RP ligada al cromosoma X (RP-LX), el subtipo más grave de esta enfermedad. Los pacientes varones con RP-LX presentan un fenotipo grave. En cambio, las mujeres portadoras presentan un amplio espectro de características clínicas que pueden variar desde asintomáticas a síntomas severos similares a los observados en pacientes varones^{16,17}. Aquí, identificamos la mutación RP2 p.(Arg118Cys) en cinco hombres y seis mujeres de la familia fRPN-NB. Los pacientes varones presentaron RP de inicio temprano y un fenotipo severo antes de la tercera década de vida, mientras que todas las mujeres portadoras excepto una eran asintomáticas. Estos hallazgos coinciden con los previamente publicados. La paciente RPN-573 es la única mujer portadora de ambas mutaciones identificadas en la familia, por lo que descartar la repercusión de la mutación en RP2 en el fenotipo de la paciente es complicado. Li et al.¹⁸ describieron una familia de 12 miembros afectados con mutaciones en SNRNP200 y una edad de inicio media de la RP de 7-8 años, similar a la de nuestra paciente.

En el probando de la familia fRPN-142, identificamos tres mutaciones en diferentes genes. La primera fue RPGR c.247+2T>A que cosegregó con la enfermedad en todos los individuos afectados. Como esperábamos, también se detectó dicha mutación en las madres asintomáticas de los pacientes varones (Figura 1B). Se han observado mutaciones en RPGR en el 70-80% de los pacientes con RP-LX ¹⁹. La segunda mutación identificada en el paciente RPN-301 fue BEST1 p.(His326Glnfs*9). Las mutaciones en BEST1

están principalmente asociadas a distrofia macular de Best y distrofia foveomacular viteliforme del adulto, ambas pueden presentar un patrón de herencia AR o AD. En el paciente RPN-301, la mutación en BEST1 fue heredada de su padre no afectado, por lo que p.(His326Glnfs*9) probablemente se comporte como un alelo recesivo de la forma AR. La tercera mutación identificada en el probando fue SNRNP200 p.(Tyr199Valfs*2). El estudio de segregación familiar indicó que esta mutación apareció de novo en este paciente (Figura 1B). Como se ha mencionado anteriormente, mutaciones en el gen SNRNP200 se asocian a RP AD con penetrancia incompleta. Por tanto, en este paciente, la mutación en SNRNP200 estaría implicada en la RP, aunque los primeros signos de la enfermedad podrían estar enmascarados por una RP avanzada debida a la mutación en RPGR.

En el único miembro afectado de la familia fRPN-169, identificamos dos mutaciones en USH2A y una mutación en RP1. Defectos en USH2A dan lugar a RP AR y síndrome de Usher tipo 2 (USH2). Lenassi et al. 20 propusieron un modelo según el cual la presencia o ausencia de pérdida auditiva dependía de la presencia de mutaciones "específicas de la retina". Sin embargo, p.(Glu767Serfs*21) es la mutación más prevalente en pacientes USH2 de origen europeo y p.(Thr352Ile) se identificó una vez en un paciente USH221. La paciente de nuestro estudio no refirió problemas auditivos, pero no hemos podido conseguir ninguna audiometría o datos otorrinolaringológicos de la misma, por lo que no podemos descartar que la paciente tenga una hipoacusia moderada debida a las mutaciones en USH2A. Mutaciones en RP1 se han asociado a diferentes fenotipos, que varían desde RP a distrofia macular AR y distrofia de conos-bastones (DCB) AR22–24. Sin embargo, la mutación p.(Ile681Asnfs*17) se localizó en una region hot spot de mutaciones dominantes (aproximadamente entre los aminoácidos 500 y 1053)23,25,26, por lo que se espera que resulte en una proteína truncada con efecto dominante negativo, dando lugar a RP AD. En general, la edad de inicio en los pacientes con RP1 asociada a RP AD es entre la segunda y la cuarta década, aunque también hay casos descritos de inicio en la adolescencia23–25. Algo similar ocurre en pacientes con RP AR asociada a USH2A20. Nuestra paciente fue diagnosticada de

RP a los 11 años, antes de lo habitual para estos dos genes por separado. Por lo tanto, es tentador especular que el fenotipo de la paciente RPN-316 podría deberse a defectos sinérgicos de las mutaciones en RP1 and USH2A.

En el probando (RPN-432) de la familia fRPN-194, identificamos la mutación p.(Ala469Thr) en trans con el polimorfismo p.(Thr153Met) en el gen CNGA3, asociado a DCB AR. Los estudios in vitro demuestran que la mutación p.(Thr153Met) podría contribuir a una susceptibilidad a la enfermedad en combinación con otros factores genéticos y no genéticos²⁷. También se identificó la mutación PRPF8 p.(Pro2301Leu) en el probando, previamente no descrita. Sin embargo, se han descrito casos de RP AD con el mismo residuo mutado: p.(Pro2301Thr y p.(Pro2301Ser)^{28,29}. El análisis de segregación familiar indicó que la mutación en PRPF8 muy probablemente apareció de novo en el paciente RPN-432 (Figura 1D). Por otra parte, la hermana afectada (RPN-433) era solo portadora de las mutaciones en CNGB3, pero no de la mutación en PRPF8 que podría explicar su fenotipo. En la paciente RPN-433 la causa subyacente de la enfermedad podría ser debida a defectos en otros genes no analizados en el presente estudio.

En la familia fRPN-219, la hermana del probando (RPN-507) presentó mutaciones recesivas en ABCA4 y TYR. Mutaciones en el gen ABCA4 se asocian sobre todo a la enfermedad de Stargardt y DCB AR, mientras que defectos en el gen TYR se asocian con albinismo oculocutáneo tipo 1 (OCA1), subdividido en OCA1A (forma severa) y OCA1B (forma leve), dependiendo de la actividad residual de la tirosinasa^{27, 28}. La variante p.(Arg402Gln) identificada en la paciente RPN-507 por sí sola no es suficiente para causar albinismo, ya que se han identificado individuos homocigotos para esta variante sin signos clínicos de albinismo, como la madre de la paciente RPN-507 (Figura 1E)^{30,31}. Sin embargo, se ha descrito que esta variante resulta en un albinismo parcial cuando está en trans con una variante patogénica^{32,33}. Aunque los últimos hallazgos oftalmológicos mostraron una progresión homogénea de la enfermedad entre los dos hermanos y típica de la enfermedad de Stargardt, el OCA1B podría ser la causa de un inicio más temprano de los síntomas en la paciente

RPN-507, ya que los pacientes con OCA1B carecen de pigmento de forma congénita y gradualmente van acumulándolo.

Conclusión

En resumen, en este estudio se demuestra que la coexistencia de diferentes DHR causadas por mutaciones en múltiples genes es más frecuente de lo descrito anteriormente. Las familias con una variación fenotípica importante o individuos con penetrancia incompleta podrían hacernos sospechar de una herencia compleja. Estos hallazgos refuerzan la complejidad de las DHR y subrayan la necesidad de combinar las pruebas genéticas de alto rendimiento con la caracterización clínica. Esta complejidad dificulta el asesoramiento genético preciso, la elección de la opción reproductiva más apropiada y la participación de algunos pacientes en futuros ensayos clínicos basados en terapia génica.

Referencias

1. Berger W, Kloeckener-Gruissem B, Neidhardt J. The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(5):335-375. doi:10.1016/j.preteyeres.2010.03.004
2. Den Hollander AI, Black A, Bennett J, Cremers FPM. Lighting a candle in the dark: Advances in genetics and gene therapy of recessive retinal dystrophies. *J Clin Invest.* 2010;120(9):3042-3053. doi:10.1172/JCI42258
3. Carss K, Arno G, Erwood M, et al. Comprehensive Rare Variant Analysis via Whole-Genome Sequencing to Determine the Molecular Pathology of Inherited Retinal Disease. *Am J Hum Genet.* 2017;100(1):75-90. doi:10.1016/j.ajhg.2016.12.003
4. Sanchis-Juan A, Stephens J, French CE, et al. Complex structural variants in Mendelian disorders: identification and breakpoint resolution using short- and long-read genome sequencing. *Genome Med.* 2018;10(1):95. doi:10.1186/s13073-018-0606-6
5. Rodríguez-Muñoz A, Aller E, Jaijo T, et al. Expanding the clinical and molecular heterogeneity of nonsyndromic inherited retinal dystrophies. *J Mol Diagn.* February 2020. doi:10.1016/j.jmoldx.2020.01.003
6. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol.* 2015;130(1):1-12. doi:10.1007/s10633-014-9473-7
7. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of

the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-423. doi:10.1038/gim.2015.30

8. Hanany M, Rivolta C, Sharon D. Worldwide carrier frequency and genetic prevalence of autosomal recessive inherited retinal diseases. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(5):2710-2716. doi:10.1073/pnas.1913179117

9. Jespersgaard C, Fang M, Bertelsen M, et al. Molecular genetic analysis using targeted NGS analysis of 677 individuals with retinal dystrophy. *Sci Rep.* 2019;9(1):1219. doi:10.1038/s41598-018-38007-2

10. Benaglio P, Mcgee TL, Capelli LP, Harper S, Berson EL, Rivolta C. Next generation sequencing of pooled samples reveals new SNRNP200 mutations associated with retinitis pigmentosa. *Hum Mutat.* 2011;32(6). doi:10.1002/humu.21485

11. Bader I, Brandau O, Achatz H, et al. 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. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2003;44(4):1458. doi:10.1167/iovs.02-0605

12. Zhao C, Bellur DL, Lu S, et al. Autosomal-Dominant Retinitis Pigmentosa Caused by a Mutation in SNRNP200, a Gene Required for Unwinding of U4/U6 snRNAs. *Am J Hum Genet.* 2009;85(5):617-627. doi:10.1016/j.ajhg.2009.09.020

13. Bowne SJ, Sullivan LS, Avery CE, et al. Mutations in the small nuclear riboprotein 200 kDa gene (SNRNP200) cause 1.6% of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Mol Vis.* 2013;19:2407-2417.

14. Rose AM, Shah AZ, Venturini G, et al. Transcriptional regulation of PRPF31 gene expression by MSR1 repeat elements causes incomplete penetrance in retinitis pigmentosa. *Sci Rep.* 2016;6(1):19450. doi:10.1038/srep19450

15. Venturini G, Rose AM, Shah AZ, Bhattacharya SS, Rivolta C. CNOT3 is a modifier of PRPF31 mutations in retinitis pigmentosa with incomplete penetrance. *PLoS Genet.* 2012;8(11):e1003040. doi:10.1371/journal.pgen.1003040

16. Branham K, Othman M, Brumm M, et al. Mutations in RPGR and RP2 account for 15% of males with simplex retinal degenerative disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(13):8232-8237. doi:10.1167/iovs.12-11025

17. Kurata K, Hosono K, Hayashi T, et al. X-linked Retinitis Pigmentosa in Japan: Clinical and Genetic Findings in Male Patients and Female Carriers. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6). doi:10.3390/ijms20061518

18. Li N, Mei H, MacDonald IM, Jiao X, Hejtmancik JF. Mutations in ASCC3L1 on 2q11.2 are associated with autosomal dominant retinitis pigmentosa in a Chinese family. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(2):1036-1043. doi:10.1167/iovs.09-3725

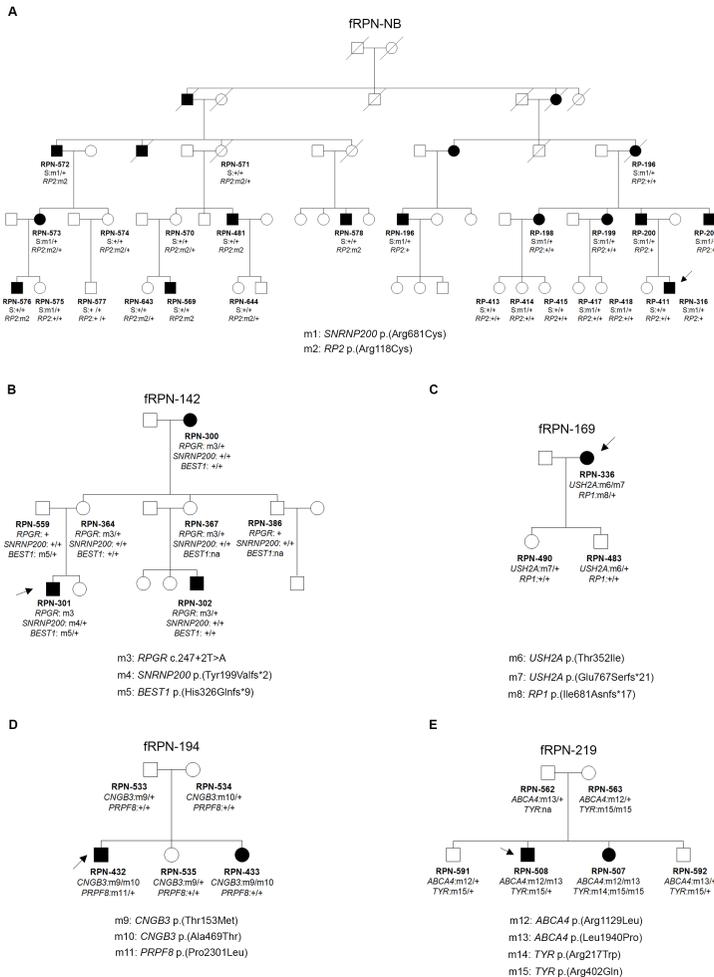
19. Fahim AT, Bowne SJ, Sullivan LS, et al. Allelic Heterogeneity and Genetic Modifier Loci Contribute to Clinical Variation in Males with X-Linked Retinitis Pigmentosa Due to RPGR Mutations. *Janecke AR, ed. PLoS One.* 2011;6(8):e23021. doi:10.1371/journal.pone.0023021

20. Lenassi E, Vincent A, Li Z, et al. A detailed clinical and molecular survey of subjects with nonsyndromic USH2A retinopathy reveals an allelic hierarchy of disease-causing variants. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(10):1318-1327. doi:10.1038/ejhg.2014.283
21. Bonnet C, Grati M, Marlin S, et al. Complete exon sequencing of all known Usher syndrome genes greatly improves molecular diagnosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6(1):21. doi:10.1186/1750-1172-6-21
22. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet.* 2006;368(9549):1795-1809. doi:10.1016/S0140-6736(06)69740-7
23. Audo I, Mohand-Saïd S, Dhaenens C-M, et al. RP1 and autosomal dominant rod-cone dystrophy: novel mutations, a review of published variants, and genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat.* 2012;33(1):73-80. doi:10.1002/humu.21640
24. Verbakel SK, van Huet RAC, den Hollander AI, et al. Macular Dystrophy and Cone-Rod Dystrophy Caused by Mutations in the RP1 Gene: Extending the RP1 Disease Spectrum. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(4):1192-1203. doi:10.1167/iovs.18-26084
25. Berson EL, Grimsby JL, Adams SM, et al. Clinical features and mutations in patients with dominant retinitis pigmentosa-1 (RP1). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(10):2217-2224.
26. Chen LJ, Lai TYY, Tam POS, et al. Compound heterozygosity of two novel truncation mutations in RP1 causing autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(4):2236-2242. doi:10.1167/iovs.09-4437
27. Meighan PC, Peng C, Varnum MD. Inherited macular degeneration-associated mutations in CNGB3 increase the ligand sensitivity and spontaneous open probability of cone cyclic nucleotide-gated channels. *Front Physiol.* 2015;6:177. doi:10.3389/fphys.2015.00177
28. McKie AB, McHale JC, Keen TJ, et al. Mutations in the pre-mRNA splicing factor gene PRPC8 in autosomal dominant retinitis pigmentosa (RP13). *Hum Mol Genet.* 2001;10(15):1555-1562. doi:10.1093/hmg/10.15.1555
29. Ziviello C, Simonelli F, Testa F, et al. Molecular genetics of autosomal dominant retinitis pigmentosa (ADRP): a comprehensive study of 43 Italian families. *J Med Genet.* 2005;42(7):e47. doi:10.1136/jmg.2005.031682
30. Tripathi RK, Strunk KM, Giebel LB, Weleber RG, Spritz RA. Tyrosinase gene mutations in type I (tyrosinase-deficient) oculocutaneous albinism define two clusters of missense substitutions. *Am J Med Genet.* 1992;43(5):865-871. doi:10.1002/ajmg.1320430523
31. Preising MN, Forster H, Gonser M, Lorenz B. Screening of TYR, OCA2, GPR143, and MC1R in patients with congenital nystagmus, macular hypoplasia, and fundus hypopigmentation indicating albinism. *Mol Vis.* 2011;17:939-948.
32. Hutton SM, Spritz RA. A comprehensive genetic study of autosomal recessive ocular albinism in Caucasian patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(3):868-872. doi:10.1167/iovs.07-0791
33. Chiang P-W, Spector E, Tsai AC-H. Oculocutaneous albinism spectrum. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(7):1590-1591. doi:10.1002/ajmg.a.32939

Figure 1. Pedigrees of IRD families with identified mutations.

The filled symbols indicate affected individuals and the open symbols indicate unaffected individuals. Individuals from whom DNA sample were available are indicated with identification numbers. The arrows indicate the index cases in each family and “+” indicates wild-type allele. Abbreviations: m, mutation; na, not available; S, SNRNP200.

Nomenclature according to Genbank reference sequence: NM_000350 for ABCA4, NM_004183 for BEST1, NM_019098 for CNGB3, NM_006445 for PRPF8, NM_001034853 for RPGR, NM_006269 for RP1, NM_006915 for RP2, NM_014014 for SNRNP200, NM_000372 for TYR, NM_206933 for USH2A.



FACTORES MODIFICABLES PARA EL CURSO DE LA MIOPIA. ESTADO ACTUAL

Dra. Maria Dolores Pinazo-Durán.

Unidad Investigación Oftalmológica “Santiago Grisolia” y Grupo de Investigación en Oftalmobiología Celular y Molecular de la Universidad de Valencia. Red Temática de Investigación Cooperativa en Patología Ocular “OFTARED”

Introducción:

Asistimos a una pandemia de miopía, que en adultos jóvenes afecta al 80% (30% más que en anteriores décadas), y que no puede explicarse solo por la influencia genética. Debemos demostrar la contribución de factores exógenos potencialmente modificables, y diseñar nuevas acciones preventivas para toda la población.

Material y Métodos:

600 participantes fueron divididos según edad y error refractivo (ER) miópico en: Grupo 1 (G1; 5-22 años), Grupo 2 (G2; 23-40 años) y Grupo 3 (G3; 41-55 años). Excluimos mayores de 56 años por comorbilidades que influyeran negativamente en la estadística. El análisis se realizó mediante el programa SPSS 24.0.

Resultados:

La edad media fue de 12+5 años (G1), 31+7 años (G2) y 48+4 años (G3). El equivalente esférico fue significativamente mayor en G2/G3 que G1, con -6 + 4 dioptrías de media. El ER osciló

entre -0'50 a -23 dioptrías. Fueron significativamente superiores el índice de masa corporal (en G3; $p < 0,001$), adherencia a dieta mediterránea (G2; $p < 0,001$), realización de ejercicio físico (G1 y G2; $p < 0,002$), tabaquismo (G2; $p = 0,0000$). La exposición a pantallas de visualización de datos (móvil, tableta, ordenador, televisión) fue común a todas las edades. Todas las variables correlacionaron con la progresión de la miopía en los grupos de estudio.

Conclusiones:

Los factores de riesgo para el aumento de la miopía son similares a los de la progresión: >40 años, obesidad, nutrición deficiente, ejercicio físico escaso, exposición excesiva a PVD, y tabaquismo. Nuestro estudio sugiere que se debe modificar el estilo de vida para retrasar el comienzo y progresión de la miopía y sus complicaciones.

AMPLIACIÓN DEL ESPECTRO CLÍNICO DE LAS DISTROFIAS RETINIANAS PRODUCIDAS POR MUTACIONES DEL GEN PRPH2

Dra. Rosa M Coco Martín.

Profesora de Oftalmología. Universidad de Valladolid

Introducción

Las mutaciones en el gen Peripherin-2 (PRPH2) (OMIM: 179605) se encuentran entre las más frecuentes entre las causantes de enfermedades retinianas hereditarias (IRD) [1], siendo aún mucho más frecuentes si miramos sólo aquellas enfermedades que afectan principalmente a la retina central [2]. Generalmente tienen un patrón de herencia autosómico dominante.

Estas mutaciones pueden afectar a la función de la proteína que codifica este gen, llamada también periferina, que actúa como componente estructural del fotorreceptor pero también como proteína clave para la señalización celular, por lo tanto se pueden afectar ambas funciones, o una más que la otra. Por otra parte, esta afectación puede ser diferentes en los conos y bastones, contribuyendo así a la heterogeneidad fenotípica que caracteriza a este grupo de enfermedades, es decir a los distintos cuadros clínicos observados en estos pacientes [3].

Se han vinculado más de 175 mutaciones patogénicas en el gen PRPH2 a numerosas enfermedades de la retina humana que se pueden encontrar resumidas en <http://www.retina-international.org/files/sci-news//rdsmut.htm> [4]. Como ya se ha dicho, los cuadros clínicos que se encuentran asociados a estas mutaciones muestran una variabilidad significativa en la edad al inicio, la gravedad y una variedad de características clínicas, incluidas las limitadas a la mácula, como la distrofia macular viteliforme del

adulto (AVMD, MIM 608161), la distrofia con patrón de mariposa (PD, MIM 169150), o la distrofia coroidea areolar central (CACD, MIM 613105); así como enfermedades que afectan a la retina de forma más extensa, como la retinitis pigmentosa 7 (RP, MIM 608133) o la retinitis punctata albescens (MIM 136880). También se ha descrito RP digénica causada por mutaciones heterocigóticas de la Proteína de membrana 1 (ROM1) y de PRPH2, proteínas que se localizan y funcionan juntas en el segmento externo del fotorreceptor. Además, se ha observado que mutaciones homocigotas de PRPH2 pueden causar amaurosis congénita de Leber 18 (MIM 608133). Por último, el fondo de ojo de algunos pacientes con mutación en el gen PRPH2 también puede parecer similar al Fundus Flavimaculatus que habitualmente se asocian con mutaciones del gen miembro 4 de la subfamilia A del casete de unión a ATP (ABCA4) pero con una función retiniana mucho mejor preservada, y en este caso se denominaría a la enfermedad distrofia en patrón multifocal simulando fundus flavimaculatus [5]. Además, se ha publicado que existe una gran variabilidad incluso en mutaciones puntuales entre miembros de la misma familia que pueden presentar fenotipos muy distintos [6,7].

Por lo tanto, las mutaciones en el gen PRPH2 se asocian con una marcada heterogeneidad fenotípica y muestran una correlación genotipo-fenotipo relativamente limitada [8]. Esto se debe a que hay una transición de una clasificación clínica a otra a medida que los pacientes envejecen, pero también se debe a la variabilidad fenotípica inter e intrafamiliar, incluso entre todos los pacientes portadores del mismo alelo mutante que tienen edades similares.

Serie de Casos

Recientemente hemos publicado un estudio en el que presentamos el fenotipo y el genotipo de ocho familias (24 pacientes) con enfermedades retinianas asociadas con siete mutaciones distintas del gen PRPH2.

Un paciente aislado presentaba la mutación P.Arg46Ter en PRPH2 junto con dos mutaciones patogénicas heterocigóticas (p.Leu2027Phe y p.Gly1977Ser) en el gen ABCA4 que le causaban

atrofia coriorretiniana extensa que afectaba a la retina media y tenía preservación foveal que le hacía conservar una agudeza visual razonablemente buena, con un campo visual muy alterado. Por tener mutaciones en 2 genes distintos que se sabe que son patogénicas, consideramos que podría ser un fenotipo combinado, es decir que presenta características clínicas simultáneas de ambas enfermedades.

Otra familia que portaba la misma mutación (p.Arg46Ter) presentó también un fenotipo de distrofia macular viteliforme del adulto, que ya había descrito en relación con esta mutación. Se trataba de hermanos con distrofia viteliforme del adulto, de 56, 51 y 46 años. Los tres tenían depósitos subretinianos foveales y/o parafoveales amarillentos en el área foveal de ambos ojos. Los cambios fueron bilaterales y simétricos. Los pacientes sólo se quejaban de una leve distorsión y los electroretinogramas fueron normales.

También encontramos la mutación p.Lys154 del gen PRPH2 asociada a la mutación p.Arg2030Glu en el gen ABCA4 en un paciente con distrofia de patrón multifocal simulando fundus flavimaculatus, para quien consideramos ABCA4 como un posible gen modificador del fenotipo. El paciente de 37 años refería que había sido diagnosticado de Fundus Flavimaculatus, pero su bisabuela paterna, su tía abuela paterna y las dos hijas de esta última también tenían mala visión. Por lo tanto, el pedigrí sugería una herencia aparentemente no penetrante. La agudeza visual del paciente fue 1,25 en ojo derecho y 1 en el izquierdo. El campo visual mostró solo una leve disminución de la sensibilidad en el ojo derecho. Se observaron manchas amarillas en el polo posterior y en la periferia media bilateralmente. La tomografía de coherencia óptica mostró una irregularidad o una leve ruptura de la capa nuclear exterior y la zona elipsoide se limitó a la región foveal. La autofluorescencia mostró una coroides oscura y una combinación de motas hipo e hiperfluorescentes con algunas áreas de atrofia retiniana incipiente extrafoveal. El electroretinograma escotópico mostró una leve disminución en la amplitud de la onda b; mientras que el fotópico y el multifocal fueron normales.

Por otra parte, aunque ya se sabía que la mutación p.Gly167Ser causaba distrofia de patrón, nosotros también describimos pacientes que presentaban atrofia coriorretiniana extensa, distrofia de patrón multifocal simulando fundus flavimaculatus y retinitis pigmentosa autosómica dominante como posibles fenotipos. Esta familia estaba compuesta por una madre y dos hijas, de 78, 53 y 51 años, respectivamente. La madre informó que su madre y su tía materna perdieron la visión a partir de la séptima década de la vida. La paciente había sido diagnosticada de atrofia macular a los 68 años después de la cirugía de cataratas, pero lograba una visión de 0,8 bilateral. El examen oftalmológico mostró pequeñas manchas amarillentas en el polo posterior con grandes placas de atrofia retiniana externa que se extendían a toda la retina periférica media. Estos cambios fueron bilaterales, simétricos y mucho más evidentes en la autofluorescencia. Las placas atróficas progresaron lentamente durante 10 años, de forma que la visión había disminuido a 0,2 con el ojo derecho y 0,8 en el ojo izquierdo. Sus hijas estaban asintomáticas y presentaban una visión de 1 pero tenían manchas amarillas en el polo posterior más numerosas en la hija mayor, quién también tenía pequeñas áreas de atrofia macular excéntricas más evidentes en autofluorescencia. El campo visual y el electroretinograma fueron normales en la hija menor a la que y diagnosticamos Distrofia en patrón simulando Fundus flavimaculatus. La hija mayor tenía registros electrorretinográficos por debajo del límite de normalidad por lo que le diagnosticamos de atrofia coriorretiniana extensa, pero la madre tenía un electroretinograma escotópico abolido con el fotópico subnormal y se quejaba de ceguera nocturna, por lo que diagnosticamos Retinitis pigmentosa autosómica dominante.

También identificamos la mutación p.Arg195Leu en una familia muy numerosa, en la que previamente se había descrito asociación con distrofia coroidea areolar central, pero en la que también encontramos pacientes afectados de retinitis pigmentosa autosómica dominante, y además observamos que causaba atrofia coriorretiniana extensa con mayor frecuencia que distrofia coroidea areolar central en esta familia.

Tuvimos la ocasión de examinar cuatro ramas diferentes de esta familia, todos con un antepasado común en un pequeño valle en

la región de Cantabria. La primera rama incluía a tres hermanos de 59, 58 y 42 años y su primo paterno de 53 años, quienes presentaron distrofia coroidea areolar central. La segunda rama estaba formada por un hombre, su madre y dos primos maternos (un varón y una mujer). Todos presentaban atrofia corioretiniana extensa que era más agresiva cuanto más joven era la edad de inicio de los síntomas y mayor la edad de cada paciente. La excepción fue la prima de 31 años que presentaba características clínicas de distrofia coroidea areolar central y un pequeño escotoma central, pero que aún tenía una agudeza visual bien conservada. La tercera rama incluía a una mujer de 18 años, su madre y la tía abuela materna de la madre. La joven y su madre tenían pérdida de visión central y puntos blanquecinos brillantes muy pequeños en la periferia media, con un electroretinograma escotópico subnormal y abolición del fotópico. La tía abuela tenía atrofia macular que era más compatible con distrofia coroidea areolar central. Finalmente, presentamos a un hombre de 45 años con atrofia corioretiniana extensa, que refería ceguera nocturna y tenía un electroretinograma escotópico abolido con el fotópico subnormal.

La mutación p.Val209Ile en PRPH2 se había descrito con anterioridad como causante de distrofia viteliforme del adulto. Nosotros la encontramos en un hombre de 56 años con una leve alteración de la visión central y características clínicas compatibles con viteliforme del adulto en su primera visita, pero que 14 años después presentaba un área de atrofia macular de tamaño medio con disminución importante de la visión. Su hija ha sido explorada a la edad de 51 años, presentando metamorfopsia leve con visión de 0,8 y finos depósitos amarillentos parafoveales hiperautofluorescentes en su ojo izquierdo que ocasionaban una pequeña rotura de la línea del Epitelio pigmentario de la retina en la tomografía de coherencia óptica.

Asimismo encontramos la mutación p.Pro216Ser en un miembro de una familia con numerosos miembros afectados de retinitis pigmentosa autosómica dominante. La paciente había sido examinada por primera vez por nosotros a la edad de 48 años cuando presentaba espículas pigmentadas en la periferia retiniana y retracción concéntrica de campo con electrorretinograma

abolido. En uno de sus ojos presentaba una visión más reducida como consecuencia de un edema de mácula que se complicó con un pequeño agujero lamelar.

Por último, identificamos una nueva mutación, c.824_828 + 3delinsCATTGGGCTCCTCATTGG, en un paciente con distrofia macular viteliforme del adulto. Se trataba de un caso esporádico de un hombre de 34 años, que refería metamorfopsia y pérdida visual central leve. No tenía antecedentes familiares de enfermedad ocular. El fondo de ojo mostró un depósito subfoveal amarillento que sugería distrofia viteliforme del adulto. El campo visual y el electroretinograma fueron normales.

Discusión

Como ya se ha dicho, no existen correlaciones consistentes genotipo-fenotipo, y una sola mutación en el gen PRPH2 puede causar un espectro de fenotipos [9, 10]. Aquí se han encontrado tres mutaciones missense (p.Gly167Ser, p.Val209Ile y p.Arg195Leu), una mutación nonsense (p.Arg46Ter), una deleción (p.Lys154del) y una mutación compleja (c.824_828 + 3delinsCATTGGGCTCCTCTCTC) con una deleción y una inserción de nucleótidos.

Hasta donde sabemos, esta es la primera vez que la variante genética c.824_828 + 3delinsCATTGGGCTCCTCATTGG en heterocigosidad se asoció con una enfermedad retiniana. Esta mutación provoca una mutación de desplazamiento de marco de lectura que afecta a dos residuos en el extremo 3' del segundo exón del gen PRPH2, pero también cambia las tres primeras bases del sitio de corte y empalme del donante canónico del segundo intrón. A menudo se supone que este tipo de variantes que afectan a +1 o 2 sitios de empalme interrumpen la función de los genes. Sin embargo, para clasificar tales variantes como patógenas, uno debe asegurarse de que las variantes nulas de estos genes sean un mecanismo conocido de patogenicidad. Nosotros verificamos que once de las doce mutaciones patógenas o probablemente patógenas enumeradas en la base de datos ClinVar después del residuo de aminoácido 275 son mutaciones nulas. Además, la

mutación patogénica c.828 + 3A> T (VCV000098713) afecta el mismo sitio de empalme del donante y otras dos mutaciones patogénicas involucran las posiciones -1 y -4 en el extremo 3' del mismo intrón, lo que apoya la patogenicidad de la mutación de nuestro paciente. En resumen, en nuestra opinión, la variante c.824_828 + 3delinsCATTTGGGCTCCTCATTTGG cumple los criterios para ser considerada como una posible mutación patogénica siguiendo los Estándares y Directrices de la ACMG para la interpretación de variantes de secuencia [11].

Por último, hay que tener en cuenta que factores como los genes modificadores obviamente pueden afectar a los fenotipos [12]. Pero además, siempre debe tenerse en cuenta el posible efecto de diferentes factores ambientales sobre el fenotipo [8,13-15]. Por lo tanto, recomendamos tener precaución y no predecir el curso clínico y / o la gravedad de la enfermedad basándose únicamente en la descripción de una única mutación.

Una limitación de este estudio fue la imposibilidad de determinar los genotipos de los padres que no estuvieron disponibles, por lo que fue difícil determinar la naturaleza de novo o hereditaria de algunas variantes. Sin embargo, y aunque los padres no estaban disponibles para el estudio, la mayoría de las familias tenían un pedigrí de herencia dominante que compensaba en parte esta limitación del estudio. Esto también impedía saber si las dos mutaciones del gen ABCA4 en el paciente de la primera familia descrita con la mutación p.Arg46Ter en el gen PRPH2 estaban en el mismo alelo o no; por ello, solo podemos plantear la hipótesis de que esto es un fenotipo combinado. Además, no incluimos el estudio de la variación del número de copias, que a veces contribuye significativamente a esclarecer la patogenicidad de las mutaciones [16].

Actualmente, no se ha desarrollado ningún tratamiento conocido para estas enfermedades y la presencia de otros modificadores genéticos (ROM1, ABCA4, etc.) dificulta el diseño de la terapia génica. Por lo tanto, estudiar estas patologías es importante para identificar nuevas formas de mejorar la visión en estos pacientes. Conocer las mutaciones que portan los pacientes también es importante para el asesoramiento genético.

Referencias

1. Pontikos, N.; Arno, G.; Jurkute, N.; Schiff, E.; Ba-Abbad, R.; Malka, S.; Gimenez, A.; Georgiou, M.; Wright, G.; Armengol, M.; et al. Genetic basis of inherited retinal disease in a molecularly characterized cohort of over 3000 families from the United Kingdom. *Ophthalmology* 2020, in press.
2. Birtel, J.; Eisenberger, T.; Gliem, M.; Müller, P.L.; Herrmann, P.; Betz, C.; Zahnleiter, D.; Neuhaus, C.; Lenzner, S.; Holz, F.G.; et al. Clinical and genetic characteristics of 251 consecutive patients with macular and cone/cone-rod dystrophy. *Sci. Rep.* 2018, 8, 4824, doi:10.1038/s41598-018-22096-0.
3. Chakraborty, D.; Conly, S.M.; Zulliger, R.; Naash, M.I. The K153Del PROH2 mutation differentially impacts photoreceptor structure and function. *Hum. Mol. Genet.* 2016, 25, 3500–3514.
4. Available online: <http://www.retina-international.org/files/sci-news//rdsmut.htm> (accessed on 28 may 2020).
5. Conley, S.M.; Naash, M.I. Focus on molecules: RDS. *Exp. Eye Res.* 2009, 89, 278–279, doi:10.1016/j.exer.2009.03.023.
6. Jacobson, S.; Cideciyan, A.V.; Maguire, A.V.; Bennet, J.; Sheffield, V.C.; Stone, E.M. Preferential rod and cone photoreceptor abnormalities in heterozygotes with point mutations in the RDS gene. *Exp. Eye Res.* 1996, 63, 603–608.
7. Apfelstedt-Sylla, E.; Theischen, M.; Rütger, K.; Wedemann, H.; Gal, A.; Zrenner, E. Extensive intrafamilial and interfamilial phenotypic variation among patients with autosomal dominant retinal dystrophy and mutations in the human RDS/peripherin gene. *Br. J. Ophthalmol.* 1995, 79, 28–34, doi:10.1136/bjo.79.1.28.
8. Boon, C.J.; Hollander, A.I.D.; Hoyng, C.B.; Cremers, F.P.; Klevering, B.J.; Keunen, J.E. The spectrum of retinal dystrophies caused by mutations in the peripherin/RDS gene. *Prog. Retin. Eye Res.* 2008, 27, 213–235, doi:10.1016/j.preteyeres.2008.01.002.
9. Boon, C.J.F.; van Schooneveld, M.J.; den Hollander, A.I.; van Lith-Verhoeven, J.J.C.; Zonneveld-Vrieling, M.N.; Theelen, T.; Cremers, F.P.M.; Hoyng, C.B.; Klevering, B.J. Mutations in the peripherin/RDS gene are an important cause of multifocal pattern dystrophy simulating STGD1/fundus flavimaculatus. *Br. J. Ophthalmol.* 2007, 91, 1504–1511.
10. Goldberg, A.F. Role of Peripherin/rds in Vertebrate Photoreceptor Architecture and Inherited Retinal Degenerations. *Int. Rev. Cytol.* 2006, 253, 131–175, doi:10.1016/s0074-7696(06)53004-9.
11. Richards, S.; Aziz, N.; Bale, S.; Bick, D.; Das, S.; Gastier-Foster, J.; Grody, W.W.; Hegde, M.; Lyon, E.; Spector, E.; et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 2015, 17, 405–423, doi:10.1038/gim.2015.30.

12. Scheetz, T.E.; Kim, K.-Y.; Swiderski, R.E.; Philp, A.R.; Braun, T.A.; Knudtson, K.L.; Dorrance, A.M.; DiBona, G.F.; Huang, J.; Casavant, T.L.; et al. Regulation of gene expression in the mammalian eye and its relevance to eye disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006, 103, 14429–14434, doi:10.1073/pnas.0602562103.
13. Paskowitz, D.M.; Lavail, M.M.; Duncan, J.L. Light and inherited retinal degeneration. *Br. J. Ophthalmol.* 2006, 90, 1060–1066, doi:10.1136/bjo.2006.097436.
14. Despret, M.D.G.; Klaver, C.C.W.; Witteman, J.C.; Bergen, A.A.; Kardys, I.; De Maat, M.P.M.; Boekhoorn, S.S.; Vingerling, J.R.; Hofman, A.; Oostra, B.A.; et al. Complement Factor H Polymorphism, Complement Activators, and Risk of Age-Related Macular Degeneration. *JAMA* 2006, 296, 301, doi:10.1001/jama.296.3.301.
15. Berson, E.L.; Rosner, B.A.; Sandberg, M.A.; Weigel-DiFranco, C.; Moser, A.; Brockhurst, R.J.; Hayes, K.C.; Johnson, C.A.; Anderson, E.J.; Gaudio, A.R.; et al. Clinical Trial of Docosahexaenoic Acid in Patients With Retinitis Pigmentosa Receiving Vitamin A Treatment. *Arch. Ophthalmol.* 2004, 122, 1297–1305, doi:10.1001/archophth.122.9.1297.
16. Zampaglione, E.; Kinde, B.; Emily, M.; Place, E.M.; Navarro-Gomez, D.; Maher, M.; Jamshidi, F.; Nassiri, S.; Mazzone, J.A.; Finn, C.; et al. Copy-number variation contributes 9% of pathogenicity in the inherited retinal degenerations. *Genet. Med.* 2020, 22, 1079–1087.

DEL LABORATORIO AL PACIENTE: LA ESENCIA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Dr. Pablo Palazón

Introducción

Desde la segunda mitad del siglo XX, la esperanza de vida en España no ha dejado de aumentar hasta, en la actualidad, estar por encima de los 83 años. Este aumento en la esperanza de vida ha sido, en parte, consecuencia de la mejora en el tratamiento farmacológico y prevención de las enfermedades. Rubéola, Sarampión, Viruela, Polio contaban sus víctimas a millares en España, pero hoy nos parecen un cuento del pasado. El SIDA ya no es una sentencia de muerte. Hoy en día, muchos tipos de cáncer son tratables. Incluso enfermedades altamente incapacitantes como la artritis reumatoide, ofrecen ahora una calidad de vida que parecía impensable hace unos años.

Los fármacos forman parte de nuestro día a día, sobre todo en etapas más avanzadas de la vida, pero ¿de dónde vienen estos fármacos que nos tomamos? ¿cómo sabe un médico que lo que me está prescribiendo es útil para mi? La respuesta a estas preguntas es gracias a los ensayos clínicos.

Antes de los ensayos clínicos

Hoy en día hablamos de ensayos clínicos en prensa y televisión como si siempre hubiesen sido la forma de evaluar fármacos. La verdad es que, pese a que la Humanidad lleva tratando

enfermedades miles de años, los ensayos clínicos son algo reciente y cuyo arte se ha desarrollado sobre todo en el siglo XX.

La consecuencia es que gran parte de los tratamientos en la antigüedad eran más bien placebos. Hoy en día nos causaría risa si alguien nos recomendase usar excrementos de cocodrilo como anticonceptivo (aunque bien pensado quizás...), pero era una práctica común en el antiguo Egipto. Esto era el resultado de basar la medicina en creencias, dichos, rumores y no en la ciencia.

Conforme avanzó la medicina y ésta se fue profesionalizando aparecieron otras formas de descubrir fármacos. Así, la primera vacuna se la debemos a un médico rural inglés, Edward Jenner que observó que la viruela tenía una inusual baja incidencia en granjeros. No tardó en establecer su hipótesis, y es que las vacas que estos granjeros ordeñaban sufrían una enfermedad muy similar a la viruela, causandoles pústulas y costras. Jenner pensó que el contacto con estas costras bovinas podría proteger a los granjeros de la viruela humana.

Así, inyectó un preparado de pústulas de vaca a un niño de 8 años. Más tarde, para finalizar su experimento, inyectó al niño el virus mortal de la viruela. El niño sobrevivió y este evento bautizó lo que hoy conocemos como vacunas (por las vacas de Jenner).

Un proceso en el que, sin ningún tipo de control, un médico inyecta enfermedades y sustancias a un niño nos parecería demencial en la actualidad. Sin embargo, de este modo, una enfermedad que había causado millones de muertes, es ya parte del pasado. Desde 1980, y gracias a un titánico esfuerzo de vacunación mundial, la Organización Mundial de la Salud da por erradicada la viruela.

Esta forma de descubrir tratamientos continuó con poca variación durante más de un siglo. Así se descubrieron muchos anestésicos (como el éter), varias vacunas (tétanos, difteria, cólera,...), antibióticos como la penicilina e incluso la aspirina. Muchos de estos productos se han mejorado hoy en día para hacerlos más seguros y eficaces.

De los primeros tratamientos a los ensayos clínicos

Creo que todos coincidiremos en que este tipo de descubrimientos, aunque basados en cierta medida en la ciencia empírica, carecen de las garantías que requerimos ahora a los nuevos fármacos:

- Ensayos basados en hipótesis iniciales (sin datos suficientes en modelos de laboratorio)
- Sin supervisión por otros profesionales
- Sin garantías éticas

Es difícil establecer en qué momento exacto se produjo la transición al modelo actual de ensayos clínicos, ya que fue, como muchos avances científicos, el culmen de muchos años de investigaciones, de pequeñas mejoras acumuladas en un sistema para hacerlo lo más seguro posible y sobre todo de avances sociales.

En la historia de la medicina hay muchos momentos clave, sin embargo, uno que destacaríamos hablando de ensayos clínicos serían los juicios de Nuremberg en 1945, que juzgaron los crímenes cometidos por el régimen nazi en Europa.

El primero de los 12 juicios que se realizaron fue el juicio de los médicos, en el que se acusó a un nutrido grupo de personas de usar tortura, asesinatos y otros horrores en nombre del progreso científico. En ellos se puso de manifiesto (entre otras muchas cosas) la importancia de estandarizar los estudios llevados a cabo en personas, humanizarlos y en fomentar una cooperación médica internacional.

Fruto de estos acontecimientos surgió la bioética moderna y el establecimiento de los ensayos clínicos como herramienta esencial para probar la eficacia y la seguridad de un fármaco.

Los ensayos clínicos: nuestra forma más fiable de
crear medicamentos

Una vez que hemos entendido de dónde viene la forma actual de investigar fármacos y hemos visto las cosas a mejorar, podemos explicar qué es un ensayo clínico.

Un ensayo clínico es un estudio que se lleva a cabo en personas para evaluar tanto la eficacia como la seguridad de un tratamiento. Es decir, es tan importante demostrar que el tratamiento es eficaz para tratar una determinada enfermedad como demostrar que es seguro de tomar.

Para que un fármaco se apruebe, estos dos pilares de eficacia y seguridad deben ser claros y quedar suficientemente testados. Para verificar que no hay dudas en estos datos, todo el proceso va a ser supervisado por agencias tanto nacionales como internacionales; por sociedades científicas y médicas y por cualquier profesional, ya que los resultados de los ensayos clínicos son (en parte) públicos.

Además, los derechos del paciente se garantizan en todo momento ya que ningún ensayo clínico puede empezar sin haber sido aprobado por, al menos, un comité ético independiente en el que habrá representantes de pacientes.

¿Qué pasa antes de un ensayo clínico?

Es importante reconocer que hoy en día se requiere una importante evidencia conseguida en laboratorio antes de pasar a ensayos con humanos.

Una nueva molécula no puede ser testada directamente en personas sin haber mostrado antes resultados previos positivos en laboratorios y en modelos animales. No sería ético probar algo directamente en personas sin haber recabado una información pre-clínica suficientemente sólida para pensar que el producto podría ser eficaz y seguro. Este requerimiento evita que se hagan peligrosas pruebas en humanos basándonos en creencias, habladurías y rumores. Por ejemplo, nunca se podría hacer un ensayo que requiriese ingerir lejía para tratar un virus ya que este supuesto tratamiento nunca ha pasado con éxito las pruebas pre-clínicas.

En todo el mundo hay miles de laboratorios que trabajan duro por encontrar moléculas importantes, por entender cómo funcionan ciertos procesos biológicos y por encontrar respuestas a preguntas que quizás aún no nos hemos llegado a formular.

Si no entendemos la utilidad de este tipo de investigación y la dotamos de recursos suficientes para realizar un trabajo digno y de calidad, no tendremos nuevos y mejores tratamientos en el futuro.

El desarrollo clínico de un fármaco

Si nos enfrentásemos a un papel en blanco y tuviésemos que diseñar un conjunto de pasos para acompañar una molécula desde el laboratorio hasta el paciente, asegurando que ésta es a la vez eficaz y segura, seguramente llegaríamos a un sistema similar al actual.

El desarrollo clínico de un fármaco se entiende como el camino que hace un fármaco del laboratorio al paciente y se compone de ensayos clínicos. En este camino nos encontraremos diferentes ensayos clínicos divididos en fases más o menos consecutivas, en la que si un tratamiento nuevo tiene éxito en una fase, se pasa a la siguiente. El proceso completo desde que un fármaco sale del laboratorio hasta que llega al hospital o a la farmacia dura normalmente entre 8 y 10 años, pero como veremos más adelante, se puede acelerar mediante diversos mecanismos en caso de necesidad.

El actual sistema de ensayos clínicos consta de tres fases en las que, a medida que conocemos más sobre nuestro tratamiento experimental, nos atrevemos a darle este tratamiento a cada vez más personas. En todas las fases se analiza con especial atención la seguridad del producto:

- Fase I: Se ensaya por primera vez el fármaco en un muy reducido número de personas, normalmente individuos sanos. En esta fase ponemos el foco en la seguridad y obtenemos pistas sobre la dosis a administrar a individuos enfermos.
- Fase II: En esta fase ya se incluyen pacientes con una determinada enfermedad. El fármaco en investigación se administra a un número algo mayor de personas y podemos tener ya indicios preliminares de si el fármaco podría ser

beneficioso o no y de cómo lo tenemos que administrar (una vez al mes, cada día..)

- Fase III: Es la prueba definitiva en la que participan desde varios cientos a varios miles de pacientes y de los resultados de este gran ensayo dependerá su aprobación o no.

Una vez acabados los ensayos clínicos, las agencias reguladoras analizarán toda la evidencia generada y determinarán si un tratamiento es beneficioso o no para los pacientes. Es decir, estas agencias y los profesionales altamente cualificados que las integran, responderán a la siguientes preguntas: ¿Este fármaco aporta algo positivo al paciente? ¿Merece la pena usar este fármaco pese a los posibles efectos adversos encontrados?

¿Qué pasa después de aprobar un fármaco?

Que un fármaco salga al mercado no es el fin de los estudios con este tratamiento. Primero, las sociedades médicas y su propio doctor hará un análisis crítico del desarrollo clínico del producto y determinará si, desde su experiencia, lo cree válido para un paciente en particular.

Además, una vez que el fármaco sale al mercado, no ha terminado el análisis de su seguridad ya que se siguen haciendo estudios (Incluso más ensayos clínicos, llamados de Fase IV) y se siguen analizando sus efectos adversos mediante un proceso llamado farmacovigilancia que va a durar toda la vida del fármaco.

De descubrir fallos de seguridad de algún fármaco (o de algún lote de él), este se retiraría del mercado inmediatamente.

¿Se aplica este mismo estándar de calidad a todos los productos?

Como hemos visto anteriormente, el sistema para probar la eficacia de los fármacos se ha ido puliendo hasta el modelo del que hoy disfrutamos. Este modelo, basado en la ciencia, asegura y da datos precisos de la eficacia de un producto.

Todos los medicamentos siguen estos estándares. Sin embargo hay una serie de productos que no siguen estas normas, y los conocemos por pseudoterapias. Las pseudoterapias son sustancias, productos o actividades con pretendida finalidad sanitaria pero que no tienen soporte en conocimiento ni evidencia científica. Tienen las mismas pruebas de ser útiles como el excremento de cocodrilo que antes hemos visto como método anticonceptivo.

Hoy en día una preocupante proporción de españoles recurre a pseudoterapias para determinadas dolencias, muchos por desconocimiento y otros tantos por convicción. Tras siglos haciendo la medicina cada vez más útil y avanzada y distanciándose de la medicina basada en rumores y en cuentos ¿por qué exigir 10 años de pruebas irrefutables a unos productos y a otros creerlos ciegamente sin necesidad de presentar pruebas sólidas?

Lo cierto es que vender productos con fines sanitarios sin eficacia probada es éticamente cuestionable. Además, las pseudoterapias causan alrededor de 1.000 muertes anuales en España (sobre todo por gente que rechaza o retrasa el tratamiento convencional) y no son fáciles de distinguir ya que muchas de ellas se obtienen en farmacias. Ante la duda, consulte con su médico.

¿Cómo se acelera un ensayo clínico garantizando su seguridad y eficacia?

El proceso anteriormente descrito es un proceso estándar y lento, sin embargo, esto no quiere decir que cada ensayo clínico tenga que durar años. La duración de cada ensayo clínico depende del fenómeno a observar. Por ejemplo, en enfermedades como la artritis reumatoide, para probar que un tratamiento es eficaz, basta con demostrar que reduce (entre otros parámetros) la actividad de la enfermedad en unas pocas semanas. De esta manera, una vacuna destinada a protegernos de un virus necesitaría para aprobarse un tiempo reducido. Es decir, el tiempo suficiente para ver que protege de la infección y que es seguro.

Además, las mismas agencias reguladoras fomentan la llegada temprana de fármacos para enfermedades que aún no tienen

tratamiento. Lo hacen mediante diferentes mecanismos, como el proceso llamado Fast track en el que indicios tempranos de éxito pueden usarse para la aprobación del tratamiento, a la espera de dar resultados más robustos en un futuro. Estos mecanismos se establecen con la finalidad de ayudar a pacientes para los que en la actualidad no hay tratamiento o éste no es satisfactorio.

Gran parte del tiempo en un ensayo clínico se emplea en burocracia (que puede ser acelerada estableciendo una serie de prioridades) y sobretodo en reclutamiento de pacientes. El reclutamiento de pacientes es una pieza clave y problemática de los ensayos clínicos donde se puede tardar meses e incluso más de un año en reclutar el número suficiente de pacientes para participar en un ensayo.

Un claro ejemplo de aceleración del desarrollo clínico es la vacunación para la gripe (cuya vacuna se renueva cada año) o el esfuerzo mundial para encontrar una vacuna para el SARS-CoV2 y combatir la pandemia que tantos estragos personales y económicos está causando. En ella hemos visto muchos de los ejemplos de estrategias para acelerar la salida de un tratamiento: desde combinación de fases (Las fases I y II anteriormente mencionadas, se realizaron a la vez), hasta una reducción burocrática pasando por un reclutamiento en tiempo récord gracias a la abrumadora colaboración ciudadana. Pese a la aceleración del proceso, tanto las agencias reguladoras como las propias empresas y universidades involucradas, han asegurado en repetidas ocasiones que no saldrá al mercado ninguna vacuna por muy eficaz que sea, si no es a la vez segura. En diciembre de 2020 ya tenemos publicados sólidos datos publicados lo confirman para alguno de los candidatos a vacuna.

En vacunas, un tipo de producto conocido por su seguridad, la gran mayoría de efectos adversos se observan en las dos primeras semanas después de la administración. Las agencias reguladoras han decidido que un plazo razonable de observación serían 2 meses después de la última dosis recibida por el último participante. En este tiempo se estima que la inmensa mayoría de efectos adversos achacables a una vacuna serían recogidos. Esta medida nos permite tener confianza en los datos de seguridad

pero a la vez actuar rápidamente y salvar miles o millones de vidas.

Consideraciones finales

Todos estos ensayos clínicos no podrían realizarse sin la colaboración de los pacientes. El paciente es el centro de cualquier ensayo clínico o investigación y su participación es necesaria. Es esta participación voluntaria lo que impulsa el conocimiento en una enfermedad y lo que favorece la llegada de nuevos y mejores tratamientos.

En conclusión, podemos reafirmarnos en que, en el momento que un producto sale al mercado, lo hace en las mejores condiciones posibles y con el respaldo de los expertos. Por lo tanto, si los profesionales sanitarios recomiendan un fármaco o vacuna tras sus ensayos clínicos, se puede afirmar que este tratamiento será eficaz y seguro para el paciente.

Ampliación del espectro clínico de las distrofias retinianas producidas por mutaciones del gen PRPH2

Dra. Rosa M Coco Martín

Profesora de Oftalmología Universidad de Valladolid

Introducción

Las mutaciones en el gen Peripherin-2 (PRPH2) (OMIM: 179605) se encuentran entre las más frecuentes entre las causantes de enfermedades retinianas hereditarias (IRD) [1], siendo aún mucho más frecuentes si miramos sólo aquellas enfermedades que afectan principalmente a la retina central [2]. Generalmente tienen un patrón de herencia autosómico dominante.

Estas mutaciones pueden afectar a la función de la proteína que codifica este gen, llamada también periferina, que actúa como componente estructural del fotorreceptor pero también como proteína clave para la señalización celular, por lo tanto se pueden afectar ambas funciones, o una más que la otra. Por otra parte, esta afectación puede ser diferentes en los conos y bastones, contribuyendo así a la heterogeneidad fenotípica que caracteriza a este grupo de enfermedades, es decir a los distintos cuadros clínicos observados en estos pacientes [3].

Se han vinculado más de 175 mutaciones patogénicas en el gen PRPH2 a numerosas enfermedades de la retina humana que se pueden encontrar resumidas en <http://www.retina-international.org/files/sci-news//rdsmut.htm> [4]. Como ya se ha dicho, los cuadros clínicos que se encuentran asociados a estas mutaciones muestran una variabilidad significativa en la edad al inicio, la gravedad y una variedad de características clínicas, incluidas las limitadas a la mácula, como la distrofia macular viteliforme del

adulto (AVMD, MIM 608161), la distrofia con patrón de mariposa (PD, MIM 169150), o la distrofia coroidea areolar central (CACD, MIM 613105); así como enfermedades que afectan a la retina de forma más extensa, como la retinitis pigmentosa 7 (RP, MIM 608133) o la retinitis punctata albescens (MIM 136880). También se ha descrito RP digénica causada por mutaciones heterocigóticas de la Proteína de membrana 1 (ROM1) y de PRPH2, proteínas que se localizan y funcionan juntas en el segmento externo del fotorreceptor. Además, se ha observado que mutaciones homocigotas de PRPH2 pueden causar amaurosis congénita de Leber 18 (MIM 608133). Por último, el fondo de ojo de algunos pacientes con mutación en el gen PRPH2 también puede parecer similar al Fundus Flavimaculatus que habitualmente se asocian con mutaciones del gen miembro 4 de la subfamilia A del casete de unión a ATP (ABCA4) pero con una función retiniana mucho mejor preservada, y en este caso se denominaría a la enfermedad distrofia en patrón multifocal simulando fundus flavimaculatus [5]. Además, se ha publicado que existe una gran variabilidad incluso en mutaciones puntuales entre miembros de la misma familia que pueden presentar fenotipos muy distintos [6,7].

Por lo tanto, las mutaciones en el gen PRPH2 se asocian con una marcada heterogeneidad fenotípica y muestran una correlación genotipo-fenotipo relativamente limitada [8]. Esto se debe a que hay una transición de una clasificación clínica a otra a medida que los pacientes envejecen, pero también se debe a la variabilidad fenotípica inter e intrafamiliar, incluso entre todos los pacientes portadores del mismo alelo mutante que tienen edades similares.

Serie de Casos

Recientemente hemos publicado un estudio en el que presentamos el fenotipo y el genotipo de ocho familias (24 pacientes) con enfermedades retinianas asociadas con siete mutaciones distintas del gen PRPH2.

Un paciente aislado presentaba la mutación P.Arg46Ter en PRPH2 junto con dos mutaciones patogénicas heterocigóticas (p.Leu2027Phe y p.Gly1977Ser) en el gen ABCA4 que le causaban

atrofia coriorretiniana extensa que afectaba a la retina media y tenía preservación foveal que le hacía conservar una agudeza visual razonablemente buena, con un campo visual muy alterado. Por tener mutaciones en 2 genes distintos que se sabe que son patogénicas, consideramos que podría ser un fenotipo combinado, es decir que presenta características clínicas simultáneas de ambas enfermedades.

Otra familia que portaba la misma mutación (p.Arg46Ter) presentó también un fenotipo de distrofia macular viteliforme del adulto, que ya había descrito en relación con esta mutación. Se trataba de hermanos con distrofia viteliforme del adulto, de 56, 51 y 46 años. Los tres tenían depósitos subretinianos foveales y/o parafoveales amarillentos en el área foveal de ambos ojos. Los cambios fueron bilaterales y simétricos. Los pacientes sólo se quejaban de una leve distorsión y los electroretinogramas fueron normales.

También encontramos la mutación p.Lys154 del gen PRPH2 asociada a la mutación p.Arg2030Glu en el gen ABCA4 en un paciente con distrofia de patrón multifocal simulando fundus flavimaculatus, para quien consideramos ABCA4 como un posible gen modificador del fenotipo. El paciente de 37 años refería que había sido diagnosticado de Fundus Flavimaculatus, pero su bisabuela paterna, su tía abuela paterna y las dos hijas de esta última también tenían mala visión. Por lo tanto, el pedigrí sugería una herencia aparentemente no penetrante. La agudeza visual del paciente fue 1,25 en ojo derecho y 1 en el izquierdo. El campo visual mostró solo una leve disminución de la sensibilidad en el ojo derecho. Se observaron manchas amarillas en el polo posterior y en la periferia media bilateralmente. La tomografía de coherencia óptica mostró una irregularidad o una leve ruptura de la capa nuclear exterior y la zona elipsoide se limitó a la región foveal. La autofluorescencia mostró una coroides oscura y una combinación de motas hipo e hiperfluorescentes con algunas áreas de atrofia retiniana incipiente extrafoveal. El electroretinograma escotópico mostró una leve disminución en la amplitud de la onda b; mientras que el fotópico y el multifocal fueron normales.

Por otra parte, aunque ya se sabía que la mutación p.Gly167Ser causaba distrofia de patrón, nosotros también describimos pacientes que presentaban atrofia coriorretiniana extensa, distrofia de patrón multifocal simulando fundus flavimaculatus y retinitis pigmentosa autosómica dominante como posibles fenotipos. Esta familia estaba compuesta por una madre y dos hijas, de 78, 53 y 51 años, respectivamente. La madre informó que su madre y su tía materna perdieron la visión a partir de la séptima década de la vida. La paciente había sido diagnosticada de atrofia macular a los 68 años después de la cirugía de cataratas, pero lograba una visión de 0,8 bilateral. El examen oftalmológico mostró pequeñas manchas amarillentas en el polo posterior con grandes placas de atrofia retiniana externa que se extendían a toda la retina periférica media. Estos cambios fueron bilaterales, simétricos y mucho más evidentes en la autofluorescencia. Las placas atróficas progresaron lentamente durante 10 años, de forma que la visión había disminuido a 0,2 con el ojo derecho y 0,8 en el ojo izquierdo. Sus hijas estaban asintomáticas y presentaban una visión de 1 pero tenían manchas amarillas en el polo posterior más numerosas en la hija mayor, quién también tenía pequeñas áreas de atrofia macular excéntricas más evidentes en autofluorescencia. El campo visual y el electroretinograma fueron normales en la hija menor a la que y diagnosticamos Distrofia en patrón simulando Fundus flavimaculatus. La hija mayor tenía registros electrorretinográficos por debajo del límite de normalidad por lo que le diagnosticamos de atrofia coriorretiniana extensa, pero la madre tenía un electroretinograma escotópico abolido con el fotópico subnormal y se quejaba de ceguera nocturna, por lo que diagnosticamos Retinitis pigmentosa autosómica dominante.

También identificamos la mutación p.Arg195Leu en una familia muy numerosa, en la que previamente se había descrito asociación con distrofia coroidea areolar central, pero en la que también encontramos pacientes afectados de retinitis pigmentosa autosómica dominante, y además observamos que causaba atrofia coriorretiniana extensa con mayor frecuencia que distrofia coroidea areolar central en esta familia.

Tuvimos la ocasión de examinar cuatro ramas diferentes de esta familia, todos con un antepasado común en un pequeño valle en

la región de Cantabria. La primera rama incluía a tres hermanos de 59, 58 y 42 años y su primo paterno de 53 años, quienes presentaron distrofia coroidea areolar central. La segunda rama estaba formada por un hombre, su madre y dos primos maternos (un varón y una mujer). Todos presentaban atrofia corioretiniana extensa que era más agresiva cuanto más joven era la edad de inicio de los síntomas y mayor la edad de cada paciente. La excepción fue la prima de 31 años que presentaba características clínicas de distrofia coroidea areolar central y un pequeño escotoma central, pero que aún tenía una agudeza visual bien conservada. La tercera rama incluía a una mujer de 18 años, su madre y la tía abuela materna de la madre. La joven y su madre tenían pérdida de visión central y puntos blanquecinos brillantes muy pequeños en la periferia media, con un electroretinograma escotópico subnormal y abolición del fotópico. La tía abuela tenía atrofia macular que era más compatible con distrofia coroidea areolar central. Finalmente, presentamos a un hombre de 45 años con atrofia corioretiniana extensa, que refería ceguera nocturna y tenía un electroretinograma escotópico abolido con el fotópico subnormal.

La mutación p.Val209Ile en PRPH2 se había descrito con anterioridad como causante de distrofia viteliforme del adulto. Nosotros la encontramos en un hombre de 56 años con una leve alteración de la visión central y características clínicas compatibles con viteliforme del adulto en su primera visita, pero que 14 años después presentaba un área de atrofia macular de tamaño medio con disminución importante de la visión. Su hija ha sido explorada a la edad de 51 años, presentando metamorfopsia leve con visión de 0,8 y finos depósitos amarillentos parafoveales hiperautofluorescentes en su ojo izquierdo que ocasionaban una pequeña rotura de la línea del Epitelio pigmentario de la retina en la tomografía de coherencia óptica.

Asimismo encontramos la mutación p.Pro216Ser en un miembro de una familia con numerosos miembros afectados de retinitis pigmentosa autosómica dominante. La paciente había sido examinada por primera vez por nosotros a la edad de 48 años cuando presentaba espículas pigmentadas en la periferia retiniana y retracción concéntrica de campo con electrorretinograma

abolido. En uno de sus ojos presentaba una visión más reducida como consecuencia de un edema de mácula que se complicó con un pequeño agujero lamelar.

Por último, identificamos una nueva mutación, c.824_828 + 3delinsCATTGGGCTCCTCATTGG, en un paciente con distrofia macular viteliforme del adulto. Se trataba de un caso esporádico de un hombre de 34 años, que refería metamorfopsia y pérdida visual central leve. No tenía antecedentes familiares de enfermedad ocular. El fondo de ojo mostró un depósito subfoveal amarillento que sugería distrofia viteliforme del adulto. El campo visual y el electroretinograma fueron normales.

Discusión

Como ya se ha dicho, no existen correlaciones consistentes genotipo-fenotipo, y una sola mutación en el gen PRPH2 puede causar un espectro de fenotipos [9, 10]. Aquí se han encontrado tres mutaciones missense (p.Gly167Ser, p.Val209Ile y p.Arg195Leu), una mutación nonsense (p.Arg46Ter), una deleción (p.Lys154del) y una mutación compleja (c.824_828 + 3delinsCATTGGGCTCCTCTCTC) con una deleción y una inserción de nucleótidos.

Hasta donde sabemos, esta es la primera vez que la variante genética c.824_828 + 3delinsCATTGGGCTCCTCATTGG en heterocigosidad se asoció con una enfermedad retiniana. Esta mutación provoca una mutación de desplazamiento de marco de lectura que afecta a dos residuos en el extremo 3' del segundo exón del gen PRPH2, pero también cambia las tres primeras bases del sitio de corte y empalme del donante canónico del segundo intrón. A menudo se supone que este tipo de variantes que afectan a +1 o 2 sitios de empalme interrumpen la función de los genes. Sin embargo, para clasificar tales variantes como patógenas, uno debe asegurarse de que las variantes nulas de estos genes sean un mecanismo conocido de patogenicidad. Nosotros verificamos que once de las doce mutaciones patógenas o probablemente patógenas enumeradas en la base de datos ClinVar después del residuo de aminoácido 275 son mutaciones nulas. Además, la

mutación patogénica c.828 + 3A> T (VCV000098713) afecta el mismo sitio de empalme del donante y otras dos mutaciones patogénicas involucran las posiciones -1 y -4 en el extremo 3' del mismo intrón, lo que apoya la patogenicidad de la mutación de nuestro paciente. En resumen, en nuestra opinión, la variante c.824_828 + 3delinsCATTTGGGCTCCTCATTTGG cumple los criterios para ser considerada como una posible mutación patogénica siguiendo los Estándares y Directrices de la ACMG para la interpretación de variantes de secuencia [11].

Por último, hay que tener en cuenta que factores como los genes modificadores obviamente pueden afectar a los fenotipos [12]. Pero además, siempre debe tenerse en cuenta el posible efecto de diferentes factores ambientales sobre el fenotipo [8,13-15]. Por lo tanto, recomendamos tener precaución y no predecir el curso clínico y / o la gravedad de la enfermedad basándose únicamente en la descripción de una única mutación.

Una limitación de este estudio fue la imposibilidad de determinar los genotipos de los padres que no estuvieron disponibles, por lo que fue difícil determinar la naturaleza de novo o hereditaria de algunas variantes. Sin embargo, y aunque los padres no estaban disponibles para el estudio, la mayoría de las familias tenían un pedigrí de herencia dominante que compensaba en parte esta limitación del estudio. Esto también impedía saber si las dos mutaciones del gen ABCA4 en el paciente de la primera familia descrita con la mutación p.Arg46Ter en el gen PRPH2 estaban en el mismo alelo o no; por ello, solo podemos plantear la hipótesis de que esto es un fenotipo combinado. Además, no incluimos el estudio de la variación del número de copias, que a veces contribuye significativamente a esclarecer la patogenicidad de las mutaciones [16].

Actualmente, no se ha desarrollado ningún tratamiento conocido para estas enfermedades y la presencia de otros modificadores genéticos (ROM1, ABCA4, etc.) dificulta el diseño de la terapia génica. Por lo tanto, estudiar estas patologías es importante para identificar nuevas formas de mejorar la visión en estos pacientes. Conocer las mutaciones que portan los pacientes también es importante para el asesoramiento genético.

Referencias

1. Pontikos, N.; Arno, G.; Jurkute, N.; Schiff, E.; Ba-Abbad, R.; Malka, S.; Gimenez, A.; Georgiou, M.; Wright, G.; Armengol, M.; et al. Genetic basis of inherited retinal disease in a molecularly characterized cohort of over 3000 families from the United Kingdom. *Ophthalmology* 2020, in press.
2. Birtel, J.; Eisenberger, T.; Gliem, M.; Müller, P.L.; Herrmann, P.; Betz, C.; Zahnleiter, D.; Neuhaus, C.; Lenzner, S.; Holz, F.G.; et al. Clinical and genetic characteristics of 251 consecutive patients with macular and cone/cone-rod dystrophy. *Sci. Rep.* 2018, 8, 4824, doi:10.1038/s41598-018-22096-0.
3. Chakraborty, D.; Conly, S.M.; Zulliger, R.; Naash, M.I. The K153Del PROH2 mutation differentially impacts photoreceptor structure and function. *Hum. Mol. Genet.* 2016, 25, 3500–3514.
4. Available online: <http://www.retina-international.org/files/sci-news//rdsmut.htm> (accessed on 28 may 2020).
5. Conley, S.M.; Naash, M.I. Focus on molecules: RDS. *Exp. Eye Res.* 2009, 89, 278–279, doi:10.1016/j.exer.2009.03.023.
6. Jacobson, S.; Cideciyan, A.V.; Maguire, A.V.; Bennet, J.; Sheffield, V.C.; Stone, E.M. Preferential rod and cone photoreceptor abnormalities in heterozygotes with point mutations in the RDS gene. *Exp. Eye Res.* 1996, 63, 603–608.
7. Apfelstedt-Sylla, E.; Theischen, M.; Rütger, K.; Wedemann, H.; Gal, A.; Zrenner, E. Extensive intrafamilial and interfamilial phenotypic variation among patients with autosomal dominant retinal dystrophy and mutations in the human RDS/peripherin gene. *Br. J. Ophthalmol.* 1995, 79, 28–34, doi:10.1136/bjo.79.1.28.
8. Boon, C.J.; Hollander, A.I.D.; Hoyng, C.B.; Cremers, F.P.; Klevering, B.J.; Keunen, J.E. The spectrum of retinal dystrophies caused by mutations in the peripherin/RDS gene. *Prog. Retin. Eye Res.* 2008, 27, 213–235, doi:10.1016/j.preteyeres.2008.01.002.
9. Boon, C.J.F.; van Schooneveld, M.J.; den Hollander, A.I.; van Lith-Verhoeven, J.J.C.; Zonneveld-Vrieling, M.N.; Theelen, T.; Cremers, F.P.M.; Hoyng, C.B.; Klevering, B.J. Mutations in the peripherin/RDS gene are an important cause of multifocal pattern dystrophy simulating STGD1/fundus flavimaculatus. *Br. J. Ophthalmol.* 2007, 91, 1504–1511.
10. Goldberg, A.F. Role of Peripherin/rds in Vertebrate Photoreceptor Architecture and Inherited Retinal Degenerations. *Int. Rev. Cytol.* 2006, 253, 131–175, doi:10.1016/s0074-7696(06)53004-9.
11. Richards, S.; Aziz, N.; Bale, S.; Bick, D.; Das, S.; Gastier-Foster, J.; Grody, W.W.; Hegde, M.; Lyon, E.; Spector, E.; et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 2015, 17, 405–423, doi:10.1038/gim.2015.30.

12. Scheetz, T.E.; Kim, K.-Y.; Swiderski, R.E.; Philp, A.R.; Braun, T.A.; Knudtson, K.L.; Dorrance, A.M.; DiBona, G.F.; Huang, J.; Casavant, T.L.; et al. Regulation of gene expression in the mammalian eye and its relevance to eye disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006, 103, 14429–14434, doi:10.1073/pnas.0602562103.
13. Paskowitz, D.M.; Lavail, M.M.; Duncan, J.L. Light and inherited retinal degeneration. *Br. J. Ophthalmol.* 2006, 90, 1060–1066, doi:10.1136/bjo.2006.097436.
14. Despriet, M.D.G.; Klaver, C.C.W.; Witteman, J.C.; Bergen, A.A.; Kardys, I.; De Maat, M.P.M.; Boekhoorn, S.S.; Vingerling, J.R.; Hofman, A.; Oostra, B.A.; et al. Complement Factor H Polymorphism, Complement Activators, and Risk of Age-Related Macular Degeneration. *JAMA* 2006, 296, 301, doi:10.1001/jama.296.3.301.
15. Berson, E.L.; Rosner, B.A.; Sandberg, M.A.; Weigel-DiFranco, C.; Moser, A.; Brockhurst, R.J.; Hayes, K.C.; Johnson, C.A.; Anderson, E.J.; Gaudio, A.R.; et al. Clinical Trial of Docosahexaenoic Acid in Patients With Retinitis Pigmentosa Receiving Vitamin A Treatment. *Arch. Ophthalmol.* 2004, 122, 1297–1305, doi:10.1001/archophth.122.9.1297.
16. Zampaglione, E.; Kinde, B.; Emily, M.; Place, E.M.; Navarro-Gomez, D.; Maher, M.; Jamshidi, F.; Nassiri, S.; Mazzone, J.A.; Finn, C.; et al. Copy-number variation contributes 9% of pathogenicity in the inherited retinal degenerations. *Genet. Med.* 2020, 22, 1079–1087.

El incremento en la intensidad de la iluminación ambiental acelera la neurodegeneración retiniana

Oksana Kutsyr¹, Xavier Sánchez-Sáez¹, Natalia Martínez-Gil¹, Henar Albertos-Arranz¹, Agustina Noailles¹, Laura Fernández-Sánchez², María José Ruiz-Pastor¹, Carla Sánchez-Castillo¹, Victoria Maneu², Pedro Lax¹, Nicolás Cuenca¹

¹ Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología, Universidad de Alicante, Alicante, España

² Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía, Universidad de Alicante, Alicante, España

La retinosis pigmentaria (RP) es un grupo heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas hereditarias de la retina, que afecta a la estructura y función de los fotorreceptores y el epitelio pigmentario de la retina (RPE). Este grupo de enfermedades se caracteriza por la pérdida progresiva de la visión desde la periferia hacia la retina central, conocida como visión en túnel, que eventualmente conduce a una ceguera completa¹. La enfermedad comienza con una degeneración primaria de los fotorreceptores de tipo bastón, seguida de una disfunción secundaria de los fotorreceptores de tipo cono. Hasta la fecha, se han identificado mutaciones en más de 80 genes diferentes que pueden conducir a RP. Más de la mitad de estas mutaciones se localizan en genes que codifican proteínas relacionadas con la cascada de la fototransducción². Uno de los modelos animales más utilizados de RP es el ratón rd10, en el cual la degeneración

de la retina es causada por una mutación sin sentido espontánea en el exón 13 de la subunidad β del gen de la fosfodiesterasa 6 (Pde6b), involucrada en la hidrólisis del guanosín monofosfato cíclico (cGMP). La mutación de Pde6b provoca un aumento en la concentración de GMPc, afectando los canales activados por GMPc y el flujo de cationes a través de ellos, induciendo la degeneración de los fotorreceptores de tipo bastón, lo que conduce a la muerte secundaria de los fotorreceptores de tipo cono. Como consecuencia de esta muerte de las células fotorreceptoras, se produce un aumento del estado inflamatorio de la retina debido a la activación de la microglía, lo que también agrava la degeneración de la retina³⁻⁵.

Numerosos estudios sugieren que la muerte de los fotorreceptores de tipo bastón se acompaña de un aumento de los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) de diferentes fuentes en la retina⁶. Esto contribuye al incremento del estrés oxidativo y exacerba la degeneración de los bastones⁷⁻⁹. Se sabe que, en un contexto de estrés, las ROS pueden interactuar con macromoléculas, incluidos lípidos, proteínas o ADN, induciendo disfunción celular y muerte. Además, la retina tiene un alto nivel de óxido nítrico (NO). El NO también puede interactuar con el oxígeno y los aniones superóxido generando especies reactivas de nitrógeno (RNS) y peroxinitritos, que son particularmente neurotóxicos¹⁰.

Aunque se ha propuesto la privación continua de luz como un factor que previene la degeneración retiniana en modelos animales de RP^{11,12}, la exposición diaria de la retina a la luz es casi inevitable en los pacientes. Por lo tanto, el efecto de la luz sobre la degeneración de la retina sigue siendo un tema importante a tener en cuenta. De esta manera, el presente estudio se centró en evaluar los efectos de tres intensidades crecientes de iluminación ambiental sobre la degeneración de la retina en los ratones rd10.

Para el estudio, se escogieron tres iluminaciones ambientales de creciente intensidad que correspondían a los tres tipos de visión: escotópica (5 lux), mesópica (50 lux) y fotópica (300 lux), y se estudiaron tanto en ratones rd10, modelo de RP, como en controles sanos (C57BL/6J). Los ciclos de iluminación fueron de 12 h de luz y 12 h de oscuridad. Al final del periodo experimental

(día postnatal 30), se evaluó la función de la retina mediante electroretinografía (ERG) y el test optomotor y se analizó la integridad de la retina mediante la tomografía de coherencia óptica (OCT). Posteriormente, los animales fueron sacrificados y la estructura, y morfología de la retina se evaluó mediante inmunohistoquímica. Además, se analizaron los procesos inflamatorios y los marcadores de estrés oxidativo mediante citometría de flujo y Western blot.

No se encontraron diferencias en las amplitudes de las respuestas de los ERGs o en la agudeza visual entre los ratones C57BL/6J criados en las diferentes intensidades de iluminación diurna. En los ratones rd10 estas respuestas fueron en todos los casos significativamente más bajas que las obtenidas en los ratones C57BL/6J. En los ratones rd10, conforme la intensidad de iluminación ambiental diurna a la que se criaban los ratones fue mayor, menor fue la amplitud obtenida para las ondas a y b, disminuyendo entre un 40 y un 70%. Los ratones rd10 expuestos a 300 lux fueron los que mostraron los valores más bajos de las ondas a y b ($P < 0.0001$, ambas ondas). La agudeza visual, evaluada con el test optomotor, siguió la misma tendencia, mostrando una disminución significativa y dependiente de la intensidad de la luz en ratones rd10 ($P < 0.0001$, en todos los casos).

En animales C57BL/6J, la integridad de la retina no se vio afectada por la intensidad de luz ambiental diurna a la que fueron criados. Sin embargo, en las imágenes in vivo obtenidas mediante OCT en los ratones rd10 se observó una desorganización de las bandas externas de la retina dependiente de la intensidad lumínica, acompañada de una reducción significativa del espesor total de la retina. Esta reducción correspondió a una disminución del número de filas de fotorreceptores siendo menor cuando la intensidad de la luz a la que estaban expuestos estos ratones era mayor. Los cambios estructurales encontrados en la retina de los ratones rd10 en las distintas condiciones de iluminación ambiental diurna fueron acompañados por alteraciones morfológicas de los fotorreceptores. Conforme la intensidad de luz a la que se mantuvieron los animales fue mayor, se encontró una mayor deslocalización de rodopsina. Además, se encontró una mayor degeneración de los conos, que presentaron una morfología de

menor tamaño y con una pérdida progresiva de sus segmentos externos y sus axones, perdiendo así su estructura típica. La menor degeneración de la retina de los ratones rd10 mantenidos a 5 lux concuerda con estudios previos que muestran que la privación de luz puede tener efecto neuroprotector^{4,11}.

La evolución en el tiempo de la degeneración de los fotorreceptores en la retina de los ratones rd10 se ha estudiado extensamente desde que surgió este modelo animal. Sin embargo, en la literatura existen algunas discrepancias sobre cómo es la tasa de degeneración de los fotorreceptores^{2,13,14}. Dado que la intensidad de la luz durante la cría y el mantenimiento de los ratones parece afectar esta tasa de degeneración en el modelo de ratón rd10, parece importante que las condiciones de luz a las que se mantienen estos animales se unifiquen entre los diferentes grupos de investigación. Además, esto resulta de especial relevancia a la hora de comparar la eficacia de posibles terapias.

A medida que progresa la degeneración de la retina en los ratones rd10, las células postsinápticas a los fotorreceptores sufren un proceso de remodelación y pierden sus conexiones sinápticas. En estos ratones, las células horizontales mostraron una progresiva retracción de las dendritas de manera dependiente de la intensidad lumínica diurna a la que fueron criados, con solo unos pocos terminales restantes en ratones expuestos a 300 lux. Además, la cuantificación de las cintillas sinápticas en los terminales axónicos de los fotorreceptores en los ratones rd10 mostró una notable pérdida ($P < 0.01$) dependiente del incremento de la intensidad de la luz.

En las enfermedades degenerativas de la retina, la degeneración de los fotorreceptores se acompaña de la proliferación y activación de la microglía residente y del reclutamiento de otras células inmunes como macrófagos o células dendríticas, que contribuyen al estado inflamatorio del tejido^{5,10}. La exposición a las diferentes intensidades de luz diurna en ratones rd10 no solo provocó cambios morfológicos en los fotorreceptores y células horizontales, sino que también exacerbó el proceso inflamatorio de la retina. El análisis mediante citometría de flujo e inmunohistoquímica no reveló diferencias en el número de células relacionadas con la

respuesta inmune e inflamatoria entre los diferentes grupos de ratones rd10. Probablemente las pocas diferencias encontradas en las poblaciones de células inmunes entre los diferentes grupos experimentales de ratones rd10 fueron debidas al estado avanzado del proceso degenerativo en el punto final del estudio (P30). Sin embargo, el estado de activación de estas células fue mayor de manera dependiente de la luz, como mostró el aumento de expresión de los marcadores CD68 y MHC de clase II. Además, las células microgliales adquirieron una forma ameboides y su actividad fagocítica aumentó de un modo dependiente de la intensidad de la luz. La activación de las células de Müller y los astrocitos de la retina, conocida como gliosis reactiva, también es una característica común en los ratones rd10^{13,15}. En el presente trabajo se encontró una gliosis exacerbada de las células de Müller, al detectar un aumento de los niveles del marcador GFAP en ratones rd10. Además, este aumento fue dependiente de la intensidad de la luz, unido a una reducción progresiva en la longitud de estas células, lo cual se asoció con la degeneración de las células fotorreceptoras^{13,15}.

Los principales mecanismos implicados en la exacerbación de la degeneración retiniana aún no se conocen en detalle. Nuestros resultados apuntaron al aumento del estrés oxidativo como uno de los posibles mecanismos subyacentes a la degeneración gradual de los fotorreceptores inducida por la luz. Se analizaron los marcadores nNOS y 4-HNE mediante Western blot, para cuantificar el estrés oxidativo de la retina en todos los grupos experimentales. Estos marcadores revelaron un aumento dependiente de la luz en las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno en la retina de los ratones rd10. Así mismo, se encontró un aumento significativo en los niveles de aniones superóxido en la retina de los ratones rd10 criados a 300 lux de iluminación diurna en comparación con los ratones mantenidos en ciclos de 50 lux ($P < 0.0001$). Esto coincide con trabajos previos que describieron un aumento de ROS retinianos fotosintetizados de diferentes fuentes¹⁶ cuando se usa luz azul. En la retina, los RNS tienen un papel determinante en el incremento del estrés oxidativo. Específicamente, nNOS es la principal fuente de NO en los fotorreceptores y contribuye a la generación de RNS¹⁷. Por tanto, la correlación entre la pérdida

de fotorreceptores y los niveles de proteína nNOS observados en ratones rd10 expuestos a diferentes condiciones de luz sugirió la posible implicación de RNS en el inicio y exacerbación de la degeneración de fotorreceptores. También se observaron ligeros aumentos en los niveles de estrés oxidativo de una manera dependiente de la luz en ratones C57BL/6J, aunque estos no fueron estadísticamente significativos. Es importante tener en cuenta que, aunque pudiera haber un cierto aumento en el estrés oxidativo en los ratones C57BL/6J, estos cambios no fueron lo suficientemente relevantes como para desencadenar la muerte de los fotorreceptores en estos animales. Probablemente, el aumento de aniones RNS, 4-HNE o superóxido en ratones C57BL/6J se compensó con los mecanismos antioxidantes que activan las retinas sanas en respuesta a las alteraciones en la homeostasis¹⁸. Por el contrario, en el ratón rd10 el estrés oxidativo basal es relativamente alto debido al proceso degenerativo asociado a la enfermedad, y los cambios en el equilibrio redox inducidos por la luz probablemente fueron los que condujeron a la exacerbación del proceso degenerativo de la retina. Por otro lado, el aumento de aductos de 4-HNE de una manera dependiente de la intensidad de la luz, debido a lípidos dañados por oxidación, podría estar directamente relacionado con la inflamación^{19,20} y la muerte celular²¹ en ratones rd10.

Existe una estrecha relación entre el estrés oxidativo, la muerte celular y la inflamación en la neurodegeneración que sucede en las enfermedades de la retina¹⁸. Sin embargo, sigue siendo difícil establecer cuál es causa o cuál es la consecuencia de los demás. Considerando los efectos atribuidos al daño inducido por la luz²², los resultados de este estudio sugirieron que el aumento del estrés oxidativo podría estar activando tanto la muerte celular^{8,9} como las vías de inflamación²¹. Por tanto, parece razonable que el estrés oxidativo pueda ser uno de los mecanismos subyacentes de la neurodegeneración inducida por la luz en la retina de los ratones rd10, aunque probablemente no sea el único. Sin embargo, se necesitan más experimentos para establecer esta causalidad.

En conjunto, podemos concluir que la intensidad de iluminación ambiental es un factor importante capaz de exacerbar la degeneración retiniana en enfermedades neurodegenerativas

de la retina, induciendo la activación de la microglía y células dendríticas y aumentando el estrés oxidativo, lo cual acelera la tasa de muerte de los fotorreceptores en la retina y la posterior remodelación de la retina. Se destaca la necesidad y la importancia de la estandarización de las condiciones de iluminación durante el mantenimiento de los ratones rd10 en los distintos animalarios para permitir la comparación de resultados entre diferentes estudios. Por otra parte, en la actualidad, no existe un tratamiento eficaz para los pacientes que padecen RP. Una de las recomendaciones habituales es la protección contra la luz para evitar un mayor daño en la retina. Como la RP es una enfermedad neurodegenerativa progresiva de la retina en la que los pacientes se quedan ciegos, los hallazgos mostrados en este estudio sugieren que la protección frente al daño inducido por luz podría ser una buena opción para ralentizar la degeneración de la retina en algunos tipos de RP.

AGRADECIMIENTOS:

MICINN-FEDER PID2019-106230RB-I00, RETICS-FEDER-RD16/0008/0016, ASOCIACIONRETINA1-20I, FUNDALUCE18-01, Prometeo-2016/158, IDIFEDER/2017/064, FPU16/04114, FPU18/02964, ACIF/2020/203.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet*. 2006;368:1795-1809.
2. Barhoum R, Martínez-Navarrete G, Corrochano S, et al. Functional and structural modifications during retinal degeneration in the rd10 mouse. *Neuroscience*. 2008;155:698-713. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.06.042
3. Paquet-Durand F, Beck S, Michalakakis S, et al. A key role for cyclic nucleotide gated (CNG) channels in cGMP-related retinitis pigmentosa. *Human Molecular Genetics*. 2011;20(5):941-947. doi:10.1093/hmg/ddq539
4. Sundar JC, Munezero D, Bryan-haring C, Saravanan T, Jacques A, Ramamurthy V. Rhodopsin signaling mediates light-induced photoreceptor cell death in rd10 mice through a transducin-independent mechanism. *Human Molecular Genetics*. 2020;00(00):1-13. doi:10.1093/hmg/ddz299

5. Cuenca N, Fernández-Sánchez L, Campello L, et al. Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2014;43:17-75. doi:10.1016/j.preteyeres.2014.07.001
6. Trachsel-Moncho L, Benlloch-Navarro S, Fernández-Carbonell Á, et al. Oxidative stress and autophagy-related changes during retinal degeneration and development. *Cell Death and Disease*. 2018;9(812):1-12. doi:10.1038/s41419-018-0855-8
7. Byrne AM, Ruiz-Lopez AM, Roche SL, Moloney JN, Wyse-Jackson AC, Cotter TG. The synthetic progestin norgestrel modulates Nrf2 signaling and acts as an antioxidant in a model of retinal degeneration. *Redox Biology*. 2016;10:128-139. doi:10.1016/j.redox.2016.10.002
8. Sanvicens N, Gómez-Vicente V, Masip I, Messeguer A, Cotter TG. Oxidative stress-induced apoptosis in retinal photoreceptor cells is mediated by calpains and caspases and blocked by the oxygen radical scavenger CR-6. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(38):39268-39278. doi:10.1074/jbc.M402202200
9. Carmody RJ, McGowan AJ, Cotter TG. Reactive oxygen species as mediators of photoreceptor apoptosis in vitro. *Experimental Cell Research*. 1999;248:520-530. doi:10.1006/excr.1998.4421
10. Campochiaro PA, Mir TA. The mechanism of cone cell death in Retinitis Pigmentosa. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2018;62:24-37. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.08.004
11. Paskowitz DM, LaVail MM, Duncan JL. Light and inherited retinal degeneration. *British Journal of Ophthalmology*. 2006;90(8):1060-1066. doi:10.1136/bjo.2006.097436
12. LaVail MM, Nishikawa S, Steinberg RH, et al. Phenotypic characterization of P23H and S334ter rhodopsin transgenic rat models of inherited retinal degeneration. *Experimental Eye Research*. 2018;167:56-90. doi:10.1016/j.exer.2017.10.023
13. Gargini C, Terzibasi E, Mazzoni F, Strettoi E. Retinal Organization in the Retinal Degeneration 10 (rd10) Mutant Mouse: A Morphological and ERG Study. *Journal of Comparative Neurology*. 2008;500:222-238. doi:10.1002/cne
14. Arango-Gonzalez B, Trifunović D, Sahaboglu A, et al. Identification of a common non-apoptotic cell death mechanism in hereditary retinal degeneration. *PLoS ONE*. 2014;9(11):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0112142
15. Phillips MJ, Otteson DC, Sherry DM. Progression of neuronal and synaptic remodeling in the rd 10 mouse model of retinitis pigmentosa. *Journal of Comparative Neurology*. 2010;518:2071-2089. doi:10.1002/cne.22322
16. Demontis GC, Longoni B, Marchiafava PL. Molecular steps involved in light-induced oxidative damage to retinal rods. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2002;43(7):2421-2427.
17. Krizaj D, Copenhagen DR. Calcium regulation in photoreceptors. *Frontiers in Bioscience*. 2002;7(1-3). doi:10.2741/krizaj

18. Masuda T, Shimazawa M, Hara H. Retinal Diseases Associated with Oxidative Stress and the Effects of a Free Radical Scavenger (Edaravone). *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017:1-14. doi:10.1155/2017/9208489
19. Valacchi G, Pecorelli A, Cervellati C, Hayek J. 4-hydroxynonenal protein adducts: Key mediator in Rett syndrome oxinflammation. *Free Radical Biology and Medicine*. 2017;111:270-280. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.045
20. Yang H jing, Hu R, Sun H, Bo chen, Li X, Chen J bin. 4-HNE induces proinflammatory cytokines of human retinal pigment epithelial cells by promoting extracellular efflux of HSP70. *Experimental Eye Research*. 2019;188(107792). doi:10.1016/j.exer.2019.107792
21. Dalleau S, Baradat M, Guéraud F, Huc L. Cell death and diseases related to oxidative stress:4-hydroxynonenal (HNE) in the balance. *Cell Death and Differentiation*. 2013;20:1615-1630. doi:10.1038/cdd.2013.138
22. Organisciak DT, Vaughan DK. Retinal light damage: Mechanisms and protection. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2010;29:113-134. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.11.004

MIOPÍA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES SEGÚN EXPOSICIÓN A PANTALLAS DE VISUALIZACIÓN

Silvia M^a Sanz González, María Alcaraz Castillo,
Mar Valero-Velló y M^a Dolores Pinazo-Durán

Grupo de Investigación en Oftalmo-biología Celular y Molecular.
Departamento de Cirugía de la Universidad de Valencia.

La visión, sentido por el cual nos comunicamos y relacionamos con el entorno, es fundamental para el ser humano. De hecho, si se afecta repercute negativamente en la capacidad de las personas de realizar multitud de actividades. Según la Organización Mundial de la Salud, una visión deficiente es aquella menor de 20/400 (equivalente decimal: 0,05), teniendo en cuenta siempre el mejor ojo y con la mejor corrección. La ceguera legal se considera cuando la visión es menor de 20/200 (equivalente decimal: 0,1) [1]. Se estima que hay más de 188 millones de personas con una discapacidad visual moderada y 217 millones la presentan de forma moderada a grave. Existen 36 millones de personas ciegas. Por ello, a nivel mundial, se calcula que aproximadamente 1300 millones de personas viven con alguna forma de deficiencia en su visión, para lejos o de cerca [1].

Para la que la luz incida apropiadamente en la retina, debe atravesar una serie de estructuras transparentes que poseen poder refractivo, como las lágrimas, la córnea, el humor acuoso, el cristalino y el humor vítreo. Se conoce como emétrope el globo ocular con visión normal, en relación con la refracción. Por el

contrario, amétrope es un ojo que no ve bien como consecuencia de un error refractivo (hipermetropía, miopía y/o astigmatismo), lo que ocasiona un enfoque inadecuado de la imagen sobre la retina, causando una disminución de la agudeza visual [2], tal como refleja la figura 1.

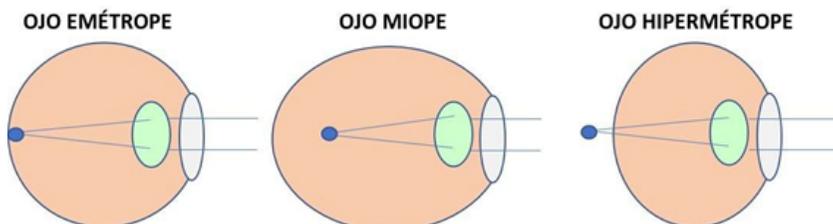


Figura 1.- Esquema que muestra la anatomofisiología del ojo emétopo en el que los rayos luminosos atraviesan en paralelo la córnea, convergen en el cristalino, y se dirigen hacia el fondo ocular donde inciden en la retina, donde comienza el ciclo de la visión. Comparativa con los ojos amétropes: 1) el ojo miope, más alargado de lo normal recibe el estímulo antes de llegar a la retina, y el hipermetrope lo proyecta por detrás de la misma. Ambos casos son incompatibles con una visión nítida.

El motivo más frecuente de consulta oftalmológica en la infancia son los errores de refracción (ER), que son causa de disfunción visual en 15 millones de niños en todo el mundo. El diagnóstico precoz y la prescripción óptica apropiada es la única manera de favorecer el correcto desarrollo de la función visual, que si no se alcanza en edad temprana, se extenderá a lo largo de toda la vida del individuo.

Tradicionalmente se asume que diversos factores de tipo hereditario desempeñan una función esencial en la aparición y progresión de los ER. En concreto padecer miopía, presenta 10 veces mayor riesgo cuando existen antecedentes familiares en primer grado de consanguinidad, y la probabilidad de sufrirla oscila entre el 33% y el 60% cuando los 2 padres son miopes. Recientemente se ha publicado un trabajo en el que se demuestra una asociación entre los padres miopes y un mayor riesgo de que los hijos desarrollen la miopía antes de la edad escolar [3].

Sin embargo, se considera que el efecto genético se magnifica cuando se acompaña de otros factores de riesgo exógenos, y entre ellos los hábitos y el estilo de vida, que podrían explicar

hasta el 4,4% de la progresión de los ER [4]. Pero también se deben otros factores como los nutricionales, los hábitos tóxicos y la situación geográfica, pues se sabe que la distribución de la miopía en el mundo varía significativamente entre países, con cifras que oscilan desde el 6.1% para Marruecos hasta el 96.5% para Corea [5,6]. Por todo lo anteriormente descrito, los factores modificables, y de ellos, principalmente los que dependen del estilo de vida, deben ser objeto de prevención y atención para el diagnóstico y tratamiento oportuno.

La mayoría de los niños son hipermétropes al nacer (lo que se conoce como hipermetropía fisiológica), pero esta situación se va corrigiendo a medida que el ojo se desarrolla, y disminuye entre los 10-15 años, hasta desaparecer en un número considerable de casos. Otros continúan hipermétropes, y otros se miopizan a lo largo de la adolescencia (ver la figura 1). Sin embargo, en la actualidad, con el aumento de horas en espacios interiores, se ha advertido un incremento de los casos de miopía en niños y adolescentes. Muchos estudios han demostrado la relación entre presentación y progresión de la miopía y la exposición a pantallas de visualización de datos (PVD) (ordenadores, tablets, móviles). Gran parte de los investigadores concluyen que la práctica de deportes al aire libre como caminar, atletismo, ciclismo, senderismo, u otros similares permitirán relajar la visión, presentando beneficios para la visión. Recientemente se ha descrito que el efecto protector del tiempo pasado al aire libre puede estar mediado por el estímulo de la luz brillante para liberar el neurotransmisor dopamina en la retina, y favorecer la función visual [7].

Sin embargo, cada vez hay más niños que utilizan pantallas de móvil u ordenador para jugar o estudiar. Y se ha visto que uno de los factores que intervienen negativamente es la poca distancia que se conserva entre la pantalla y los ojos del usuario, lo que supone un esfuerzo de cerca, que redundaría en los defectos de refracción. Sin embargo, la literatura sobre la miopía y estos factores es controvertida, pues por una parte avalan que el trabajo de cerca repercute en los defectos de refracción, pero otros autores no encuentran esa asociación con la miopía [8-12].

Además, por lo general los niños que hacen uso de este tipo de dispositivos no suelen ser capaces de controlar el tiempo que

dedican a esta actividad, que suele ser prolongado, y siempre más del estrictamente recomendable, lo que sumado a la corta distancia de uso, puede influir en la fatiga o estrés ocular, que es la respuesta del ojo frente al esfuerzo muscular excesivo durante un largo período de tiempo. Hay que añadir, que tampoco los padres saben exactamente cuanto tiempo se exponen sus hijos. De hecho, según nuestra experiencia en consulta, más del 75% de los padres no puede establecer el tiempo de uso de las PVD de sus hijos.

Así, el aumento del uso de las tecnologías de la Información y la Comunicación (TICs), es decir, el conjunto de herramientas relacionadas con la transmisión, procesamiento y almacenamiento digitalizado de la información, y el trabajo continuo con PVD, televisión, ordenador, tablet, móvil, videojuegos, etc., provoca innumerables problemas, desde trastornos musculoesqueléticos (dolores de cuello, espalda, hombros, brazos y manos), trastornos del desarrollo, obesidad, problemas para dormir e incluso dolores de cabeza continuos, problemas visuales y oculares, fatiga mental, y trastornos psicológicos, entre otros [13,14].

La tabla 1 refleja los diferentes síntomas que aparecen en usuarios de pantallas de ordenador, donde se muestran algunos de los más relevantes en relación con la visión.

Tabla 1. Síntomas específicos de los usuarios de pantallas de ordenador

CATEGORIAS	SINTOMA ESPECIFICO
Visual	Enfoque lento
	Visión borrosa
	Visión doble
Ocular	Sequedad ocular
	Lagrimo
	Ojos irritados
	Ardor y picor ocular
Astenopia	Cefalea (de localización frontal)
	Fatiga ocular que aumenta durante el día
	Dolor y pesadez en los ojos
Sensibilidad a la luz	Fotofobia y lagrimo
Músculares y esqueléticos	Dolor en la espalda y/o cuello

*Modificada en base a los datos de la Tesis Doctoral de Daniel E. Fernández Villacorta, 2019.
<http://repositorio.upeu.edu.pe/handle/UPEU/1633>*

Por todo ello, y dado que el empleo de PVD y su relación con la salud visual continúa siendo un tema controvertido, creemos que es necesario realizar estudios que aporten información adicional sobre dicha repercusión, sobre todo en relación con los efectos a edades tempranas, ya que el sistema visual se desarrolla a lo largo de la infancia y adolescencia, y este periodo es muy importante para la visión del individuo durante toda su vida. En base a los datos obtenidos es conveniente confeccionar algoritmos para la práctica clínica despertando el interés de los profesionales médicos y los ópticos- optometristas, así como de la sociedad sobre este tema en particular. Así, nuestro grupo de investigación clínica y traslacional se planteó las siguientes preguntas:

¿En nuestra área de referencia, **aumentan los casos de miopía** en relación con el uso **de Dispositivos Electrónicos con Pantallas de visualización de datos**?

¿Cuál es el **tiempo de exposición semanal** a cada uno estos dispositivos?

¿Cuál es la edad a la **que comienzan** a utilizarlos?

¿Son **concedores del tiempo de exposición, tanto los niños como los padres**?

¿Existe una asociación entre el tiempo de exposición a los dispositivos y la presentación o progresión del defecto de refracción?

Una vez planteada la hipótesis de trabajo, realizamos un estudio descriptivo, observacional y transversal en 100 participantes seleccionados de manera consecutiva (tal como llegaban a la visita) en las consultas de oftalmología de un centro de especialidades de la ciudad de Valencia.

-Los criterios de inclusión para los participantes en el estudio fueron: tener edades comprendidas entre 1-15 años, de ambos sexos, que usen DE con PDV y con una predisposición para colaborar en el estudio tanto los niños como los padres.

-Por el contrario, los criterios de exclusión para los participantes del estudio fueron: tener edades distintas a las estipuladas para la inclusión, que no

utilizaran DE con PDV, y que no tuvieran capacidad o actitud para colaborar en el estudio, tanto los niños como sus padres.

Todos los participantes fueron informados del estudio y firmaron el consentimiento, distribuyéndose en 2 grupos de edad: el grupo 1 estaba formado por 36 participantes con edades entre 1-7 años, y el grupo 2, formado por 64 participantes con edades comprendidas entre 8-15 años.

Los participantes fueron entrevistados por el médico oftalmólogo para registrar datos de interés, entre ellos los sociodemográficos y características del estilo de vida, y se les hicieron una serie de preguntas que quedan reflejadas en la encuesta de la Tabla 2. Así, se les preguntó por las horas de exposición a las diferentes pantallas de visualización (televisión, móvil, tablet, videojuegos) y tanto a lo largo de la semana, como durante el fin de semana, así como el uso de la tablet para actividades escolares. También fueron encuestados sobre el momento del día de mayor exposición, la edad de comienzo a usarlas, y si son conscientes del tiempo que lo utilizan.

Tabla 2. Encuesta de diseño propio sobre el tipo y tiempo de uso de dispositivos electrónicos con pantallas de visualización realizada.

PREGUNTA DE LA ENCUESTA	RESPUESTA			
	1. Tiempo exposición durante la semana (en horas)	Televisión		
Móvil				
Tablet				
Videojuegos				
2. Tiempo exposición durante el fin de semana (en horas)	Televisión			
	Móvil			
	Tablet			
	Videojuegos			
3. ¿Usa la Tablet para actividades escolares?	SI		NO	
4. Momento del día de mayor exposición.	Mañana	Mediodía	Tarde	Noche
5. Edad de comienzo de la exposición				
6. ¿Conocen padres e hijos el tiempo de utilización de los dispositivos?	SI		NO	

A cada participante se le examinó oftalmológicamente, incluyendo la determinación de la agudeza visual mejor corregida (AVMC), la refracción de cada ojo y la exploración de la motilidad ocular.

Una vez registrados todos los datos necesarios para el estudio, se realizó un análisis estadístico, empleando el programa SPSS 24.0 (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for

Windows, Version 24.0. Armonk, NY, USA), utilizando los métodos convencionales.

Nuestros resultados muestran que el 40% de participantes eran niños y 60% niñas, siendo la edad media de los participantes fue de 9 años tanto en niños como en niñas. De ellos, un 73% presentó un defecto de refracción, y en el caso que nos ocupa, el 46% padecía miopía, siendo mayoritariamente leve (de -0,5 a -3 dioptrías), observando un ligero aumento en las niñas, de manera similar a lo descrito por Rudnicka y colaboradores [15], que apoyan la hipótesis de que la miopía es más prevalente en las niñas.

Resultados obtenidos del estudio de los participantes del Grupo 1. Este grupo infantil estaba constituido por participantes de edades comprendidas entre 1 y 7 años (con una media de edad entre los 5 años para los niños y 6 años para las niñas). El 44,4% eran niños y el 55,6% niñas. De los 36 participantes estudiados en este grupo, el 69,4% presentó un defecto de refracción, siendo el 31% niños miopes y 15% niñas miopes. Debemos reflejar que en este grupo de estudio nos encontramos mayoritariamente miopías leves, con un máximo de -4 dioptrías.

Los resultados de la encuesta aportaron datos muy interesantes, destacando la televisión como el DE más usado en la infancia.

Resultados obtenidos del estudio de los participantes del Grupo 2. Este grupo de niños mayores y adolescentes estaba constituido por un 38% de niños y un 53% de niñas, siendo la edad media de los participantes de 11 años en ambos sexos. Del total, el 75% de los participantes presentaron ER, siendo la miopía el defecto más prevalente. De estos participantes miopes del grupo 2, un 54,2% eran niños y el 62,5% fueron niñas, tal y como está descrito en otras poblaciones de estudio. En cuanto a la cantidad del defecto, en este grupo se apreciaron un 15,8% de participantes con miopía moderada (de -4 a -8 dioptrías).

Y en cuanto a los resultados de la encuesta de utilización de los DE, en este grupo de niños mayores y adolescentes, el móvil resultó ser el dispositivo electrónico más usado.

Cuando consideramos a nivel global todos los participantes del estudio (sin el factor edad), el dispositivo más usado en las niñas fue el teléfono móvil, mientras que en los niños fue la televisión.

Sin embargo, durante el fin de semana, el dispositivo más usado en ambos sexos fue la televisión. Además, la mayoría de todos los participantes (dos terceras partes de la muestra total) combinaban varios DE durante el día, siendo en estos casos mucho mayor el tiempo de exposición a pantallas. También se observa como las niñas dedican menos tiempo a los videojuegos, tanto durante la semana como el fin de semana. (Figura 2).

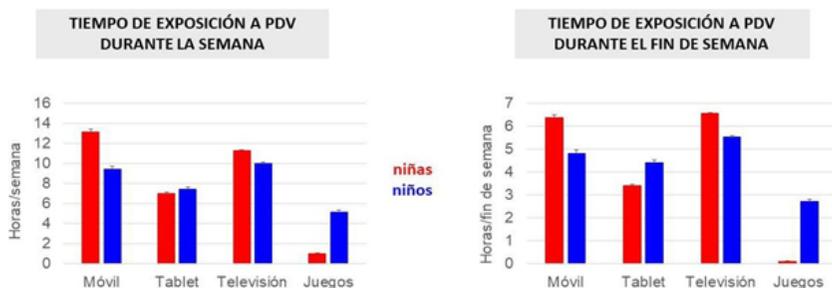


Figura 2. Tiempos de exposición a pantallas de visualización (PVD) durante la semana (izquierda) y durante el fin de semana (derecha). Las barras rojas corresponden a las niñas, y las azules a los niños. Los resultados muestran la media \pm error estándar.

En la figura 3 se representa la agudeza visual (AVMC), donde se observan valores similares entre niños y niñas, y en los dos grupos de edad, infancia y mayores y adolescentes.

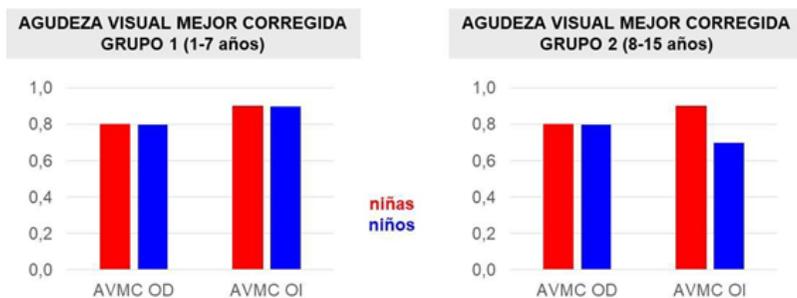


Figura 3. Agudeza Visual Mejor Corregida (AVMC) en ambos grupos. La gráfica de la izquierda muestra los participantes del grupo 1, y la de la derecha los del grupo 2. Las barras rojas corresponden a las niñas, y las azules a los niños.

No encontramos diferencias significativas en función del sexo ni para el defecto ni para la cantidad del mismo, pero sí obtuvimos una asociación estadísticamente significativa entre la gravedad del DR y el uso del móvil en el género masculino ($p=0.026$). Los niños que presentan un DR moderado utilizaban el móvil 19.4 h/semana mientras que los que presentaban un DR leve lo usaban 8.4 h/semana (más del doble). Ocurre lo mismo durante el fin de semana ($p=0.013$) donde el mayor uso coincidía con aquellos con mayor cantidad del defecto. Centrándonos en el grupo 2, el de los niños mayores y adolescentes, observamos una asociación entre el tipo de DR y el uso del dispositivo móvil para las niñas. Ocurre tanto entre semana ($p=0.010$) como durante el fin de semana ($p=0.004$).

El tema propuesto en este estudio ya ha sido abordado por otros autores. Por ejemplo, en 2009, Devís-Devís y cols., plantearon estudios con el tiempo de uso de pantallas en adolescentes. Aunque la distribución del tiempo de uso ha variado a través de los años transcurridos desde ese trabajo respecto a la era actual, ya entonces se vislumbró la necesidad de controlar el tiempo empleado [16]. Los resultados del estudio de Muñoz- Miralles y cols., [17], resaltaron el hecho de que los adolescentes del sexo masculino utilizaban mucho más los videojuegos, al compararlos con las chicas, que se decantan más por el uso de los dispositivos para las relaciones sociales. De nuevo el tiempo empleado con los DE ha aumentado al compararlo en la actualidad, pero sí concluyeron estos autores que había una importante ausencia de control parental sobre el uso de los DE. Estos resultados coinciden con los nuestros, y por ello nos obligan a explicar a los padres los efectos nocivos del mal uso de los DE sobre la salud ocular de sus hijos, y también sus repercusiones en la aparición de problemas músculo-esqueléticos por las posturas que adoptan durante el uso de los mismos. En este sentido, Toh y cols., demostraron recientemente una relación entre el uso de smartphones y el dolor musculoesquelético y síntomas visuales [18]. Si bien es cierto que estos últimos autores no encuentran un aumento en la miopía en su población de estudio, sí que indican que los jóvenes que usaban gafas están educados de forma que utilizan menos tiempo los dispositivos, lo que podría justificar la ausencia

de relación, en ese país y con la población estudiada. Dichos autores encontraron una correlación entre el uso del smartphone con síntomas visuales, fundamentalmente la fatiga. Estos datos coinciden en parte con los obtenidos por nuestro estudio, aunque nuestras edades fueron diferentes. En una revisión sistemática de 15 estudios [19], los autores observan resultados dispares. Por ejemplo en 7 estudios se demuestra una asociación entre el tiempo que pasan los niños empujando pantallas y la miopía. En otros estudios no se demuestra esta asociación.

Concluimos nuestro estudio con los siguientes datos [20]:

La prevalencia de los defectos de refracción en nuestra población de niños y adolescentes es del 73%.

La miopía fue el defecto de refracción más prevalente en ambos sexos, presentándose con mayor frecuencia en los niños mayores y adolescentes.

La televisión fue el dispositivo más utilizado por los niños de 1 a 7 años.

El móvil fue el dispositivo más utilizado por los niños mayores y adolescentes de ambos sexos.

Cuanto mayor es el tiempo de exposición al móvil, mayor es la cuantía del defecto de refracción en niños y adolescentes.

Es necesario informar a la población y a los profesionales de la salud sobre la importancia de establecer medidas de control acerca del uso de los dispositivos electrónicos con el fin de evitar las consecuencias para la visión en los niños y adolescentes.

La miopía es el error refractivo más susceptible de empeorar con la exposición excesiva a pantallas de visualización.

Y tras realizar este estudio, hemos llegado a la conclusión de que la exposición prolongada a las PVD y otros dispositivos electrónicos puede interferir con el desarrollo de la función visual, y provocar efectos no deseados en el curso de los errores de refracción, favoreciendo su progresión, y en base a estos datos nos permitimos recomendar:

- Control del tiempo de uso.
- No exceder 4h/día y descansar 10 min cada 2h.
- Evitar el uso en menores de 2 años.
- Evitar el uso al menos 30 minutos antes de ir a dormir.
- Restringir su uso durante las comidas.

- No utilizarlos en la oscuridad.
- Parpadear frecuentemente.
- Revisión con el oftalmólogo anualmente
- Ajustar brillo/iluminación/posición de la pantalla
- Usar sistemas temporizadores y bloqueadores

Y como mensaje final nos gustaría recomendar a los lectores que “cuiden el tiempo que dedican al uso de PVD y otros dispositivos electrónicos, tanto sus hijos como ustedes mismos”.

BIBLIOGRAFÍA:

[1]. Organización mundial de la Salud. Ceguera y discapacidad visual. 11 de octubre de 2018. Documento electrónico disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>

[2]. Pinazo-Durán MD, Zanón-Moreno V, García-Medina JJ, Arévalo JF, Gallego-Pinazo R, Nucci C. Eclectic Ocular Comorbidities and Systemic Diseases with Eye Involvement: A Review. *Biomed Res Int.* 2016;2016:6215745. doi: 10.1155/2016/6215745.

[3]. Jiang X, Tarczy-Hornoch K, Cotter SA, Matsumura S, Mitchell P, Rose KA, Katz J, Saw SM, Varma R; POPEYE Consortium. Association of Parental Myopia With Higher Risk of Myopia Among Multiethnic Children Before School Age. *JAMA Ophthalmol.* 2020, 138(5):501-509. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.0412.

[4] M. Dirani, S.N. Shekar, P.N. Baird. The role of educational attainment in refraction: The genes in myopia (GEM) twin study. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2008, 49 :534-538

[5] Rey-Rodríguez DV, Álvarez-Peregrina C, Moreno-Montoya J. Prevalencia y factores asociados a miopía en jóvenes. *Revista Mexicana de Oftalmología* 2017, 91(5): 223-228 doi:10.1016/j.mexoft.2016.06.007

[6] The impact of myopia and high myopia: report of the Joint World Health Organization– Brien Holden Vision Institute Global Scientific Meeting on Myopia, University of New South Wales, Sydney, Australia, 16–18 March 2015

[7] Lougheed T. Myopia: the evidence for environmental factors. *Environ Health Perspect.* 2014, 122(1):A12-9. doi: 10.1289/ehp.122-A12.

[8] Schuster AK, Elflein HM, Pokora R, Urschitz MS. Prävalenz und Risikofaktoren der Kurzsichtigkeit bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Ergebnisse der KiGGS- Studie [Prevalence and Risk Factors of Myopia in Children and Adolescents in Germany

- Results of the KiGGS Survey]. *Klin Padiatr.* 2017, 229(4):234-240. German. doi: 10.1055/s-0043-102938.

[9] Czepita M, Czepita D, Lubiński W. The Influence of Environmental Factors on the Prevalence of Myopia in Poland. *J Ophthalmol.* 2017, 2017:5983406. doi: 10.1155/2017/5983406.

- [10] Czepita M, Kuprjanowicz L, Safranow K, Mojsa A, Majdanik E, Ustianowska M, Czepita D. The role of reading, writing, using a computer, or watching television in the development of myopia. *Ophthalmol J* 2016, 1(2):53-57. Doi:10.5603/OJ.2016.0009.
- [11] Fernández-Montero A, Olmo-Jimenez JM, Olmo N, Bes-Rastrollo M, Moreno-Galarraga L, Moreno-Montañés J, Martínez-González MA. The impact of computer use in myopia progression: a cohort study in Spain. *Prev Med.* 2015,71:67-71. doi: 10.1016/j.ypmed.2014.12.005.
- [12] Galvis V, Tello A, Camacho PA, Parra MM, Merayo-Llodes J. Bio-environmental factors associated with myopia: An updated review. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2017 Jul;92(7):307-325. English, Spanish. doi: 10.1016/j.oftal.2016.11.016.
- [13] Domingues-Montanari S. Clinical and psychological effects of excessive screen time on children. *J Paediatr Child Health.* 2017 Apr;53(4):333-338. doi: 10.1111/jpc.13462.
- [14] Reid Chassiakos YL, Radesky J, Christakis D, Moreno MA, Cross C; COUNCIL ON COMMUNICATIONS AND MEDIA. Children and Adolescents and Digital Media. *Pediatrics.* 2016 Nov;138(5):e20162593. doi: 10.1542/peds.2016-2593.
- [15] Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Wathern AK, Logan NS, Gilmartin B, Whincup PH, Cook DG, Owen CG. Global variations and time trends in the prevalence of childhood myopia, a systematic review and quantitative meta-analysis: implications for aetiology and early prevention. *Br J Ophthalmol.* 2016, 100(7):882-890. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307724.
- [16] Devís-Devís J, Peiró-Velert C, Beltrán-Carrillo VJ, Tomás JM. Screen media time usage of 12-16 year-old Spanish school adolescents: Effects of personal and socioeconomic factors, season and type of day. *J Adolesc.* 2009, 32(2):213-31. doi: 10.1016/j.adolescence.2008.04.004.
- [17] Muñoz-Miralles R, Ortega-González R, Batalla-Martínez C, López-Morón MR, Manresa JM, Torán-Monserrat P. Acceso y uso de nuevas tecnologías entre los jóvenes de educación secundaria, implicaciones en salud. *Estudio JOITIC. Aten Primaria.* 2014, 46(2):77-88. doi: 10.1016/j.aprim.2013.06.001.
- [18] TohSH, CoenenP, HowieEK, MukherjeeS, MackeyDA, StrakerLM. Mobile touch screen device use and associations with musculoskeletal symptoms and visual health in a nationally representative sample of Singaporean adolescents. *Ergonomics.* 2019,62(6):778-793. doi: 10.1080/00140139.2018.1562107.
- [19] Lanca C, Saw SM. The association between digital screen time and myopia: A systematic review. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2020, 40(2):216-229. doi: 10.1111/opo.12657.
- [20] Alcaraz Castillo M. Estudio de prevalencia de los defectos de refracción en niños y adolescentes, en relación con el uso de pantallas de visualización. TFG (dirigido por Pinazo-Durán MD y Raga Cervera J). Universidad de Valencia. Curso: 2018-2019.

Descenso de ácidos grasos en la retina de un modelo murino de retinosis pigmentaria.

María José Ruiz-Pastor¹, Oksana Kutsyr¹, Natalia Martínez-Gil¹, Henar Albertos-Arranz¹, Xavier Sánchez-Sáez¹, Agustina Noailles¹, Laura Fernández-Sánchez², Carla Sánchez-Castillo¹, Victoria Maneu², Pedro Lax¹, Nicolás Cuenca¹.

¹*Dpto. Fisiología, Genética y Microbiología, Universidad de Alicante, Alicante, España.*

²*Dpto. Óptica, Farmacología y Anatomía, Universidad de Alicante, Alicante, España.*

Los ácidos grasos forman parte de los lípidos y componen la grasa. Los ácidos grasos son indispensables para la fisiología de la retina (Lauritzen et al., 2001)2001. Componen las membranas celulares, modulan el metabolismo celular y participan en rutas de supervivencia e inflamación (Jones & Papamandjaris, 2012). Además, la composición en ácidos grasos de cada tipo celular es muy específica (Agbaga et al., 2018). Alteraciones en los ácidos grasos pueden afectar negativamente a las funciones desempeñadas por las células retinianas (Bogie et al., 2020).

Existen diferentes familias de ácidos grasos. Las familias de ácidos grasos más relevantes son ácidos grasos saturados, monoinsaturados n-7, monoinsaturados n-9, poliinsaturados n-3 y poliinsaturados n-6 (Jones & Papamandjaris, 2012). En retina, los ácidos grasos poliinsaturados n-3 son especialmente relevantes, ya que a esta familia pertenece el ácido docosahexaenoico, mayormente conocido por sus siglas, DHA (C22:6 n-3) (Bazan, 1989).

El DHA es muy abundante en retina y desempeña un papel estructural y funcional fundamental en ella. En cuanto a su papel estructural, el DHA es requerido en altas concentraciones para la formación de los discos membranosos de los segmentos externos de los fotorreceptores, ya que la presencia del DHA permite una alta flexibilidad de las membranas. En cuanto a su papel funcional, el DHA favorece el correcto mecanismo de algunas proteínas que intervienen en la fototransducción. Además, el DHA puede ser liberado de la bicapa lipídica y transformado en metabolitos bioactivos, llamados docosanoideos. Los docosanoideos promueven diversas rutas antiinflamatorias y neuroprotectoras en los tejidos nerviosos (Asatryan & Bazan, 2017).

Los ácidos grasos poliinsaturados n-6 también tienen un papel importante en retina, ya que estos ácidos grasos guardan un equilibrio con los poliinsaturados n-3. El ácido graso poliinsaturado n-6 más notable en retina es el ácido araquidónico (C20:4 n-6). Este ácido graso, al igual que el DHA, puede ser liberado de la membrana celular y transformado en metabolitos activos en la célula. Sin embargo, la gran mayoría de los metabolitos derivados del ácido araquidónico, llamados eicosanoideos, promueven rutas inflamatorias (Bazinet & Layé, 2014). Para comprobar que el DHA y el ácido araquidónico están equilibrados entre sí, se puede calcular la ratio n-6/n-3, dividiendo la cantidad de ácido araquidónico entre la cantidad de DHA en un tejido (Jones & Papamandjaris, 2012). En los tejidos nerviosos, esta ratio debe tener un valor numérico menor a 0,5, es decir, el equilibrio debe estar siempre a favor de los ácidos grasos poliinsaturados n-3.

La lipidómica es el análisis exhaustivo de los lípidos en un tejido mediante el uso de la espectrometría de masas. Se trata de una técnica muy sensible que permite la cuantificación de los analitos de interés, y que está siendo aplicada cada vez más en el ámbito de la biomedicina (Hyötyläinen et al., 2017).

Dado que los ácidos grasos son esenciales para el funcionamiento y supervivencia de los fotorreceptores, el objetivo de este estudio fue averiguar si los ácidos grasos de la retina están alterados en retinosis pigmentaria. Para ello, realizamos un análisis lipidómico de los ácidos grasos de la retina de ratones modelo de retinosis pigmentaria y de ratones control.

Los ácidos grasos en retina fueron extraídos por el método de Folch (Folch et al., 1957). En este método, los lípidos son extraídos por separación de fases con disolventes orgánicos. Una vez obtenido el extracto graso, se realiza una reacción de metilación, en la que se añade un radical metilo a los ácidos grasos con el fin de poder separarlos del extracto y poder ser resueltos por cromatografía de gases. Los ácidos grasos son finalmente analizados por espectrometría de masas.

La cuantificación de los ácidos grasos en la retina del modelo murino de retinosis pigmentaria reveló bajadas significativas en ácidos grasos muy concretos. Encontramos descensos en los ácidos grasos saturados ácido láurico (C12:0), ácido mirístico (C14:0), ácido palmítico (C16:0), ácido araquídico (C20:0) y ácido behénico (C22:0). También encontramos una bajada significativa en el ácido graso monoinsaturado n-9 ácido hipogénico (C16:1 n-9). En cuanto a los ácidos grasos poliinsaturados, el ácido araquidónico y el DHA también estaban disminuidos en la retina del animal con retinosis pigmentaria. Sin embargo, la bajada en el DHA fue muy pronunciada. El cálculo de la ratio n-6/n-3 en retina de los animales controles y distróficos mostró un aumento notorio de la proporción de los ácidos grasos poliinsaturados n-6 con respecto a los n-3 en la retina del animal con retinosis pigmentaria.

El descenso en los ácidos grasos puede estar involucrado en los procesos de neurodegeneración de la retina. Además, una ratio n-6/n-3 mayor puede estar indicando el desequilibrio entre los ácidos grasos poliinsaturados y una mayor inclinación hacia rutas inflamatorias. Sería interesante que aquellos ácidos grasos que han experimentado bajadas significativas en retina del animal modelo de retinosis pigmentaria sean considerados en el diseño de nuevas estrategias terapéuticas, como, por ejemplo, su combinación con los suplementos de omega 3 actuales. Incluso, estos ácidos grasos pueden ser empleados como biomarcadores de supervivencia celular. No obstante, aún no se conoce el papel de muchos de estos ácidos grasos en retina ni en el transcurso de la neurodegeneración, y su investigación puede contribuir a un mejor conocimiento de las rutas moleculares implicadas en retinosis pigmentaria y de otras distrofias.

AGRADECIMIENTOS:

MICINN-FEDER PID2019-106230RB-I00, RETICS-FEDER-RD16/0008/0016, ASOCIACIONRETINA1-20I, FUNDALUCE18-01, Prometeo-2016/158, IDIFEDER/2017/064, FPU16/04114, FPU18/02964, ACIF/2020/203.

BIBLIOGRAFÍA:

Agbaga, M. P., Merriman, D. K., Brush, R. S., Lydic, T. A., Conley, S. M., Naash, M. I., Jackson, S., Woods, A. S., Reid, G. E., Busik, J. V., & Anderson, R. E. (2018). Differential composition of DHA and very-long-chain PUFAs in rod and cone photoreceptors. *J Lipid Res*, *59*(9), 1586-1596. <https://doi.org/10.1194/jlr.M082495>

Asatryan, A., & Bazan, N. G. (2017). Molecular mechanisms of signaling via the docosanoid neuroprotectin D1 for cellular homeostasis and neuroprotection. *J Biol Chem*, *292*(30), 12390-12397. <https://doi.org/10.1074/jbc.R117.783076>

Bazan, N. G. (1989). The metabolism of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the eye: the possible role of docosahexaenoic acid and docosanoids in retinal physiology and ocular pathology. *Prog Clin Biol Res*, *312*, 95-112.

Bazinet, R. P., & Layé, S. (2014). Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci*, *15*(12), 771-785. <https://doi.org/10.1038/nrn3820>

Bogie, J. F. J., Haidar, M., Kooij, G., & Hendriks, J. J. A. (2020). Fatty acid metabolism in the progression and resolution of CNS disorders. *Adv Drug Deliv Rev*, *159*, 198-213. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.01.004>

Folch, J., Lees, M., & Sloane Stanley, G. H. (1957). A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem*, *226*(1), 497-509.

Hyötyläinen, T., Ahonen, L., Pöhö, P., & Orešič, M. (2017). Lipidomics in biomedical research-practical considerations. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, *1862*(8), 800-803. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2017.04.002>

Jones, P. J. H., & Papamandjaris, A. A. (2012). Lipids: Cellular Metabolism. In J. W. Erdman, I. A. Macdonald, & S. H. Zeisel (Eds.), *Present Knowledge in Nutrition* (10th ed., pp. 132-148). International Life Sciences Institute. <https://doi.org/10.1002/9781119946045>

Lauritzen, L., Hansen, H. S., Jørgensen, M. H., & Michaelsen, K. F. (2001). The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog Lipid Res*, *40*(1-2), 1-94. [https://doi.org/10.1016/s0163-7827\(00\)00017-5](https://doi.org/10.1016/s0163-7827(00)00017-5)

RETIMUR

