

## Monografía Breve

### Exploración funcional del paciente candidato a terapia génica con Voretigen Neparvovec (Luxturna®)

Pilar Tejada Palacios, J. Alberto Reche Sainz, Ana Ortueta Olartecoechea, Almudena de Pablo Cabrera, Luis Moreno García Rubio, Cristina López López

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Existe un grupo de distrofias hereditarias de la retina (DHR) causadas por la mutación en el gen RPE65 localizado en el cromosoma 1 que codifica la proteína RPE65 (1). Las variantes patógenas bialélicas del gen RPE65 se han relacionado con un espectro de DHR que varían en gravedad y edad de inicio desde la amaurosis congénita de Leber (ACL), la retinitis pigmentaria de inicio temprano (EORP) y algunos casos de retinosis pigmentaria (1-3).

La proteína RPE65 (65 kDa) se localiza específicamente en las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR) (1,4). Tiene una actividad enzimática como isomerohidrolasa, que es crítica en la regeneración del 11- cis- retinol, cromóforo que forma parte del ciclo visual o retinoide. Este ciclo juega un papel clave en la fototransducción o proceso de conversión de la energía lumínica a las señales eléctricas, que se transmiten de la retina al cerebro (1,4).

Las mutaciones bilélicas en el gen RPE65 producen una reducción o ausencia de la actividad de dicha enzima, con resultado de disfunción y muerte de los fotorreceptores (principalmente de bastones), siendo clínicamente muy características la pérdida de campo visual periférico y de la visión nocturna en estos trastornos (1).

#### CLÍNICA DE LAS DHR CON MUTACIÓN EN EL GEN RPE65

Los pacientes afectados de ACL presentan una disfunción visual severa desde el nacimiento

o antes del primer año de vida, caracterizado principalmente por nistagmus sensorial (aunque no siempre está presente), fotofobia o fotoadicción (mirar a la luz fijamente) y tendencia a frotarse los ojos. Una respuesta anormal de la pupila (pupilas paradójicas) en un bebé es también una característica de DHR RPE65 de comienzo precoz (2).

Las personas con DHR asociada a la mutación del gen RPE65 tienen en común el presentar dificultades para ver en condiciones de baja luminosidad (nictalopía), así como la pérdida progresiva del campo visual periférico que dificulta la autonomía en la movilidad, y una pérdida de la visión central, siendo estos cambios dramáticos en la infancia y durante la adolescencia. Esta pérdida de visión finalmente progresa hasta la ceguera completa ya en edad juvenil o adultos jóvenes (1,3).

#### TRATAMIENTO CON LUXTURNA® (VORETIGEN NEPARVOVEC)

La primera terapia génica para DHR es Luxturna® (Voretigen Neparvovec) aprobada para las DHR con mutación bialélica en el gen RPE65.

Este fármaco fue aprobado por la FDA en 2017, posteriormente por la EMA en septiembre de 2018. En mayo de 2020 el Ministerio de Sanidad lo incluyó entre sus prestaciones dentro del marco de terapias génicas avanzadas (5).

Fue en noviembre de 2020 cuando la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid designó al Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario 12 de Octubre como Centro para la Administración y Seguimiento del Medicamento de Terapia Avanzada Voretigen Neparvovec (Luxturna®).

Voretigen Neparvovec es una terapia de reemplazo que consiste en la introducción de una copia del gen sano dentro del virus adenoasociado serotipo 2 (que actúa como vector) en el espacio subretiniano de la retina mediante una vitrectomía. Este virus infecta al epitelio pigmentario de la retina, traspasándole el ADN complementario del gen RPE65, capaz de producir la proteína RPE65, que elevará los niveles del 11-cis-retinol y reanudándose así el ciclo visual (6) (fig. 1).

Según los resultados del Ensayo que permitió la aprobación del fármaco por las Agencias Reguladoras, se detiene la evolución de la enfermedad y los mayores cambios se dan en la calidad de vida por la mejoría en la capacidad para deambular y manejarse en ambientes de poca luminosidad. Sin embargo, la agudeza visual no muestra cambios o son muy discretos en la mitad de los pacientes. También se describen mejorías discretas del campo visual y donde parece que hay mejoría evidente es en el test FST (Full-field Stimulus Testing) y en el Test MLMT (Multiluminance Mobility Test) (7-9).

## CANDIDATOS AL TRATAMIENTO

No todos los pacientes que presentan una DHR con la mutación en el gen RPE65 van a ser candidatos al tratamiento. El protocolo fármaco-clínico del Ministerio de Sanidad Español establece los criterios ligados a las condiciones de autorización del medicamento Luxturna® (5).

Luxturna® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos y niños mayores de 3 años con pérdida de visión debido a una distrofia retiniana hereditaria asociada a la mutación RPE65 bialélica confirmada y que disponen de suficientes células retinianas viables. Para ello por tanto se debe contar con:

1. Un diagnóstico clínico de distrofia hereditaria de la retina por las pruebas habituales: agudeza visual (AV), fondo de ojo (FO), campo visual (CV), test de colores, autofluorescencia (AF), tomografía de coherencia óptica (OCT) y pruebas electrofisiológicas: Electroretinograma (ERG).

2. Y además presencia de mutaciones bialélicas confirmadas en el gen RPE65 mediante análisis genético en un laboratorio certificado. Las mutaciones deben estar clasificadas como variantes patogénicas o probablemente patogénicas.

3. Y tener una edad igual o mayor de 3 años.

Además de los criterios 1,2 y 3, para cada uno de los ojos a tratar deben cumplirse los siguientes criterios 4 y 5:



**Figura 1.** Administración de Luxturna® mediante inyección subretiniana. A. Retinotomía con cánula subretiniana de 38G. La cánula se apoya sobre la retina neurosensorial para permitir la entrada del fármaco al espacio subretiniano. Es de utilidad comprobar el deprendimiento de la retina neurosensorial mediante OCT intraoperatoria. B. Ampolla subretiniana de 0,3 ml de Luxturna

4. Agudeza visual igual o inferior a 20/60 o campo visual de menos de 20 grados en cualquier meridiano para estímulo III4e o equivalente.

5. Y suficientes células retinianas viables determinado por al menos una de las siguientes opciones:

- Un grosor central de la retina  $\geq 100 \mu\text{m}$  en polo posterior, determinado por tomografía de coherencia óptica (OCT). Se sugiere confirmar la presencia de capas externas de la retina (fotorreceptores) o:

- $\geq 3$  áreas de disco de la retina sin atrofia o degeneración pigmentaria dentro del polo posterior evaluado por oftalmoscopia y/o autofluorescencia de fondo (AF) y/o retinografía o:

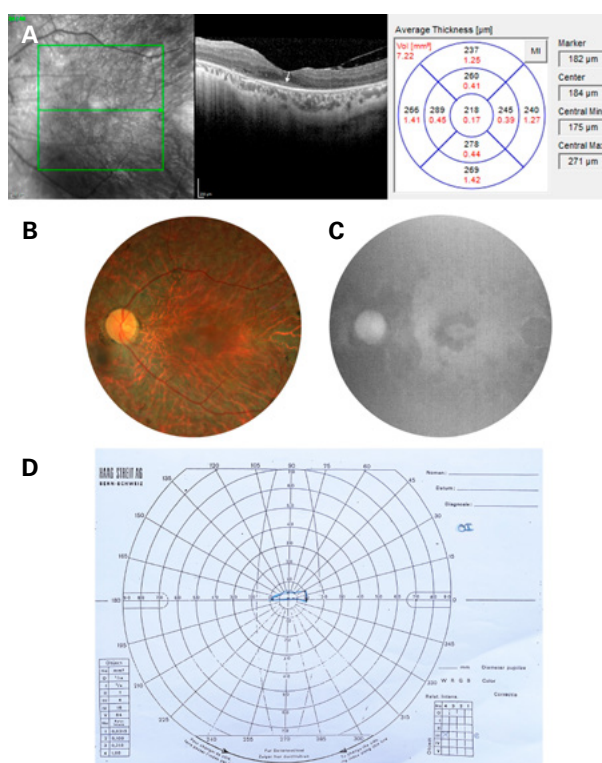
- Un campo visual residual dentro de los 30 grados centrales para estímulo III4e o equivalente mediante campímetro cinético Goldman (fig. 2).

(En caso de no disponer de campimetría cinética puede valorarse realizar campimetría estática con un perímetro Humphrey, programas 30-2 o 24-2 donde un estímulo de 10 dB es equivalente a un estímulo 4e de perimetría cinética). Si se cumple una cualquiera de estas 3 opciones ya sería candidato a tratamiento en ese ojo, no sería necesario cumplir las 3.

Dentro del Plan Estratégico Regional de Terapias Avanzadas de la Comunidad de Madrid existe una Ruta Asistencial especial para la administración y seguimiento de la terapia avanzada Luxturna®. Una vez que el paciente ya ha sido valorado en la consulta específica de Luxturna del Hospital Universitario 12 de Octubre, se presenta anonimizado ante un Comité de Expertos convocado por la Unidad de Terapias Avanzadas de la Comunidad de Madrid (UTA). Todos los casos de pacientes candidatos a recibir el medicamento de terapia avanzada Luxturna® deberán contar con el informe favorable de este grupo de expertos.

## ¿QUÉ MÁS PRUEBAS SE EXIGEN A ESTOS PACIENTES?

El protocolo fármaco clínico del Ministerio exige una caracterización de la enfermedad pre-



**Figura 2.** Pruebas complementarias realizadas para determinar la viabilidad retiniana. A. La OCT permite medir el grosor retiniano en el polo posterior e identificar la presencia de fotorreceptores. B y C. La retinografía y autofluorescencia permiten evaluar y documentar la presencia y extensión de zonas de retina sin atrofia dentro del polo posterior. D. Campo visual cinético de Goldman con estímulo III4e mostrando campo visual residual dentro de los 30° centrales.

via al inicio del tratamiento que incluye además de AV, FO, CV y OCT, la necesidad de realizar FST (10).

El FST (Full-field Stimulus Testing) o Test de Sensibilidad de la Retina de Campo Amplio: es una prueba electrofisiológica que mide la sensibilidad global de la retina con el flash de luminancia más baja capaz de provocar una sensación visual identificada por el sujeto. Es un buen método para demostrar la presencia de ambas poblaciones de células del RPE y fotorreceptores (FR) si no es posible realizar OCT por nistagmus marcado. Asimismo, es una herramienta útil para evaluar la función visual en pacientes con mala AV, que no pueden realizar un CV o que éste sea muy reducido o que tengan un ERG indetectable. Los valores de FST

expresados [ $\text{Log}_{10}(\text{cd.s/m}^2)$ ], con valores negativos, confirman la existencia de células retinianas viables (10,11).

## ¿CÓMO SE VALORA A LOS PACIENTES TRATADOS?

El protocolo fármaco clínico del Ministerio exige que el seguimiento tras el tratamiento incluya AV, CV y FST (5). No se ha tenido en cuenta el objetivo principal del ensayo con Luxturna® para demostrar la eficacia del fármaco que es determinar la mejoría en la capacidad de navegación o deambulación del paciente medido con el test de Movilidad de Luminancia Múltiple (MLMT) comparado con el basal (8,9).

**Test de Movilidad de Luminancia Múltiple: Multiluminance mobility test (MLMT):** es un test diseñado para medir la visión funcional pues mide la capacidad de realizar de forma autónoma actividades cotidianas que dependen de la visión, siendo por tanto un indicador de la calidad de vida del paciente. El test mide la capacidad de un sujeto para recorrer un circuito con obstáculos con precisión y a un ritmo razonable en diferentes niveles de iluminación ambiental desde 1 lux (nivel 6) hasta 400 lux (nivel 0). El umbral es el nivel más bajo de iluminación que no se supera.

Esta capacidad depende de la agudeza visual del sujeto, de su campo visual y su capacidad para adaptarse a baja iluminación, funciones específicamente afectadas por la enfermedad retiniana asociada con las mutaciones RPE65.

Es una prueba que puede aportar una muy buena información de cómo el tratamiento ha podido mejorar o no la movilidad de los pacientes sobre todo en pacientes pediátricos. Superar MLMT a un nivel de luz más bajo supone un cambio positivo de puntuación (12).

Este test utilizado en el ensayo ha sido desarrollado por Children's Hospital of Philadelphia y empresa Spark Therapeutics Inc. (Philadelphia, Pennsylvania, USA).

Las dos agencias reguladoras más importantes, tanto la FDA como la EMA cuando estu-

dian la aprobación del fármaco, consideran el test de movilidad (MLMT) como objetivo final para valoración de la eficacia del tratamiento. Pero sin embargo el Protocolo del Ministerio de Sanidad Español no incluye el MLMT en el seguimiento y de valoración de la eficacia del tratamiento.

El MLMT entraña dificultades en su aplicación por la complejidad pero no considerar esta puede llevar a que al final los oftalmólogos no seamos capaces de medir realmente el efecto del fármaco.

## ¿QUÉ NOS PLANTEAMOS AL INICIO DE ESTA TERAPIA?

Nos pareció insuficiente la valoración exigida previa al tratamiento para valorar los cambios tras él. Deberíamos ser capaces de valorar los posibles cambios, aunque sutiles tras el tratamiento. Y por tanto deberíamos poner el énfasis en cumplimentar de la mejor forma las pruebas ya estandarizadas y en incorporar nuevas exploraciones o test para tener más información acerca de los objetivos no solo estructurales, sino también funcionales conseguidos con la terapia. Y deberíamos tener especial cuidado también en adaptar siempre todas las pruebas a la edad de los pacientes. Para valorar la eficacia tras el tratamiento, realizar estas pruebas siempre antes y después del tratamiento.

## PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN EN EL HOSPITAL 12 DE OCTUBRE

Como en toda consulta médica realizamos una anamnesis e historia familiar y del paciente completa. Se recoge la edad de inicio de los síntomas, evolución de la clínica, las limitaciones en la vida diaria, las adaptaciones en la casa, colegio, trabajo y el tipo de ayudas que necesita. Importante recoger informes previos y transcribirlos en la historia clínica.

Recogemos las primeras impresiones del paciente y/o familia acerca del tratamiento. Los pacientes y sus familias acuden con muchas



expectativas acerca del tratamiento. En una primera consulta explicamos en que consiste la técnica quirúrgica pues la mayoría lo relacionan con una inyección intraocular y no con un procedimiento quirúrgico complejo. Los resultados esperados tras el tratamiento son limitados y hay que explicarlos con claridad a los pacientes y a las familias. Es muy importante las explicaciones acerca de las exploraciones que se van a realizar y que son necesarias para conocer al máximo su estado y sus posibilidades como candidato a terapia génica.

El paciente cuando ya es derivado a través de la Ruta Asistencial de Luxturna de la UTA a la Consulta específica de Luxturna de nuestro hospital ya cuenta con ERG realizado en su centro de origen porque forma parte de las pruebas diagnósticas de la DHR.

Lo mismo ocurre con el estudio genético. Pero es necesario confirmar que el estudio se haya realizado en un laboratorio certificado y que las variantes sean consideradas patogénicas o posiblemente patogénicas. Asimismo, se debe contar con el estudio de segregación familiar para confirmar el bialismo en el gen RPE65. Si alguna de estas consideraciones no se ha realizado, repetiremos el estudio genético en nuestro hospital.

## EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

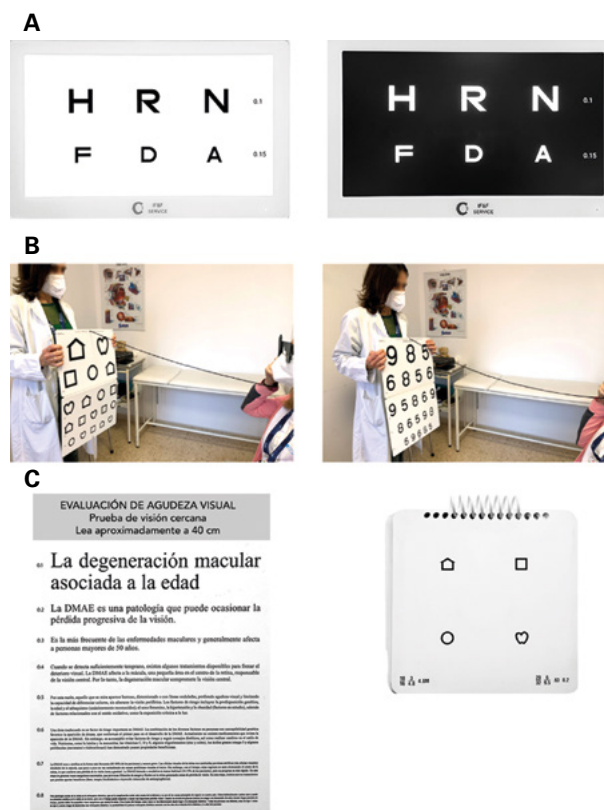
- Se recoge la mejor AV corregida y también sin corrección (CO). Los grandes deficientes visuales a veces ven mejor sin su CO aunque la necesiten. En monocular y binocular. Para valorar la agudeza visual lejana utilizamos optotipos de Pigassou para los niños hasta 4-5 años y la escala de Snellen a partir de esa edad, con los optotipos negros sobre fondo blanco. En aquellos pacientes cuya agudeza visual sea inferior a 0,01 (cuenta dedos, movimiento de manos), aplicaremos la escala de Lange, en la que Cuenta dedos (FQ): logMAR medio =  $1,98 \pm 0,24$  (corresponde a una AV decimal de 0,010), para movimiento de manos (HM) equivale a logMAR medio =  $2,28 \pm 0,15$  (corresponde a una AV decimal de

0,0052). De forma adicional tomamos la AV en distancia media utilizando el test de baja visión de Lea Hyvärinen con el cordón a 1 metro (Pictogramas, Snellen) y en visión próxima utilizamos la cartilla de Snellen teniendo en cuenta la distancia de la prueba, y en aquellos pacientes que no sean capaces de verlo, empleamos los optotipos de visión próxima de Lea Hyvärinen (pictos) (fig. 3).

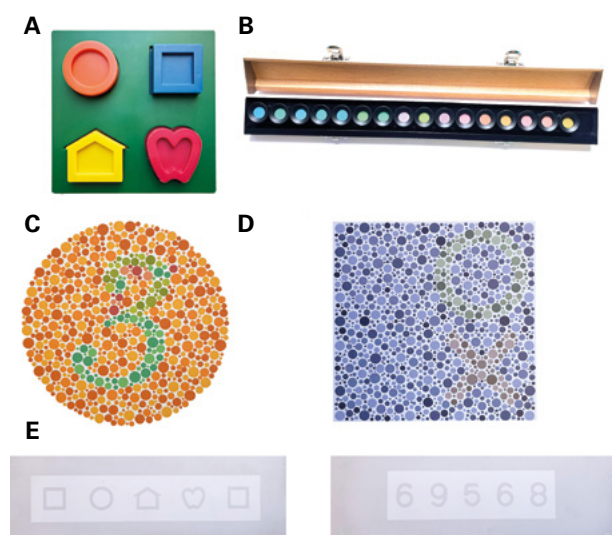
- Motilidad ocular: presencia o no de estrabismo y/o nistagmus. Vídeo de la motilidad y del nistagmus.

- Refracción: Autorefractómetro sin dilatar y bajo cicloplejia

- Se completa la exploración funcional con el Test de sensibilidad al Contraste de Lea Hyvarinen (pictogramas, números) (fig. 4), los distintos Test de colores (Ishihara, Farnsworth, colores saturados) (fig. 4).

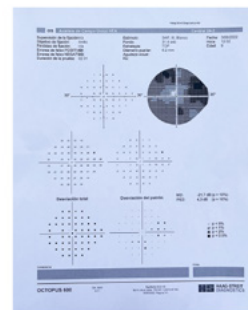
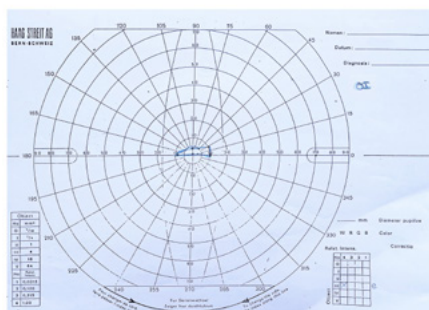


**Figura 3: Pruebas de medición de agudeza visual.** A. Agudeza visual lejana con optotipos de Snellen. B. Agudeza visual intermedia con Test Baja Visión Símbolos LEA® y de números a 1 metro. C. Agudeza visual cercana con optotipo de Snellen y de Lea.



**Figura 4.** Pruebas complementarias realizadas para la valoración de la visión cromática y del contraste. A. Puzzle Lea 3D utilizado para la valoración de los colores saturados. B. Test de Fansworth. C. Test de Ishihara. D. Test HRR. E. Test de contraste de Lea con símbolos y números.

- Realizamos campimetría cinética de Goldman, empleando inicialmente el estímulo III4e. En aquellos pacientes que no sean capaces de ver el estímulo de tamaño III4e, pasaríamos sucesivamente al tamaño IV4e o V4e. Para determinar el resultado de la prueba, se realiza el sumatorio de los grados obtenidos en las 24 isópteras que configuran el test. Así mismo, se intenta realizar una campimetría estática de Humphrey 24-2 siempre que el paciente sea capaz de percibir el estímulo. Nos es útil en ocasiones realizar Stycar para identificar posibles restos periféricos antes de realizar la campimetría cinética y la automática (fig. 5).



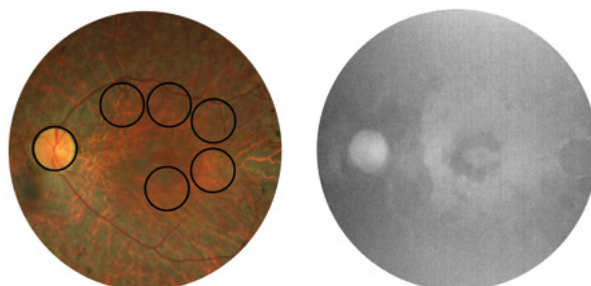
**Figura 5.** Pruebas para valoración de campo visual. A. Método de bolas de Stycar. B. Campo cinético de Goldman. C. Campo automático de Humphrey.

- Test visoperceptivos: figura de Rey simple y compleja en niños.

- BMC: segmento anterior (especial interés al estado del cristalino), toma de presión intraocular (PIO).

- Fondo de ojo: siempre se realiza retinografía de campo amplio con Clarus: es una imagen más objetiva que únicamente la imagen oftalmoscópica. También retinografía de polo posterior para ver con más detalle la afectación en polo posterior y poder identificar las áreas libres de atrofia o alteraciones pigmentarias en el polo posterior de cara a establecer criterios de cumplimiento para el tratamiento (fig. 6)

- Autofluorescencia de fondo: AF de campo amplio con Clarus: consideramos imprescindible esta prueba por la exactitud de la información y localización de la afectación del complejo EPR-FR y de más valor localizador que la imagen de fondo de ojo como herramienta para valorar tejido retiniano viable (fig. 6).



**Figura 6.** Retinografía y autofluorescencia realizadas para documentar y poder evaluar objetivamente las áreas de disco de retina libre de atrofia en polo posterior, de cara a la evaluación de viabilidad retiniana.

- Tomografía de Coherencia Óptica (OCT): Spectralis: se realiza la medición de grosores de polo posterior y la identificación de fotoreceptores (fig. 2A).

- Cuestionarios sobre función visual en discapacidad visual severa: Adultos y niños grandes: National Eye Institute: Cuestionario de calidad de vida -25 (VFQ-25) adaptado para deficientes visuales severos v-25 (VFQ-25) versión 2000.

- FST: se utiliza el mismo equipo que el utilizado en el ensayo: Diagnosys FST.

- MLMT: Test de Movilidad de Luminancia Múltiple

En el Hospital 12 de Octubre hemos trabajado en la construcción del test MLMT (medidas exactas, similares obstáculos, iguales niveles de iluminación medidos con fotómetro, aunque dicho test no está validado) (fig. 7).

## ¿QUÉ PODEMOS APORTAR A LA EXPLORACIÓN DEL PACIENTE CANDIDATO DESDE NUESTRA EXPERIENCIA?

De nuestra experiencia como centro designado para el seguimiento y tratamiento con Luxturna® podemos sugerir que la exploración funcional completa ha sido muy importante en la valoración y seguimiento de los pacientes tratados.

El test MLMT podemos considerarlo la prueba *gold standard* porque en nuestra experiencia es la prueba que mejor ha reflejado la mejoría del paciente en la vida diaria tras el tratamiento y con una correlación directa con la calidad de vida. Por tanto, sería muy deseable que todos

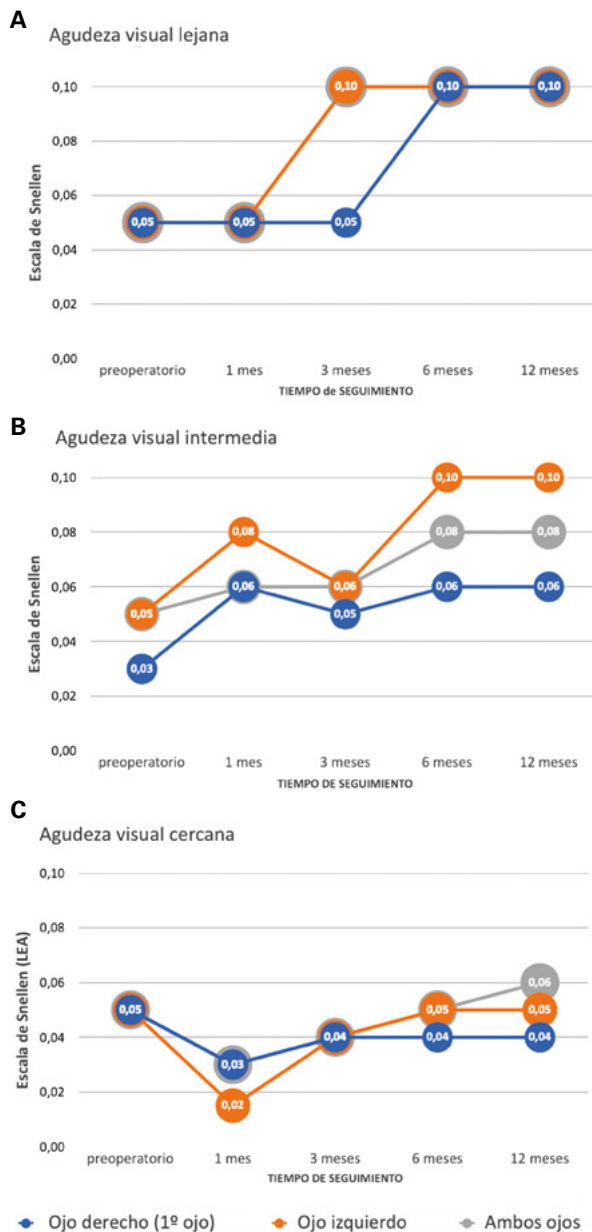
los centros tratadores de Luxturna dispongan de un Test MLMT para poder valorar los resultados del tratamiento. Sin embargo, se publicó el 5 de marzo de 2021 el resultado de una encuesta multinacional entre los centros clínicos que conforman la red de Investigación Clínica del Instituto Europeo de la Visión EVICR.net para comprender la distribución, el diagnóstico y la gestión de los casos de DHR en Europa, con especial atención a las DHR asociadas a la mutación de RPE65. De dichos resultados se deduce que existe gran heterogeneidad en los diagnósticos y las prácticas de manejo. Solo un 5 % de los centros tratadores de Luxturna incluyen MLMT. Concluyen que justo al inicio de la experiencia en la práctica clínica con voretigen neparvovec, se hace importante la necesidad de consenso / pautas de atención en esta nueva era de terapia génica (13).

Respecto a la agudeza visual, nos parece importante tomarla en distintas distancias y no solo de lejos. Podemos encontrar pequeños cambios que se manifiesten en alguna de dichas mediciones y si no lo hacemos, podríamos dejar de valorarlo. En nuestra experiencia hemos visto pacientes que no han mejorado en su AV de lejos y sí lo han hecho en la media distancia y cerca. Y pacientes que han empeorado de cerca siendo estable la AV de lejos. Y pacientes que no mejoran con la corrección óptica antes del tratamiento y tras él sí mejoran. Si solo tomamos la AV de lejos dejamos de tener información de lo que le ocurre al paciente en otras distancias y determinan de una u otra forma su mejoría o no en la calidad de vida (fig. 8). Aunque la AV de lejos antes y después del tratamiento como monitorización de la eficacia del fármaco siempre se hace con optotipos en negro sobre fondo blanco, también la tomamos con optotipos blancos sobre fondo negro porque en estas DHR se conoce que es como mejor ven los pacientes. De hecho, los dispositivos electrónicos (móvil, Tablet, ordenador) utilizan una aplicación que invierte el fondo y lo pasa a fondo negro. Reseñar que algunos pacientes tras el tratamiento curiosamente vuelven a ver mejor sobre fondo blanco, lo que puede servir también para valoración del tratamiento.



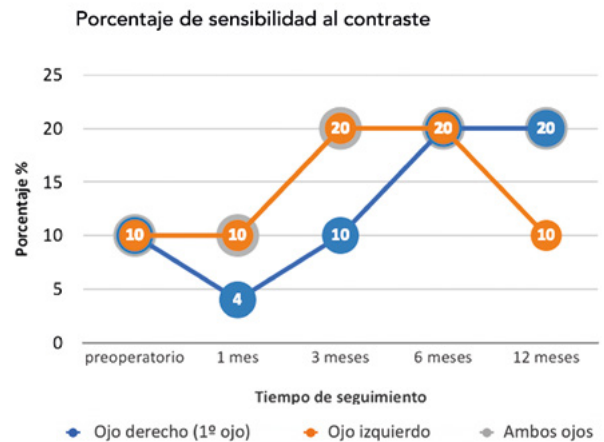
**Figura 7.** Prototipo realizado en el Hospital Universitario 12 de Octubre del circuito MLMT.



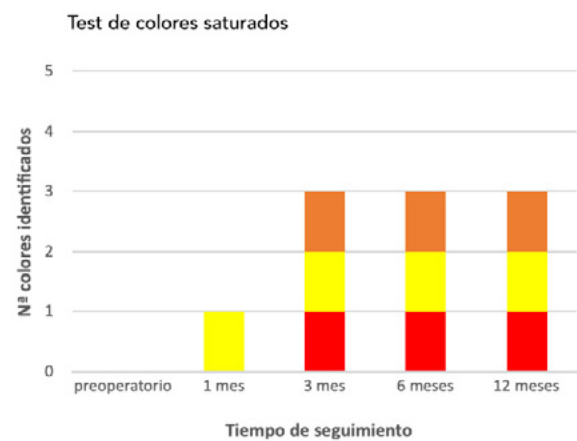


**Figura 8.** Evolución de medidas de agudeza visual en el preoperatorio y al mes, 3 meses, 6 meses y 12 meses de la cirugía, en distancia lejana (A), intermedia (B) y cercana (C).

La incorporación tanto del test del contraste (fig. 9) como de los distintos test de color (fig. 10) ha resultado muy útil porque en todos los pacientes hemos encontrado cambios que de una u otra forma influyen en la función visual. La función visual es el resultado no solo de la agudeza visual en sí misma sino también de otras funciones visuales como el contraste y el



**Figura 9.** Evolución del porcentaje de la sensibilidad al contraste en el preoperatorio y al mes, 3 meses, 6 meses y 12 meses de la cirugía.



**Figura 10.** Evolución de la visión cromática con colores saturados en el preoperatorio y al mes, 3 meses, 6 meses y 12 meses de la cirugía.

color. Importante los colores saturados y el test de Farnsworth no tanto Ishihara y HDRR (éste último test precisa de un buen contraste para su realización y ha sido imposible realizarlo en nuestros pacientes).

Los cambios en el estado de la motilidad ocular son importantes registrarlos en videos porque así se puede constatar cómo el nistagmus se frena tras el tratamiento, así como los cambios en la binocularidad observados.

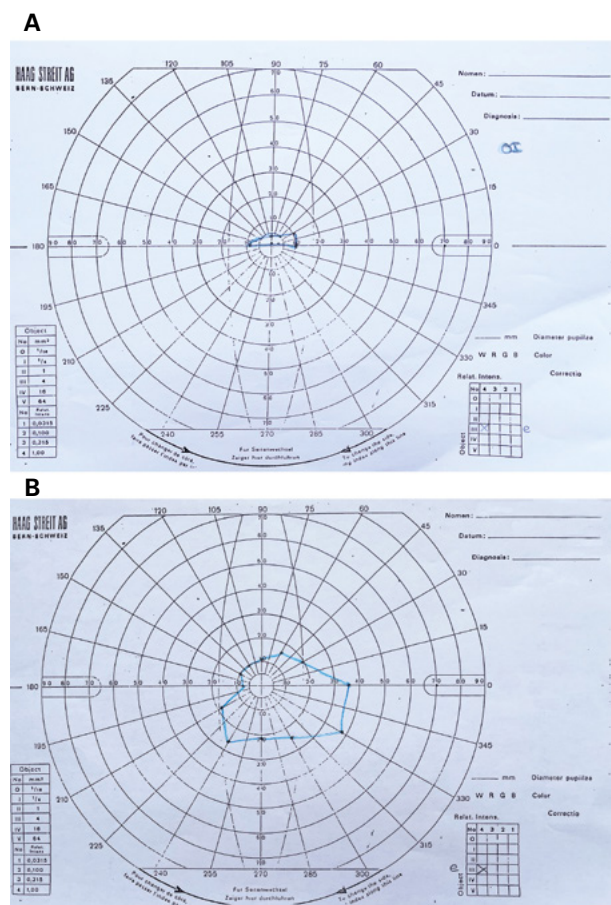
En cuanto a la campimetría no siempre preoperatoriamente son capaces de hacer perimetría automática Humphrey los pacientes más afectados, aunque tras el tratamiento sole-



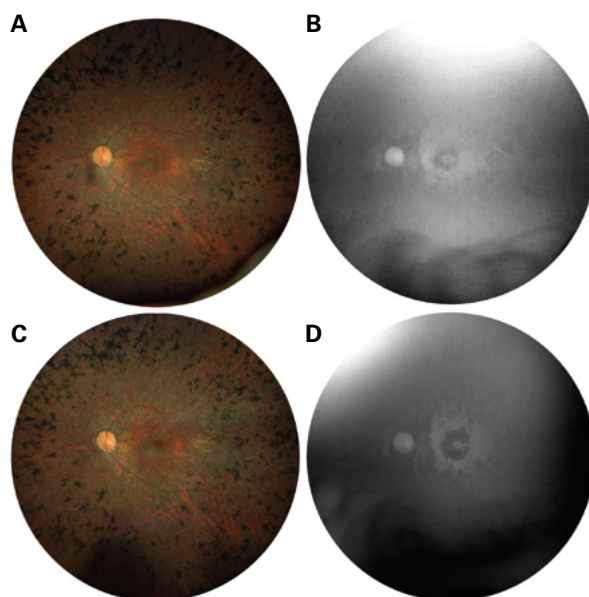
mos obtener información porque ya consiguen hacerlo, aunque con poca fiabilidad, pero con correlación con los hallazgos en los CV cinéticos de Goldman. En nuestra opinión donde más cambio podemos objetivar en los CV es en los sumatorios del CV cinético (fig. 11).

La retinografía es de gran interés puesto que es una forma objetiva y documentada de valorar las alteraciones del fondo de ojo y más en concreto del polo posterior que luego van a ser una forma de valorar si el paciente puede o no ser candidato al tratamiento y también de los posibles cambios tras el tratamiento como la atrofia coriorretiniana descrita recientemente como nuevo efecto adverso, así como para valorar la progresión o no de la enfermedad (fig. 12).

También la AF nos da una información muy valiosa y objetiva para la valoración de la retina viable en el paciente candidato, así como en



**Figura 11.** Comparativa de campo visual cinético de Goldman preoperatorio (A) con un sumatorio de 86° y al año de la cirugía (B) con un sumatorio de 475°.



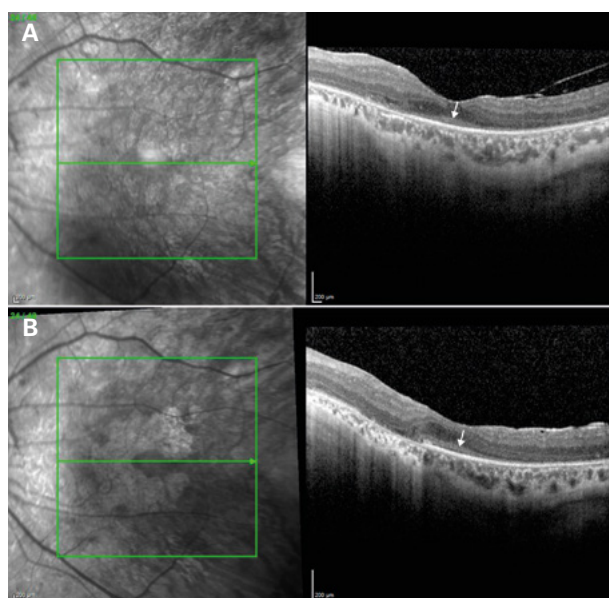
**Figura 12.** Retinografía de campo amplio previa (A) y un año tras el tratamiento (C) y autofluorescencia de campo amplio previa (B) y un año tras el tratamiento (D) de un paciente tratado con Luxturna. En el caso de este paciente se aprecia una progresión de la atrofia coriorretiniana presente al inicio, visible tanto en la retinografía como en la autofluorescencia. A pesar de ello el paciente ha mostrado mejoría en todas las pruebas funcionales.

las variaciones encontradas tras el tratamiento (fig. 12). Importante también la OCT para la medición del área de fotorreceptores y de la atrofia coriorretiniana antes y después del tratamiento (fig. 13).

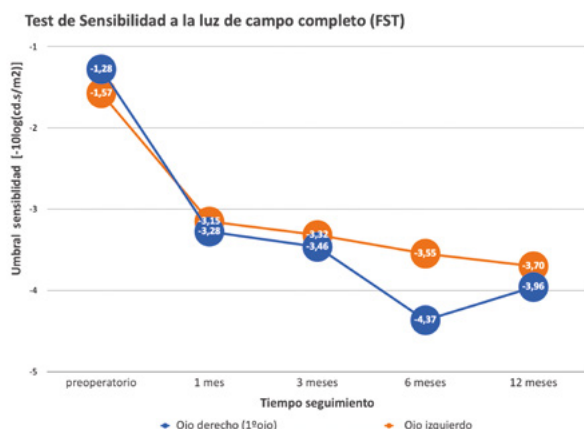
En cuanto a la FST hemos corroborado la mejoría en los valores registrados tras el tratamiento coincidiendo así con lo referido en el ensayo y en correlación con la mejoría funcional del paciente (fig. 14).

Importante recoger todos los cambios y sensaciones que nos cuentan los pacientes tras el tratamiento (grado de autonomía, manejo en condiciones de poca luminosidad, tipo de ayudas visuales que siguen o no necesitando, problemas de adaptación y todo aquello que ellos consideran de interés).

De nuestra experiencia también podemos resaltar que nos parece de gran importancia explicar a los pacientes cómo va a ser todo el proceso de adaptación a la nueva situación que a veces requiere meses de cambios en su forma de ver y



**Figura 13.** Comparativa de OCT con mapa de grosores preoperatoria (A) y un año tras el tratamiento (B) del mismo paciente de la figura 12. Las flechas blancas señalan la presencia de fotorreceptores y se aprecia la evolución de la atrofia coriorretiniana nasal a la fovea.



**Figura 14.** Evolución de la FST en el preoperatorio y a los 1 mes, 3 meses, 6 meses y 12 meses de la cirugía.

de realizar el procesamiento visual. Recoger las sensaciones de los pacientes y cómo afrontan los cambios ha sido de gran utilidad para poder ayudar a los siguientes pacientes.

De realizar una exploración lo más completa posible previamente al tratamiento y repetir todas las pruebas tras la terapia, depende que seamos capaces o no de valorar los cambios por pequeños que sean y contribuir al conocimiento de estas nuevas terapias génicas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aoun M, Passerini I, Chiurazzi P, Karali M, De Rienzo I, Sartor G, Murro V, Filimonova N, Seri M, Banfi S. Inherited Retinal Diseases Due to RPE65 Variants: From Genetic Diagnostic Management to Therapy. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 5; 22(13): 720
2. Lopez-Rodriguez R, Lantero E, Blanco-Kelly F, Avila-Fernandez A, Martin Merida I, Del Pozo-Valero M, Perea-Romero I, Zurita O, Jiménez-Rolando B, Swafiri ST, Riveiro-Alvarez R, Trujillo-Tiebas MJ, Carreño Salas E, García-Sandoval B, Corton M, Ayuso C. RPE65-related retinal dystrophy: Mutational and phenotypic spectrum in 45 affected patients. *Exp Eye Res.* 2021 Nov; 212: 108761. doi: 10.1016/j.exer.2021.108761. Epub 2021 Sep 4. PMID: 34492281.
3. 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.
4. Kiser PD. Retinal pigment epithelium 65 kDa protein (RPE65): An update. *Prog Retin Eye Res.* 2022 May; 88: 101013. doi: 10.1016/j.preteyres.2021.101013. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34607013; PMCID: PMC8975950.7.
5. Protocolo farmacoclínico del uso de Voretigén neparvovec en el tratamiento de la distrofia retiniana asociada a la mutación RPE65 bialélica en el Sistema Nacional de Salud.
6. Ficha técnica de Luxturna® (voretigén neparvovec). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181331001/FT\\_1181331001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181331001/FT_1181331001.pdf) [Acceso 20/03/2021].
7. Daich Varela M, et al. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: current management and clinical trials. *Br J Ophthalmol.* 2021 Mar 12;bjophthalmol-2020-318483.
8. Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390(10097): 849-86
9. Maguire AM, Russell S, Wellman JA, et al. Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Neparvovec-rzyl in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy: Results of Phase 1 and 3 Trials. *Ophthalmology.* 2019; 126: 1273-85.
10. Doc Ophthalmol. 2009 December ; 119(3): 217-224. doi: 10.1007/s10633-009-9204-7. Psychophysical assessment of low visual function in patients with retinal degenerative diseases (RDDs) with the Diagnosys full-field stimulus threshold (D-FST) M. Klein and D. G. Birch
11. Psychophysically determined full-field stimulus thresholds (FST) in retinitis pigmentosa: Relationships with electroretinography and visual field outcomes Article in Documenta Ophthalmologica

June 2013 DOI: 10.1007/s10633-013-9393-y · Source: PubMed Katharina Messias et al.

12. Chung DC, McCague S, Yu ZF, et al. Novel mobility test to assess functional vision in patients with inherited retinal dystrophies. *Clin Exp Ophthalmol*. 2018; 46(3): 247-259.
13. Current management of patients with RPE65 mutation-associated inherited retinal degenera-

tions (IRDs) in Europe. Results of a multinational survey by the European Vision Institute Clinical Research Network EVICR.net Lorenz B, Tavares J, van den Born LI, Marques JP, Scholl HPN, The EVICR.net Group ISSN: 0030-3747 (Print), eISSN: 1423-0259 (Online) *Ophthalmic Res* ,DOI: 10.1159/000515688 Published online: March 9, 2021