

**PROTOCOLO PARA EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE
LAS DISTROFIAS HEREDITARIAS DE RETINA**





Edición:

Gobierno de Canarias
Consejería de Sanidad
Dirección General de Programas Asistenciales
Servicio Canario de la Salud
Diciembre 2020

ISBN: 978-84-16878-21-5

Para citar este documento:

Grupo de elaboración del Protocolo para el diagnóstico y seguimiento de las distrofias hereditarias de retina en la Comunidad Autónoma de Canarias. Protocolo para el diagnóstico y seguimiento de las distrofias hereditarias de retina en la Comunidad Autónoma de Canarias. Dirección General de Programas Asistenciales. Servicio Canario de la Salud; 2020.

Imagen de portada: Crecimiento (2014); Francisco Javier Afonso López



Agradecimientos

El Grupo de elaboración del presente Protocolo quiere expresar su agradecimiento a Estefanía Herrera Ramos, por la labor de búsqueda bibliográfica, a Carlos González Rodríguez por su apoyo en las tareas de documentación, y a Ana M^a de Pascual y Medina y Candelaria Grillo Grillo, por su colaboración en la selección y evaluación de la calidad metodológica de la bibliografía. Así mismo, también agradece a los revisores externos su contribución en la revisión del manuscrito, y a M^a del Mar Trujillo Martín su implicación metodológica en la elaboración.



Índice

Siglas y Acrónimos	4
Autoría y Colaboraciones	5
Justificación	7
Alcance y objetivos	8
I. Definición de distrofias hereditarias de retina	10
II. Diagnóstico	11
III. Seguimiento	25
IV. Abordaje terapéutico	26
V. Rehabilitación de la baja visión	30
VI. Intervención social	32
VII. Algoritmos de atención	34
Aplicabilidad del Protocolo	36
Propuesta de indicadores de evaluación	38
Actualización del protocolo	39
Anexos	40



Siglas y Acrónimos

ACL:	Amaurosis congénita de Leber
AE:	Atención especializada
AGF:	Angiografía con Fluoresceína
ICG:	Angiografía con verde de indocianina
AP:	Atención primaria
AR:	Herencia autosómica recesiva
AD:	Herencia autosómica dominante
LCX:	Herencia ligada al cromosoma X
AV:	Agudeza visual
CORD:	Distrofias progresivas de conos y bastones (del inglés, <i>cone-rod dystrophies</i>)
CNV:	Variaciones en el número de copias génicas (del inglés, <i>copy number variations</i>)
CV:	Campo visual
DHR:	Distrofia Hereditaria de retina
EOG:	Electrooculograma
EPR:	Epitelio pigmentario de la retina
ERG:	Electrorretinograma
ERG-G:	Electrorretinograma con ganzfeld
ERG-mf:	Electrorretinograma multifocal
ERG-P:	Electrorretinograma en patrón
FO:	Fondo de ojo
GPC:	Guía de Práctica Clínica
ISCEV:	Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica y Visión (del inglés: <i>International Society for Clinical Electrophysiology of Vision</i>)
MDA:	Mínima diferencia apreciable
OCT:	Tomografía de Coherencia Óptica (del inglés: <i>optical coherence tomography</i>)
PCD:	Distrofia progresiva de conos (del inglés: <i>progressive cone dystrophies</i>)
PEV-P:	Potencial evocado visual con patrón o damero
RP:	Retinosis pigmentaria
SCS:	Servicio Canario de Salud
XLRS:	Retinosquiosis juvenil ligada a X (del inglés: <i>X-linked juvenile retinoschisis</i>)
VP:	Visión próxima



Autoría y Colaboraciones

Coordinadores del Protocolo

Francisco Javier Afonso López

M^a Teresa Flórez-Estrada Fernández

Grupo de elaboración (por orden alfabético)

Francisco Javier Afonso López. Servicio Atención Especializada de la Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de Salud, Las Palmas de Gran Canaria.

Francisco Cabrera López. Servicio Oftalmología, Hospital Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria.

Ángeles Cansino Campuzano. Servicio de Pediatría, Servicio Atención Especializada de la Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de Salud, Las Palmas de Gran Canaria.

Patricia Carrillo Ojeda. Servicio de Sistemas de Información, Dirección del Servicio Canario de Salud, Santa Cruz de Tenerife.

Lila Damas Plasencia. Unidad de Atención y Coordinación Sociosanitaria, Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud, Santa Cruz de Tenerife.

M^a Teresa Flórez-Estrada Fernández. Servicio de Atención Especializada de la Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de Salud, Las Palmas de Gran Canaria.

Inmaculada Araceli García Cobaleda. Unidad de Genética, Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Loida M^a García Cruz. Unidad de Genética Clínica, Hospital Universitario Insular Materno-Infantil, Las Palmas de Gran Canaria.

M^a Antonia Gil Hernández. Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Roberto Gómez Pescoso. Servicio de Atención Especializada de la Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de Salud, Santa Cruz de Tenerife.

Germán López Fuentes. Asociación de Afectados por Retinosis Pigmentaria de la Comunidad Canaria.

Dolores Marrero Saavedra. Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

Beatriz Navarro Rivero. Servicio de Neurofisiología Clínica, Hospital Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria.



Angelines Peña González. Unidad de Atención y Coordinación Sociosanitaria, Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud, Las Palmas de Gran Canaria.

Carmen Rosa Rodríguez Fernández-Oliva. Coordinación de Pediatría Atención Primaria y Atención Especializada, Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de Salud, Santa Cruz de Tenerife.

Eduardo Salido Ruiz. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife.

M^a del Mar Trujillo Martín. Servicio de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de Salud, Santa Cruz de Tenerife.

Revisión externa

Carmen Ayuso García. Servicio de Genética, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Rosa M^a Coco Martín. Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada, Universidad de Valladolid, Valladolid.

Miguel Fernández-Burriel Tercero. Unidad de Genética, Hospital de Mérida, Mérida, Badajóz.

Frances Palau Martínez. Servicio de Genética, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona.

Alicia Pareja Ríos. Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife.

Isabel Pinilla Lozano. Servicio de Oftalmología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Ángel Ramos Macías. Servicio de Otorrinolaringología, Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria.

Carmen Gloria Sicilia Plasencia. Servicio de Trabajo Social, Gerencia de Servicios Sanitarios de La Gomera, San Sebastián de la Gomera.

Declaración de intereses: Todos los autores y revisores externos de este Protocolo han firmado un documento en el que se han hecho explícitas las relaciones que puedan ser origen potencial de conflictos de interés con el alcance del presente Protocolo (Anexo 1).



Justificación

Las Distrofias Hereditarias de Retina (DHR) son un grupo heterogéneo de enfermedades degenerativas y generalmente progresivas, con expresión clínica más o menos simétrica, causadas por la afectación primaria de los fotorreceptores de la retina.

Las DHR están consideradas enfermedades raras, con una prevalencia estimada en el rango de 2 a 3,3 casos por 10.000 habitantes (1,2). En España, de acuerdo con el estudio PREVARET, la prevalencia de casos identificados se ha estimado en uno por cada 19.000 habitantes, muy por debajo de la prevalencia estimada en los estudios genéticos poblacionales. Se estima que el número de afectados supera las 15.000 personas, pudiendo ser unos 500.000 los portadores de genes mutados y, por lo tanto, posibles transmisores de esta enfermedad (3). Hay muchas DHR pero las dos más frecuentes son la retinosis pigmentaria (RP) y la enfermedad de Stargardt-Fundus flavimaculatus (4,5).

Las dos características más sobresalientes de las DHR son la evolución progresiva y no tener en el momento actual un tratamiento paliativo ni curativo, con lo que conducen a la pérdida total o parcial de la visión. Los síntomas y signos oculares presentes en los pacientes con DHR son los secundarios a la pérdida funcional de cada tipo de fotorreceptor.

Las DHR son enfermedades de una extraordinaria complejidad y heterogeneidad genética (6). Se han establecido 1500 mutaciones en más de 270 genes que pueden causar DHR (<https://sph.uth.edu/Retnet/sum-dis.htm>). Al tiempo que tienen una gran heterogeneidad genética, su expresión clínica también es muy variable, siendo difícil establecer una correspondencia genotipo-fenotipo en la mayoría de los casos, a lo que se añade que también tienen una enorme heterogeneidad clínica o fenotípica, ya que mutaciones en un único gen pueden producir distintos cuadros clínicos.

La baja prevalencia de las DHR, así como la gran heterogeneidad clínica, genética y evolutiva dificulta no sólo el adquirir experiencia clínica suficiente sino también el estudio de la enfermedad en ausencia de esfuerzos colaborativos y de estandarización. En esta situación, se hace necesario poner en marcha medidas de coordinación e integración, como son las guías de práctica clínica (GPC) o los protocolos clínicos, que reduzcan la variabilidad injustificada en la práctica clínica entre profesionales y la inequidad en la asistencia a las personas afectadas y que aumenten la coordinación entre niveles asistenciales.

Sobre estas consideraciones, el Servicio Canario de la Salud editó en el año 2006 el «Protocolo para el diagnóstico y seguimiento de las distrofias hereditarias de retina», con el objetivo de unificar el estudio y control de los pacientes afectados por estas patologías en la Comunidad Autónoma Canaria y mejorar la calidad de la asistencia que se les presta (7). El tiempo transcurrido y los avances experimentados en el conocimiento de las DHR plantean la necesidad de llevar a la práctica una actualización de dicho protocolo.

Un grupo multidisciplinar, compuesto por médicos de las diferentes especialidades relacionadas con las DHR (oftalmología, genética clínica, neurofisiología, pediatría, medicina familiar y comunitaria), otros profesionales (trabajo social), una metodóloga y un representante de los pacientes, ha desarrollado el presente protocolo de actuación para las DHR, que se basa fundamentalmente en las recomendaciones de la GPC para las DHR publicada en el año 2017 por el entonces Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (8).



Alcance y objetivos

Alcance

Población diana

El presente Protocolo cubre la asistencia a pacientes de cualquier edad y sexo con sospecha de DHR o diagnóstico confirmado según criterio de médico experto, sea cual sea la edad de inicio y gravedad de la misma.

Niveles asistenciales

El Protocolo cubre la asistencia que los profesionales de Atención primaria (AP) y de atención especializada (AE) proporcionan a la población diana.

Proceso asistencial

Este Protocolo aborda cuestiones relacionadas con la prevención (medidas preventivas familiares y también individuales de aparición o progreso de la enfermedad), el diagnóstico, la evaluación estandarizada de la situación de la enfermedad, el tratamiento (específico y sintomático, farmacológico y no farmacológico), el seguimiento clínico de los pacientes, así como aspectos educacionales.

Profesionales a quienes va dirigido

Está dirigido a profesionales de la salud que tienen contacto directo con personas con sospecha o diagnóstico de DHR y han de tomar decisiones para atenderlas (oftalmólogos, neurofisiólogos, pediatras, otorrinolaringólogos, genetistas clínicos, médicos de familia, profesionales de la enfermería, psicólogos, optometristas y trabajadores sociales). Asimismo, este documento está dirigido a sociedades científicas y gestores sanitarios.

Objetivos

Objetivo general

El objetivo general de este protocolo es mejorar, en el ámbito del Servicio Canario de la Salud, la atención integral a las personas con DHR y contribuir a la mejora de la calidad de vida de los afectados. En ningún caso pretende sustituir el juicio clínico de los profesionales, sino proporcionar un instrumento útil para fundamentar lo mejor posible ese juicio.

Objetivos específicos

- Favorecer un mejor y más temprano diagnóstico de las DHR, optimizar el abordaje de la enfermedad y contribuir a la mejora de la calidad de vida de los afectados.
- Garantizar la equidad en la atención sanitaria de las personas afectadas de DHR, con independencia de su edad, sexo, lugar de residencia, posición social, nivel de educación y cultura.
- Reducir la variabilidad injustificada existente entre profesionales en la atención a las personas con DHR.
- Fomentar una atención integral e integrada a la persona, familiares y a su entorno con una visión multidisciplinar.



- Mejorar las habilidades clínicas de los profesionales sanitarios implicados en la atención de las personas con DHR.
- Proporcionar información útil para la toma de decisiones a las personas afectadas, familiares y/o cuidadores y los profesionales de la salud relacionados con el manejo de las DHR.

La metodología que se ha utilizado para la elaboración del presente Protocolo clínico se puede consultar en el Anexo 2.



I. Definición de distrofias hereditarias de retina

Las DHR son un amplio conjunto de trastornos de baja prevalencia, de causa genética, crónicos e incapacitantes de la función visual, debidos generalmente a una disfunción de los fotorreceptores y/o del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y/o de la membrana coriocapilar. Su transmisión hereditaria puede seguir un patrón mendeliano, existiendo también casos esporádicos (con distintos patrones hereditarios) y causas genéticas no mendelianas (mitocondrial, digénica, trialélica o disomía uniparental). Las DHR pueden manifestarse solas o como parte de un síndrome y suelen progresar a lo largo de los años, produciendo una reducción parcial o una pérdida más global de la visión (4).

Las DHR mendelianas se pueden clasificar en función de su patrón de herencia (heredada de forma Autosómica Dominante (AD), Autosómica Recesiva (AR) o ligada al cromosoma X (LCX); en función del tipo celular afectado (bastones, conos); en función de si dañan sólo al área central o tienen una afectación generalizada de la retina; en función de la edad de inicio; de la velocidad de progresión o de si se producen o no en el contexto de síndromes (como el síndrome de Usher o el de Bardet-Biedl). Por último, también podrían clasificarse según el defecto genético subyacente (3,9).

Esta amplia categoría de enfermedades genéticamente heterogéneas incluye muchas formas diferentes de anomalías visuales primarias. El presente protocolo se centra en las siguientes (10,11):

- Enfermedades hereditarias que cursan con ceguera nocturna
 - Retinosis pigmentaria (RP) o Distrofias de bastones y conos
 - Formas atípicas de retinosis pigmentaria
 - Formas localizadas o segmentarias de retinosis pigmentaria
 - Formas sindrómicas de retinosis pigmentaria
 - Coroideremia
 - Atrofia girata
 - Ceguera nocturna congénita estacionaria
- Enfermedades que afectan primariamente a los conos
 - Distrofias progresivas de conos y distrofias progresivas de conos y bastones
 - Disgenesias no progresivas de conos:
 - Monocromatismo congénito de bastones o acromatopsia congénita
 - Monocromatismo de conos azules ligado a X
- Distrofias maculares
 - DHR causadas por mutaciones en *ABCA4*: Enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatus
 - Distrofia coroidea areolar central
 - Distrofia viteliforme macular de Best
 - Distrofias en patrón del EPR
- Distrofias vitreorretinianas
 - Síndrome Wagner-Stickler
 - Retinosquisis juvenil ligada al cromosoma X
 - Vitreorretinopatía exudativa familiar



II. Diagnóstico

II.1. Detección precoz

II.1.1. Edad pediátrica

- Signos y síntomas de sospecha de DHR:
 1. En el recién nacido y lactante:
 - Signos de alteración en el desarrollo visual: movimientos erráticos de los ojos.
 - A los 2 meses de vida no fija la mirada ni sigue objetos de colores o luces brillantes, ni responde a caras familiares como la de su madre (12).
 - Nistagmus (el nistagmus secundario a déficit de información visual aparece a los 2-3 meses); mira hacia luces muy intensas sin prestar atención a ninguna otra cosa; se frota los ojos (reflejo óculo-digital signo de Franceschetti, que sugiere deficiencia visual muy severa).
 2. Signos indirectos en menores de 3 años:
 - Niño que se acerca mucho a los objetos.
 - Desviaciones oculares.
 - Leucocoria o reflejo pupilar en blanco.
 - Tropezar con frecuencia.
 - Dificultad para desplazarse en la oscuridad (signos de nictalopia o ceguera nocturna).
 3. Cualquier niño que no mejora su visión con gafas
- Recomendaciones:
 - Se recomienda la aplicación del Protocolo de Cribado Precoz de la Ambliopía en niños de entre 3 y 4 años que acudan a sus revisiones periódicas dentro del Programa de Salud Infantil.
 - Se sugiere que el pediatra de AP envíe al oftalmólogo a aquellos niños que refieran pérdida de visión.
 - Se sugiere que el pediatra de AP envíe al oftalmólogo a todo niño al que se detecte una visión no adecuada para su edad o sospecha de la misma en el caso de los más pequeños, vaya o no asociada a sintomatología sistémica.
 - Se sugiere que los pediatras de AP o los otorrinolaringólogos deriven al servicio de oftalmología (en caso de disponibilidad, preferentemente al servicio de oftalmología pediátrica) a aquellos niños que presenten sordera bilateral, con o sin sospecha de pérdida de visión.
 - Se sugiere que los pediatras de AP deriven al servicio oftalmología (en caso de disponibilidad, preferentemente al servicio de oftalmología pediátrica) a aquellos niños que asocien obesidad, polidactilia e hipogonadismo, y se sospeche de pérdida de visión.
 - Consideraciones acerca de la exploración de la agudeza visual (AV) en pediatría:
 - 2-3,5 años: Test de dibujos (Pigassou, Previn): Dibujos sencillos (árbol, casa, coche, niño, pájaro, sol).
 - 3,5-5 años: Optotipos E de Snellen (el niño puede colocar una E de cartulina negra hacia donde está abierta sin pedirle que diga derecha-izquierda-arriba-abajo, algo de lo que sería incapaz por sus problemas de lateralidad hasta los 5 años); u Optotipos C de Landolt (el niño tiene que identificar la dirección hacia la que se orienta la abertura de la C). Ambos son más fiables que el Pigassou y Previn.



- >5 años: Optotipos con números o letras, o bien E de Snellen o C de Landolt, igual que un adulto.

II.1.2. Edad adulta

Signos y síntomas de sospecha de DHR y recomendaciones:

- Se sugiere que los médicos de AP deriven al servicio de oftalmología a aquellos pacientes con ceguera nocturna y reducción concéntrica del campo visual (CV).
- Se sugiere que los médicos de AP deriven al servicio de oftalmología a aquellos pacientes con disminución de la visión central.
- Se sugiere que los médicos de AP deriven al servicio de otorrinolaringología y/o al servicio de oftalmología a aquellos pacientes que presenten sordera bilateral, con sospecha de pérdida de visión.

II.2. Confirmación diagnóstica

II.2.1. Pruebas diagnósticas a realizar en pacientes con sospecha de DHR para confirmar o descartar el diagnóstico

Ante la sospecha de DHR, se recomienda que se realice una exploración oftalmológica completa y dirigida (medidas de AV, CV, fondo de ojo-FO, pruebas electrofisiológicas, test de colores, autofluorescencia y estudio macular mediante la Tomografía de Coherencia Óptica-OCT).

II.2.2. Estudio electrofisiológico

Las pruebas electrofisiológicas diagnósticas y evolutivas recomendadas para las DHR son las pruebas estándares establecidas por la Sociedad Internacional de la Electrofisiología Clínica de la Visión (ISCEV):

Potencial evocado visual con patrón (PEV-P): con diferentes estímulos (damero o *flash*), útil en el estudio del nervio óptico, cintilla óptica y resto de la vía visual hasta corteza occipital (13).

Electrorretinograma con ganzfeld (ERG-G): estudia la retina globalmente y diferencia patología de conos y de bastones. También da información de la función de distintas capas de la retina (externa o interna). Se realiza con diferentes estímulos y en condiciones escotópicas y fotópicas (14).

Electrorretinograma en patrón (ERG-P): es la prueba de elección para el estudio de la retina central, mácula. Diferencia enfermedad macular de patología del nervio óptico (15).

Electrorretinograma multifocal (ERG-mf): realiza un mapa topográfico de la retina central (16). Es útil en el estudio de retinopatías centrales y periféricas cuando progresan para evaluar evolución.

Electrooculograma (EOG): es el registro del potencial de reposo ocular que depende de la integridad del EPR y los fotorreceptores (17). Esta prueba es concluyente en el diagnóstico de la enfermedad de Best.

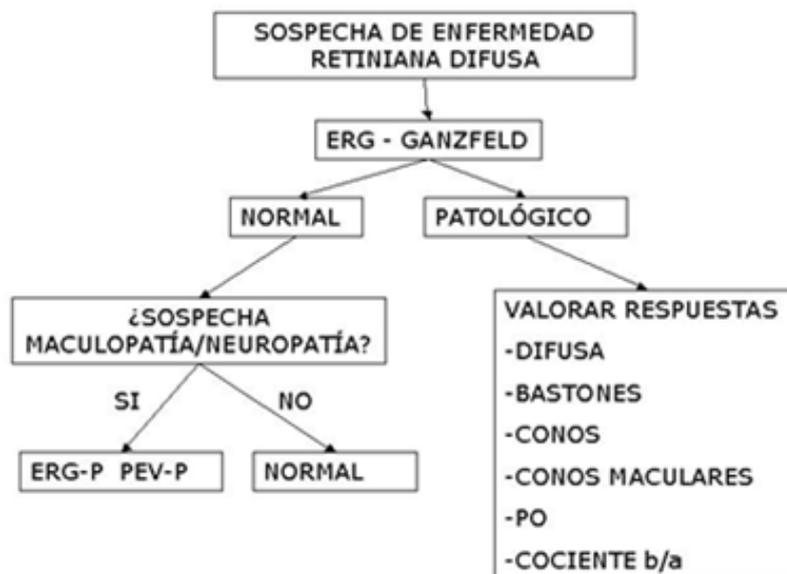
Ante la sospecha clínica de DHR en ausencia de signos oftalmoscópicos evidentes en la exploración (a veces estos signos aparecen posteriormente), se recomienda realizar pruebas electrofisiológicas teniendo en cuenta las siguientes consideraciones (ver Figura 1):

- Si se desea estudiar la retina, se sugiere solicitar un ERG, teniendo en cuenta que existe la posibilidad de estudiar retina central con el ERG-P, diferenciar conos y bastones con el ERG-G o de



- En RP y resto de DHR es recomendable realizar el ERG-G y, si es posible, el ERG-P.
- Si la patología afecta al EPR, se sugiere solicitar un EOG.
- El EOG es imprescindible si se sospecha enfermedad de Best.
- Si se sospecha maculopatía/neuropatía realizar ERG-P y PEV-P.

Figura 1. Protocolo de exploración. Grupo Electrofisiología de la Visión de Valencia.



Fuente: Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina. 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 (8).

ERG: electroretinograma; ERG-P: electroretinograma en patrón; PEV-P: potencial evocado visual con patrón; PO: potenciales oscilatorios

II.2.3. Pruebas adicionales de la visión

Para el diagnóstico de las DHR, el grupo de elaboración del presente Protocolo recomienda además el uso de la microperimetría, prueba funcional no invasiva que mide la sensibilidad a nivel de la mácula. La microperimetría permite medir y establecer relaciones entre la alteración anatómica y la función de la retina en patologías retinianas con afectación macular como las DHR. Estudia la sensibilidad de la retina punto a punto. Se trata de uno de los exámenes más específicos para determinar los defectos en la visión central y la extensión del daño macular, ayudando tanto en el diagnóstico de la función visual como en el seguimiento de estas enfermedades.

Los dispositivos de última generación permiten además la realización de una retinografía en color que superpone al mapeo de la sensibilidad retinal, así como, la realización de un examen escotópico (visión nocturna) para una mejor exploración de los bastones (18–22).

En conclusión, la microperimetría permite un plan de rehabilitación visual más sólido y personalizado, pues dispone de un programa de rehabilitación visual para pacientes que han perdido la fijación foveal mediante el entrenamiento de áreas óptimas (23).



II.3. Criterios diagnósticos de las DHR más frecuentes

Se sugiere considerar los criterios clínicos básicos con relación al inicio de la aparición de la sintomatología, la caracterización del cuadro clínico actual y de presentación, la historia familiar (la presencia de antecedentes familiares apoya el diagnóstico, pero su ausencia no lo descarta) y general del paciente. La orientación diagnóstica se hará según los criterios oftalmológicos (examen oftalmológico general y del FO) y en base a la electrofisiología ocular. La OCT y la autofluorescencia pueden contribuir a la orientación diagnóstica y, a veces, también la angiografía con verde de indocianina (ICG). La presencia de patología bilateral más o menos simétrica también debe hacer sospechar patología hereditaria. En el Anexo 3 se puede consultar una tabla resumen con los criterios diagnósticos de las DHR más frecuentes. A continuación, estos criterios se exponen con más detalle.

II.3.1 Retinosis pigmentaria, síndrome de Usher, síndrome de Bardet-Biedl

La RP es la más frecuente de las enfermedades hereditarias de la retina, afectando a aproximadamente 1 de cada 4.000 personas de la población general. Los primeros síntomas visuales que experimentan los pacientes con RP son la ceguera nocturna (nictalopía) y la pérdida de CV periférico o visión en túnel (24).

El síndrome de Usher es la DHR sindrómica más frecuente. Con herencia autosómica recesiva (AR) se caracteriza por trastornos combinados de sordera-ceguera por RP y, en algunos casos, alteraciones del equilibrio. Ante cualquier niño con sordera y retraso de la marcha, se debe sospechar un síndrome de Usher y, por tanto, debe ser estudiado por un oftalmólogo. La prevalencia de este síndrome es de alrededor de 4,8 de cada 100.000 habitantes en Europa y representa aproximadamente el 50% del total de casos de sordoceguera hereditarios. Alrededor del 14% de los casos de RP son síndrome de Usher (25).

El síndrome de Bardet-Biedl es la segunda DHR sindrómica más frecuente, con una prevalencia de aproximadamente 1:150.000 individuos, con patrón de herencia AR. Suele manifestarse con RP o distrofia progresiva de conos y bastones (CORD, del inglés, *cone-rod dystrophies*), obesidad presente en la infancia, discapacidad intelectual o retraso psicomotor leve, polidactilia e hipogonadismo y anomalías renales que conducen a la insuficiencia renal (26,27).

Por todo lo anterior, de manera general, pero sobre todo en los pacientes pediátricos con enfermedad retiniana diagnosticada, se debe explorar la audición, el desarrollo psicomotor, la existencia de polidactilia (a menudo se ha operado antes del inicio de la consulta oftalmológica) y posibles problemas neurológicos o renales.

Para el diagnóstico de la RP, se sugiere considerar los siguientes signos o síntomas de sospecha:

- La nictalopía y reducción concéntrica del CV o visión en túnel.
- Un ERG-G escotópico disminuido o abolido (disminución de amplitudes de ondas a y b).
- El pigmento periférico (“espículas óseas”), la atenuación de calibre vascular y la palidez papilar (“palidez cérea”).
- Se sugiere considerar la asociación de la RP con hipoacusia neurosensorial con o sin trastornos del equilibrio, como signos de sospecha para el diagnóstico de síndrome de Usher.
- Se sugiere considerar la asociación de la RP con polidactilia, alteraciones genitourinarias, del desarrollo neuro-psicomotor y obesidad como signos de sospecha para el diagnóstico de síndrome de Bardet-Biedl.



II.3.2 Distrofia progresiva de conos (PCD) y distrofia de conos y bastones (CORD)

Las PCD y las CORD se dan con una frecuencia de 1:30.000 a 1:40.000 individuos, por lo que son 10 veces menos frecuente que la RP. El patrón de herencia es AR. Normalmente no dan síntomas hasta la adolescencia. La visión baja mucho hasta niveles de 0,1, perdiendo la capacidad de leer. La fotofobia es el síntoma más precoz y llamativo. Suelen presentar visión de colores afectada que progresa a una ceguera completa de colores, maculopatía en ojo de buey con periferia normal (28).

Para el diagnóstico de PCD y CORD, se sugiere considerar los siguientes signos o síntomas de sospecha (27):

- El compromiso de la AV con escotoma absoluto o relativo central y/o paracentral.
- Una respuesta alterada en el test de colores.
- Los ERG seriados con deterioro progresivo (disminución inicial en la amplitud de conos) como signo de sospecha de PCD y, si hay posterior afectación de bastones, como signo de sospecha de CORD.
- La mejor visión en condiciones escotópicas.
- La atrofia macular en ojo de buey.
- Pigmento periférico y atenuación de calibre vascular de aparición posterior a la afectación central, sólo en casos de CORD.
- La progresión de la enfermedad (si no fuese progresiva hay que pensar en acromatopsia congénita en pacientes con ERG de conos alterado y ERG escotópico normal, sobre todo si el FO es normal o presenta alteraciones mínimas).

II.3.3. Enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatus

Son la causa más frecuente de maculopatía hereditaria infantojuvenil. Se manifiesta entre los 6 y los 20 años de edad, produciendo disminución de la AV con escotoma central (29).

Para el diagnóstico de fundus flavimaculatus y enfermedad de Stargardt se sugiere considerar los siguientes signos o síntomas de sospecha (30):

- El compromiso de la AV con escotoma absoluto o relativo central.
- En la autofluorescencia, la hiperfluorescencia de fondo (*background*) en edad pediátrica, y la hipo/hiperfluorescencia del fondo (*background*) y de los copos (*flakes*) en pacientes mayores.
- El aspecto en ojo de buey en el FO o la AGF.
- El aspecto macular en “metal batido” en etapas iniciales de la enfermedad.
- Los copos amarillentos de disposición radial y/o pisciformes alrededor del área foveal en todo el polo posterior o en la retina periférica, que se ven como depósitos localizados en la retina externa en el OCT.
- El silencio coroideo en la AGF, que es casi patognomónico (cuando hay muchos copos, hay que buscarlo en la retina peripapilar).
- El ERG y el EOG con registros normales o subnormales.
- El tiempo prolongado de respuesta en la prueba de adaptación a la oscuridad.

II.3.4. Ceguera nocturna congénita estacionaria

Se caracteriza por el comienzo de nictalopía en la infancia que no progresa, con una AV relativamente



Para el diagnóstico de la ceguera nocturna congénita no progresiva o estacionaria, se sugiere considerar los siguientes signos o síntomas de sospecha:

- La nictalopía con AV comprometida de forma leve o moderada sin señales de progresión clínica en el tiempo.
- Los trastornos en la visión por la noche o en ambientes con iluminación tenue.
- El tiempo prolongado en el test de adaptación a la oscuridad.
- El FO habitualmente normal para su miopía, aunque las hay que cursan con FO anormal.
- La nictalopía asociada con miopía y nistagmus.
- El ERG negativo.
- La asociación con miopía.

II.3.5 Distrofia viteliforme macular de Best o enfermedad de Best

La distrofia viteliforme macular de Best es una forma lenta y progresiva de distrofia macular con comienzo normalmente en la infancia, salvo que se complique como hace frecuentemente con una membrana neovascular subretiniana, en cuyo caso produce una pérdida más o menos brusca de visión con agudización de la metamorfopsia.

Para el diagnóstico de la distrofia viteliforme macular de Best, se sugiere considerar los siguientes signos o síntomas de sospecha (38–40):

- Inicio variado de la sintomatología oftalmológica (metamorfopsia, visión borrosa y escotoma central relativo o absoluto, aunque algunos pacientes pueden estar asintomáticos).
- Compromiso variado de la AV.
- La lesión típica macular en “yema de huevo” en primera década de la vida, que cambia al aspecto típico en huevo revuelto, en pseudohipopion, o atrofia terminal, salvo que desarrollen neovascularización coroidea, en cuyo caso suele observarse cicatriz disciforme típicamente amarillenta y muy central.
- El EOG alterado con ERG normal, lo que es patognomónico de la enfermedad.
- OCT con imagen macular sugestiva (depósito subretiniano macular en primeras décadas de la vida, que acaba dejando un espacio que puede confundirse con fluido subretiniano; también se pueden ver signos de neovascularización en los pacientes que desarrollan esta complicación; finalmente en pacientes mayores se observan signos de atrofia).
- Alteraciones en el patrón de autofluorescencia.

II.3.6 Retinosquiasis juvenil ligada a X (XLRS)

La XLRS se caracteriza por la pérdida de visión de inicio. El trastorno se puede presentar en la infancia con estrabismo, nistagmus, hipermetropía axial, ectopia foveal o hemorragia en la cavidad de la esquiasis o en el vítreo (41).

Para el diagnóstico de XLRS, se sugiere considerar los siguientes signos o síntomas de sospecha (40):

- El compromiso precoz de la AV con escotoma central, especialmente en varones jóvenes.
- La presencia de esquiasis foveal con aspecto macular en el FO en radios de rueda de bicicleta, que



- La presencia del ERG alterado (reducción selectiva de la onda-b con onda-a normal = ERG negativo).
- La asociación de esquias periférica con hemorragias vítreas y desprendimiento de retina en pacientes jóvenes.
- La asociación con otras alteraciones oculares (nistagmus y estrabismo).
- Imagen en el OCT sugestiva (esquias en las capas internas de la retina en pacientes jóvenes).

II.3.7. Coroideremia

Se trata de una enfermedad de herencia recesiva ligada a X, por lo que generalmente afecta a varones (aproximadamente 1:50.000 varones) mientras que las mujeres son portadoras.

Los síntomas de la coroideremia incluyen ceguera nocturna y constricción concéntrica del CV desde la 1ª o 2ª década de la vida, visión central conservada hasta la década de los 50. Las características fundoscópicas típicas incluyen pérdida total de pigmento acompañada de una pérdida extensa de la capa coriocapilar (26,42–44).

Para el diagnóstico de la coroideremia, se sugiere considerar los siguientes signos o síntomas de sospecha:

- La nictalopía y reducción concéntrica del CV o visión en túnel.
- La despigmentación y atrofia progresiva del EPR y la coriocapilar con visualización de los grandes vasos coroideos.
- El modo de herencia recesivo ligado a X.
- El ERG disminuido o abolido (disminución de amplitudes de ondas a y b).
- La disminución del grosor corioideo medido con OCT (*enhanced depth imaging-EDI* y *swept-source*).
- Inicio de la sintomatología ocular de la coroideremia entre la primera y segunda década de la vida y que la visión central se mantiene hasta la quinta o sexta década.
- Alteración del patrón de autofluorescencia en afectados y madres portadoras.

II.3.8. Atrofia girata

Es una enfermedad de herencia AR. Suele comenzar con nictalopía en la primera década de la vida seguida de pérdida de CV periférico y de AV, con miopía elevada, astigmatismo y catarata subcapsular (45–48). Por sintomatología es indistinguible de la RP, aunque el FO es bastante característico.

Para el diagnóstico de la atrofia girata, se sugiere considerar los siguientes signos o síntomas de sospecha:

- La nictalopía y reducción concéntrica del CV o visión en túnel.
- Las concentraciones plasmáticas elevadas de ornitina (aminoacidograma).
- La típica atrofia progresiva en parches de la coroides con avance centripeto en el FO.
- La asociación a otras alteraciones oculares (alta miopía, catarata subcapsular, etc.).

II.3.9. Amaurosis congénita de Leber (ACL)

La ACL es la forma más temprana y la más severa de todas las DHR, responsable de los casos de ceguera en la primera década de la vida. Su incidencia es de 2-3 por 100.000 nacimientos y representa



el 10-18% de los casos de ceguera infantil y el 5% de todas las DHR. Generalmente se transmite con herencia AR, existiendo también herencia AD y casos *de novo*.

El cuadro de la ACL se caracteriza por inicio temprano de la ceguera, reflejos pupilares lentos, nistagmus y signos óculo-digitales como frotarse los ojos (49).

Para el diagnóstico de la ACL, se sugiere considerar los siguientes signos o síntomas de sospecha:

- El déficit visual profundo de inicio muy temprano (antes del primer año de vida), que conduce a la pérdida completa de visión en la primera década de la vida.
- La asociación con movimientos erráticos de los ojos o alteraciones manifiestas de los movimientos oculares.
- La asociación con reflejos pupilares comprometidos y la presencia del signo óculo-digital.
- Al menos dos ERG abolidos, separados unos meses (secundariamente los PEV-P estarán anormales o ausentes).
- La exploración del FO que al principio puede ser normal pero que rápidamente desarrolla depósitos pigmentarios extensos en todo el FO.
- La posible, aunque rara, asociación con retraso del desarrollo y neuro-psicomotor con otras alteraciones sistémicas (hepáticas, renales, óseas, etc.) o con alteraciones metabólicas (50).
- La historia familiar de consanguinidad, aunque su ausencia no es excluyente.

II.3.10. Diagnóstico de las distrofias sindrómicas

- Se sugiere sospechar de síndrome de Usher en pacientes con sordera neurosensorial bien profunda de inicio congénito y con retraso de la marcha independiente o alteraciones vestibulares (tipo I), bien moderada/ severa, estable y de inicio en la infancia (Usher tipo II).
- Se sugiere estudiar precozmente a todos los neonatos con sordera preverbal neurosensorial severa y profunda a través de una exploración clínica que incluya test electroneurofisiológicos auditivos, vestibulares y oftalmológicos.
- Se sugiere no excluir definitivamente el diagnóstico de cualquier DHR sindrómica por la ausencia de signos oftalmoscópicos evidentes en la exploración inicial.
- Ante la sospecha de cualquier DHR sindrómica en ausencia de signos oftalmoscópicos evidentes en la exploración, se sugiere el test de electrofisiología para su diagnóstico.
- Se sugiere sospechar S de Bardet Biedl ante la presencia de polidactilia y/o signos clínicos tales como obesidad, anomalías renales y discapacidad intelectual.
- Se sugiere sospechar otros síndromes (Alstrom, Joubert, Senior Locken, etc.) ante la presencia de cardiopatía, discapacidad intelectual, alteraciones neurológicas o nefropatía.

II.4. Diagnóstico genético

II.4.1. Consideraciones generales

Las DHR son enfermedades muy heterogéneas genéticamente y hasta la fecha se han identificado 1500 variantes causales en más de 270 genes (RetNet, <https://sph.uth.tmc.edu/Retnet/>) que codifican proteínas que juegan un papel importante en numerosos procesos relacionados con la visión: la cascada de la fototransducción, el metabolismo de la vitamina A, el citoesqueleto de elementos



celulares importantes en la retina, el tráfico intracelular de proteínas, la fagocitosis, la señalización intercelular, la maquinaria de empalme/unión (*splicing*) del mRNA, etc.

El estudio genético debe empezar por una historia clínica personal y familiar detallada para intentar determinar el patrón de herencia. También en este aspecto las DHR son muy heterogéneas ya que las hay que siguen un patrón de herencia autosómico dominante, recesivo, ligado a X, incluso casos de herencia mitocondrial y digénica. Hay que tener presente que cerca de la mitad de los casos se presentan sin antecedentes familiares (casos esporádicos), lo que no excluye su causa genética. Esta es muy frecuentemente autosómica recesiva (85%) o, más rara vez, ligada al cromosoma X o pueden aparecer por mutaciones *de novo*, por errores durante la gametogénesis de los padres del paciente que estamos valorando (caso índice) o ser debidos a mosaiquismo en alguno de los progenitores.

Añadiendo complejidad al estudio genético, hay que tener presente que la misma variante puede ser responsable de diferentes expresiones clínicas (fenotípicas) en distintos pacientes, lo que se conoce como pleiotropía, y viceversa, múltiples anomalías genéticas pueden dar lugar a un mismo síndrome (heterogeneidad genética y alélica). Así mismo, existen genes y mutaciones asociados a penetrancia incompleta, en los que la identificación de personas sanas con la mutación es relevante para el consejo genético.

Por otra parte, cerca del 15% de los casos se asocian a otros síntomas y signos (formas sindrómicas) siendo el más frecuente el síndrome de Usher, que asocia sordera y DHR, en los que el diagnóstico precoz y preciso es relevante para el adecuado manejo clínico del paciente.

A pesar de estas dificultades, el estudio genético molecular puede aportar información valiosa en muchas situaciones y cumple funciones como:

- confirmar diagnóstico o refinar el tipo clínico de DHR en casos clínicamente equívocos.
- identificar precozmente casos sindrómicos y enfocar su seguimiento clínico.
- contribuir a estimar un pronóstico para el paciente y un riesgo para otros miembros de la familia.
- ayudar en el consejo genético y reproductivo familiar.
- poder participar en ensayos clínicos actuales y futuros, en la medida que están empezando a aparecer modalidades terapéuticas gen-específicas. Aunque no debemos crear expectativas poco realistas, es posible que en un futuro algunos pacientes se puedan beneficiar de tratamientos tipo terapia génica en ACL por gen *RPE65*, implante coclear en hipoacusias profundas de síndrome de Usher, tratamiento de miocardiopatía en síndrome Alström, etc.
- y el beneficio científico de contribuir a conocer mejor las bases moleculares de las enfermedades de la retina mediante aportaciones a registros de pacientes y estudios multicéntricos.

El estudio conjunto de cada caso por parte del oftalmólogo y el genetista es crucial para orientar la necesidad de identificación/confirmación del gen causal implicado. Dicho estudio multidisciplinar del caso permite plantear la estrategia diagnóstica más rentable y debe tener en cuenta las frecuencias de las diferentes DHR en España.

Por tanto, es importante tener presente los datos genéticos de las DHR recopilados en centros de referencia de nuestro país y en bases de datos internacionales. En EE.UU., desde principios de siglo, el *National Eye Institute* desarrolló un programa (*eyeGENE*: <https://eyegene.nih.gov/>) que facilita el diagnóstico molecular y sirve de repositorio para numerosas enfermedades oculares hereditarias, incluyendo las DHR. En España hasta el momento actual no contamos con una base de datos que incluya a todos los pacientes estudiados, pero hay centros de referencia que han concentrado casi la mitad de los diagnósticos de DHR del país y poseen notable experiencia



Un repositorio de los pacientes con enfermedades raras oculares en nuestro país, al que deben contribuir pacientes y sanitarios, se encuentra disponible en el Registro nacional de Pacientes de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), coordinado y dirigido desde el Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (IIER), que próximamente tendrá la posibilidad de puesta en común de los datos almacenados en el registro europeo que está poniendo en marcha la Red Europea de Referencia (ERN, en sus siglas en inglés *European Reference Network*) dedicada a enfermedades raras oculares (ERN-EYE).

II.4.2. Diagnóstico genético de las DHR (51,52)

DHR no sindrómicas

Las DHR no sindrómicas constituyen alrededor del 85% de los casos en España (53). Sus manifestaciones clínicas están restringidas a problemas de visión y aproximadamente el 15% de ellas tienen un patrón de herencia autosómico dominante (DHR-AD), con lo que la presencia de un solo alelo mutado puede dar lugar a la enfermedad. En el árbol familiar se van a detectar pacientes en todas las generaciones y el riesgo para la descendencia de un paciente afecto es del 50% si la penetrancia es completa. Aunque hay un gran número de genes que pueden presentar mutaciones, en las DHR-AD el 21-25% de los casos dominantes identificados se deben a mutaciones en el gen de la rodopsina (*RHO*), que presenta gran heterogeneidad alélica, con más de 100 variantes diferentes descritas hasta la fecha. Otros genes algo menos frecuentes en población española son *PRPF31* (8%), *RP1* (4%) y *PRPH2*/periferina (4%) (54).

Aproximadamente el 25% de las DHR familiares tienen un patrón de herencia AR (DHR-AR), a los que hay que añadir un 50% de casos esporádicos que son en su gran mayoría (85%) también recesivos en la población española (55). En este patrón hereditario será necesario que los dos alelos estén mutados para que se manifieste la enfermedad. En estos casos, los progenitores solo tendrán la condición de portadores, por lo que el estudio del árbol familiar no detecta familiares afectados, con excepción de algún hermano/a, pero no así los padres ni generaciones previas, salvo que haya uniones consanguíneas o se trate de mutaciones muy prevalentes en una población concreta (como ocurre en algunas comunidades para los *USH2A*, *CRB1*, *EYS*, *ABCA4*, etc.). En estas situaciones se podrían detectar afectados con "saltos generacionales".

El riesgo para la descendencia de una pareja de portadores es del 25% de tener un hijo afectado, el 25% de un hijo sano y el 50% de que sea portador, todo ello para cada una de las gestaciones de la pareja.

La heterogeneidad genética entre las DHR-AR es grandísima y actualmente no llegamos a caracterizar molecularmente sino a un tercio de los casos, aunque, con la incorporación de las técnicas de secuenciación masiva, este porcentaje está en aumento. En medio de esta gran heterogeneidad destaca el gen de la Usherina (*USH2A*), en el que se detectan mutaciones en un 10% aproximadamente de las DHR-AR no-sindrómicas o bien dentro del síndrome de Usher, y también el gen *ABCA4*, responsable de la mayoría de los casos de enfermedad de Stargardt.

Mención aparte merece la ACL (DHR-AR de inicio temprano), que justifica un 5% de las DHR no sindrómicas y para la que el éxito de diagnóstico genético molecular alcanza el 70%, a pesar de que se han descrito más de 20 genes causales implicados.

En España, menos del 10% de las DHR se transmiten con patrón de herencia ligado al cromosoma X (DHR-LCX) por lo que se manifiestan en los varones y las transmiten las madres portadoras, con un



riesgo para sus hijos varones del 50% en cada gestación. No se aprecia transmisión padre-hijo varón, pero todas las hijas de un varón afecto serán portadoras. Las mujeres portadoras pueden tener alguna pérdida de visión relacionado con el fenómeno de inactivación al azar de una de las copias del cromosoma X. Entre los genes responsables de la DHR-LCX destaca el regulador de GTPasa (*RPGR*), que justifica un 75% de los casos y contribuye notablemente a que las formas DHR-LCX sean el subgrupo de DHR en el que se alcanza un mayor éxito diagnóstico molecular actualmente.

Finalmente, insistir en que debemos tener presente que el 50% de las DHR son esporádicas y de ellas solo una minoría no son recesivas: un 7,5% ligadas al X y un 7,5% dominantes “*de novo*”.

DHR sindrómicas

Como se ha mencionado previamente en el apartado II.3. *Criterios diagnósticos de las DHR más frecuentes*, el síndrome de Usher (con sordera congénita o de inicio precoz) es la forma más frecuente entre las DHR sindrómicas, pero se han reportado mutaciones en más de 45 genes diferentes en aquellas en las que el déficit visual es parte de un complejo patológico que afecta a varios órganos y sistemas.

El síndrome de Bardet-Biedl es segundo en frecuencia (56), caracterizado por polidactilia, obesidad, anomalías renales y discapacidad intelectual, además de la DHR.

Otras ciliopatías como nefronoptosis (*NPHP*), que conllevan pérdida de la función renal en la infancia, o alteraciones endocrinas (síndrome Alström) o del sistema nervioso (síndrome Joubert) se pueden asociar a DHR.

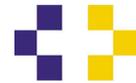
II.4.3. Estudios genéticos

Dada la gran heterogeneidad de alelos y genes causales en las DHR, en el momento actual la tecnología para el diagnóstico aplicable es la secuenciación masiva (NGS, del inglés *next generation sequencing*), eligiendo el panel de genes relacionados en el contexto clínico del caso o bien la realización del exoma clínico dirigido a los genes implicados en las DHR. Esta tecnología nos permite tanto la detección de variantes puntuales como la de variantes en el número de copias (CNV, por sus siglas en inglés).

En el momento actual y en las mejores condiciones tecnológicas, no se consigue llegar a un diagnóstico genético molecular más que en el 50-60% de los casos (51,52). Tal y como se ha mencionado previamente, los porcentajes de éxito diagnóstico varían según el tipo de DHR y la aproximación tecnológica al diagnóstico. Esta tasa diagnóstica es mayor en el caso de enfermedad de Stargardt, coroideremia o retinosquiasis, en las que existe únicamente un gen mayoritario descrito, le siguen en frecuencia patologías con un bajo número de genes implicados, como las ACL, y estarían en el último lugar de tasa diagnóstica los casos de ARRP o casos esporádicos.

Estos datos deben tenerse presentes en la interacción con pacientes, familiares y otros profesionales sanitarios implicados en cada caso para no crear falsas expectativas sobre el diagnóstico molecular ya que en un 40-50% de los casos no se llega a detectar la variante causal. Estos casos “no informativos” pueden serlo por no estar presente en los genes implicados conocidos actualmente o por variantes que afectan a regiones genómicas no estudiadas de los genes (los intrones y secuencias reguladoras no se suelen secuenciar) o bien porque se trata de variantes en regiones de difícil estudio (regiones repetitivas, etc.). A ello hay que sumar que el conocimiento sobre la fisiología de la visión y los genes implicados es incompleto actualmente y se sospecha que existen mecanismos moleculares y mutaciones en genes implicados en el funcionamiento de la retina que aún desconocemos.

Un aspecto importante es la interpretación sobre el papel causal de las variaciones genéticas que se identifiquen. Estas se clasifican en categorías del 1 al 5 según su menor o mayor efecto patogénico,



utilizando para ello los análisis *in silico*, funcionales, datos poblacionales y información en bases de datos.

Existe la posibilidad de identificar variantes tipo 3 o VUS (variantes de significado incierto) o desconocido) cuyo papel patogénico no es posible establecer, lo que ocasiona incertidumbre. En estos casos, “no concluyentes”, es conveniente revisar el caso, pasado un tiempo, junto con la información nueva tanto clínica o familiar como bibliográfica o de BBDD

Por otra parte, existe también la posibilidad de obtener un “diagnóstico genético incompleto”, al encontrarse solo una de las dos mutaciones necesarias, en los casos recesivos. En estas ocasiones es conveniente reanalizar el caso con técnicas moleculares complementarias, de ser posible, analizar otros miembros de la familia, y si fuera necesario revisar el caso pasado un tiempo

No obstante, el diagnóstico genético no empieza ni termina en la parte técnica del laboratorio de diagnóstico genético con la identificación e interpretación de las variantes patogénicas sino que es fundamental la consulta previa y la posterior con la entrega de la información genética a los pacientes y el entrenamiento en esta comunicación con los pacientes, preferentemente por parte de profesionales debidamente formados en asesoramiento genético, tanto antes de iniciar el estudio (consulta pre-prueba) como cuando se disponga de los resultados (consulta post-prueba), siempre con la capacidad de manejar los niveles de incertidumbre de forma objetiva y respetuosa con la autonomía personal de los pacientes.

Los datos mínimos que deben incluirse para las interconsultas de genética son los siguientes:

1. Exploración oftalmológica completa en cuanto a medidas de AV, CV y FO.
2. Pruebas de electrofisiología.
3. Test de colores, de autofluorescencia y OCT.

II.5. Asesoramiento Genético

El asesoramiento genético es el proceso de comunicación mediante el cual se proporciona a los pacientes y sus familias información sobre la naturaleza, la herencia y las implicaciones de los trastornos genéticos para ayudarlos a tomar decisiones médicas y personales informadas, en un proceso de adaptación que sea lo más confortable para la persona.

El asesoramiento debe ofrecer una evaluación del riesgo genético, la influencia de los antecedentes familiares y, en su caso, las pruebas genéticas para aclarar el estado genético de los miembros de la familia de ser afecto, portador o sano.

II.5.1 Asesoramiento genético en las DHR de herencia autosómica dominante

Cuando la DHR se transmite con un patrón de herencia autosómica dominante el riesgo de transmisión de un paciente a su descendencia es del 50% en cada embarazo (57,58), indistintamente del sexo.

Existen sin embargo casos de penetrancia incompleta. El más conocido es el relacionado con las variantes en el gen *PRPF31* (59). El genetista clínico debe conocer en detalle en qué casos puede ocurrir esta situación. Asimismo, existen casos esporádicos debidos a variantes dominantes *de novo*. En estos casos el paciente con la variante *de novo*, la transmitirá a su descendencia con esa probabilidad (50%). Por otra parte, en estos casos no siempre es posible excluir un mosaicismo germinal parental (que uno de los progenitores porte la variante en pequeño porcentaje en la línea

PROTOCOLO PARA EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LAS DISTROFIAS HEREDITARIAS DE RETINA germinal) por lo que para los futuros hermanos de un caso esporádico debido a herencia dominante *de novo*, el riesgo de repetición se suele estimar entre un 1-5% (55).



II.5.2. Asesoramiento genético en las DHR de herencia autosómica recesiva

En las DHR de herencia autosómica recesiva, en la mayoría de los afectados los progenitores son portadores sanos heterocigotos. El riesgo de recurrencia para los padres es del 25% en cada gestación. La probabilidad a priori de que sus hijos/as serán portadores heterocigotos sanos es del 50% y del 25% que sean sanos no portadores. El riesgo de recurrencia para los afectados dependerá del estado de portador de su pareja y el 100% de su descendencia serán portadores obligados sanos.

Por ello, cuando una persona afecta o portadora de una enfermedad recesiva desea tener descendencia, se debe realizar a la pareja la secuenciación del gen donde el afecto tiene las dos variantes.

II.5.3. Asesoramiento genético en las DHR de herencia ligada a X

Para las DHR que se transmiten con patrón de herencia ligado a X, el riesgo de transmisión sobre la descendencia varía dependiendo del sexo, de tal modo que, si el afecto es un varón, no transmitirá su enfermedad a sus hijos varones y sus hijas serán todas portadoras. Si la mujer es portadora, el 50% de sus hijos varones podrían ser afectados y el 50% de sus hijas podrían ser portadoras (57,58), normalmente asintomáticas, aunque en el caso de variantes en algunos genes como el *RPGR* podría existir un grado de afectación variable en mujeres, que irían desde la ausencia total de síntomas a la presencia de un fenotipo con afectación de conos (60).

II.5.4. Asesoramiento genético reproductivo

Siempre que se identifique “la(s) variante(s) patogénica(s)” relacionada con la DHR en el afectado y en otros miembros de su familia, cuando tengan deseos reproductivos se debería informar acerca de todas las opciones reproductivas, tales como el uso de gametos de donantes, o la fecundación in vitro con diagnóstico genético preimplantacional (DGP), o el diagnóstico prenatal invasivo mediante biopsia corial o amniocentesis, encaminadas a evitar la recurrencia de la enfermedad (57,58).

PROTOCOLO DE CONSULTA Y ESTUDIO GENETICO (61):

Consulta genética pre-prueba:

Los datos a recabar por parte del genetista clínico son:

Antecedentes personales;

- Etnicidad,
- enfermedad oftalmológica: características de los primeros síntomas y edad de inicio, y
- enfermedades sistémicas o sensoriales.

Antecedentes familiares:

- endogamia o consanguinidad de los padres,
- edades de los padres al nacimiento y
- existencia de enfermedades similares en algún familiar.

Recogida del Consentimiento Informado

Asimismo, en la consulta con el genetista clínico debe recogerse el Consentimiento Informado para realizarlo, proceso este obligatorio por Ley (LIB 14/2007) y muy importante, en el que el consultante



refleja su voluntad acerca de cómo, y sobre qué aspectos desea recibir informes genéticos, después de haber sido informado sobre:

- distintos tipos de estudios que se realizarán (alcance, sensibilidad y especificidad; opciones alternativas)
- qué tipo de resultados se podrían encontrar

Y expresar libremente su opción y voluntad de recibir o no, cada tipo de información

Realización de la prueba genética

Consulta genética post-prueba y Asesoramiento genético:

Resultados obtenidos e interpretación:

- Resultados positivos
- Resultados negativos
- Resultados no informativos
- Resultados incompletos
- Resultados no concluyentes
- Resultados inesperados o secundarios

Relación entre el resultado genético y la sospecha clínica

- Valor pronóstico
- Posibilidad de realizar diagnóstico de portadores, predictivos, DP o DGP
- Opciones reproductivas
- Opciones terapéuticas o de EECC



III. Seguimiento

Una vez diagnosticada la DHR se recomienda control por oftalmólogo especialista en retina. Las recomendaciones de estudios electrofisiológicos en control evolutivo son las siguientes:

1. En RP u otras DHR es recomendable el control de ERG y ERG-P cada 2-3 años.
2. No repetir ERG en paciente con ERG plano.
3. Si el ERG es plano, repetir ERG-P mientras se recoja respuesta cada 2-3 años.
4. En paciente con RP o coroideremia, se sugiere ERG-mf para seguimiento de la función macular residual.
5. El ERG-mf y el ERG-P pueden ayudar a la monitorización del área macular en pacientes afectados de DHR.
6. Microperimetría para la valoración de la función residual o basal, utilizando el binomio morfología-función (18–22).

Adicionalmente, en pacientes con diagnóstico de RP y posible asociación a hipoacusia, síndrome de Usher u otra DHR que curse con afectación de la audición, se recomienda control por otorrinolaringólogo.

Por otra parte, y con la finalidad de valorar las posibles implicaciones de la DHR en los diferentes ámbitos de desarrollo de la persona afectada (personal, educativo, laboral, social...), se recomienda la derivación al trabajador/a social. Su intervención, acompañando a la persona y su familia durante el proceso asistencial, facilita su abordaje integral y la prestación coordinada de servicios, lo que favorece el abordaje terapéutico y la adherencia respecto a los cuidados para la salud y a la autonomía personal.

Por último, en el momento del diagnóstico se recomienda facilitar al paciente y familiares el documento: *Información para personas con Distrofias Hereditarias de Retina, familiares y/o cuidadores*, desarrollado junto con la GPC para las DHR publicada por el Ministerio de Sanidad en el año 2017 (8). Este documento está disponible en formato electrónico en el siguiente enlace:

https://funcanis.es/wp-content/uploads/2015/09/GPC_DHR_SESCS_paciente.pdf

En la Biblioteca de la Fundación ONCE, sus socios también pueden encontrarlo en versión audio.



IV. Abordaje terapéutico

IV.1. Terapias farmacológicas

Se sugiere que no se utilicen los siguientes tratamientos farmacológicos en los pacientes con DHR: deflazacort, ácido valproico, raubasina, unoprostona isopropilo, encad y/o tartrato de brimonidina.

IV.2. Neuroprotección

Con la evidencia disponible actualmente, no es posible emitir una recomendación ni a favor ni en contra de la neuroprotección en pacientes con DHR.

IV.3. Implantes retinianos electrónicos

Argus® II es una de las prótesis retinianas con marcado CE que tiene por objetivo mejorar la visión en personas con muy baja o nula visión a consecuencia de la degeneración de la retina o distrofias de las capas externas de la retina, como la RP (62).

Argus II está compuesto por unas gafas con una microcámara incorporada que graba lo que hay delante de la persona, enviando las imágenes a un ordenador que las procesa y luego las envía al cerebro, gracias a un chip implantado en la retina, permitiendo al paciente interpretar patrones de luz.

En España fue autorizado en personas con degeneración de la retina externa de grave a extrema y hasta el año 2017 había sido implantado en aproximadamente 5 personas en todo el país. Los pacientes candidatos al implante de Argus II deben cumplir unas características muy restrictivas de acuerdo con la ficha técnica del dispositivo.

De acuerdo a evidencia científica de calidad considerada moderada con un período de seguimiento de 5 años, el dispositivo Argus II tiene un perfil de seguridad aceptable (existe riesgo de complicaciones, principalmente en el primer año tras el implante, aunque no graves, si bien algunos pacientes requieren el explante de la prótesis) y proporciona sólo una modesta mejora en la visión funcional y capacidad funcional de las personas con RP (62). Debido a estos resultados, esta línea de investigación se ha paralizado en gran medida.

En la actualidad existen en el mercado o en desarrollo otros dispositivos que tienen como objetivo mejorar la visión de personas con muy baja o nula visión (63):

- Prótesis epirretinianas:
 - PIXIUM Vision implanta IRIS II (Pixium, Francia)
 - EPIRET3
- Prótesis subretinianas:
 - *Artificial Silicone Retina*
 - Alpha-AMS (Retina Implant AG, Alemania)
 - *Boston Retinal Implant Project*
 - *Photovoltaic Retinal Prosthesis Liquid Crystal Prosthesis*
- Prótesis supracoroideas:
 - *NIDEK Visual Prosthesis 3D Stacked Retinal*
 - Bionic Vision Australia

La recomendación sobre estos dispositivos, de acuerdo a la limitada evidencia disponible en la actualidad sobre su seguridad y eficacia, es que se usen estrictamente en el contexto de la



investigación. Los resultados deben incluir el impacto en la calidad de vida y las actividades de la vida cotidiana así como la durabilidad de los implantes (64).

IV.4. Trasplantes retinianos

Con la evidencia disponible actual, no es posible emitir una recomendación ni a favor ni en contra de los trasplantes de células retinianas en pacientes con DHR salvo en el contexto estricto de investigación (ensayo clínico), tras un proceso de toma de decisiones compartidas en el que el profesional explore las preocupaciones y expectativas del paciente candidato a la terapia e informe de los posibles riesgos y beneficios de la intervención.

IV.5. Terapia génica

La mayoría de las terapias génicas se encuentran aún en fase de investigación preclínica (celular o animales de investigación) o clínica (ensayos clínicos).

En estos momentos solo existe una terapia génica para las DHR autorizada y aun no comercializada en España (Luxturna ver más abajo).

Se sugiere ofrecer terapia génica en el contexto estricto de investigación (ensayos clínicos) a aquellos pacientes afectados con genes conocidos y para los que existen en curso ensayos clínicos *ad hoc*, teniendo en cuenta los requerimientos éticos y legales del ensayo clínico en cuestión y tras un proceso de toma de decisiones compartidas en el que el profesional explore las preocupaciones y expectativas del paciente candidato a la terapia e informe de los posibles riesgos y beneficios de la intervención.

Para que cualquier ensayo clínico pueda ser desarrollado por parte de los investigadores y para que puedan participar en el los pacientes, es preceptivo que éste haya sido revisado y autorizado por la autoridad competente (FDA en EEUU, EMA en Europa y, eventualmente, AEMPS en España). Además, el promotor (la compañía o el grupo de investigadores que financie la investigación clínica) debe abrir un lugar en el que realizarse la investigación, y el protocolo ser revisado por el Comité de ética de la investigación con medicamentos (CEIm) y el centro en cuestión ser autorizado por la agencia reguladora. Para conocer los estudios clínicos autorizados en curso visitar la página web de los institutos de salud americanos (NIH), para cualquier ensayo a nivel mundial (<https://clinicaltrials.gov/>) o el Registro Español De Estudios Clínicos del Ministerio de Sanidad, para los desarrollados en España (<https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>).

Luxturna (voretigene neparvovec-rzyl) es la primera terapia génica aprobada en los EE.UU. y en Europa que se administra directamente en el ojo y se dirige a una enfermedad causada por mutaciones en un gen específico. Fue aprobado por la FDA el 19 de diciembre de 2017 y recibió la autorización de comercialización válida en toda la UE el 22 de noviembre de 2018.

Luxturna está aprobado para el tratamiento de pacientes con distrofia de retina asociada a una mutación bialélica en el gen *RPE65* que conduce a un deterioro progresivo de la visión con el tiempo y puede causar ceguera total en ciertos pacientes (ACL) y que afecta aproximadamente a entre 1.000 y 2.000 pacientes en EE.UU. Esta variante de la enfermedad se produce cuando el paciente presenta mutaciones en ambas copias del gen *RPE65*. Este gen proporciona instrucciones para producir una enzima esencial para la visión normal. Las mutaciones en el gen *RPE65* conducen a niveles reducidos o falta de actividad de *RPE65*, lo que bloquea el ciclo visual, dando como resultado una visión deteriorada. Esta pérdida de visión, a menudo durante la infancia o la adolescencia, avanza finalmente hasta completar la ceguera.



Luxturna debe administrarse únicamente a pacientes que tengan células retinianas viables y actúa liberando una copia normal del gen *RPE65* directamente en estas células. De este modo, las células de la retina pueden producir una proteína normal que convierte la luz en una señal eléctrica en la retina para restaurar la pérdida de visión del paciente. Luxturna utiliza como vehículo para administrar el gen *RPE65* humano un virus adenoasociado de origen natural, modificado utilizando técnicas de ADN recombinante.

La principal evidencia de la eficacia de Luxturna se basó en un estudio de Fase 3 con 31 participantes midiendo el cambio entre el inicio (antes del tratamiento) y hasta un año en la capacidad de un sujeto para atravesar una carrera de obstáculos con varios niveles de luz. El grupo de pacientes que recibió Luxturna demostró mejoras significativas en su capacidad para completar la carrera de obstáculos a niveles de luz bajos en comparación con el grupo de control (65). Se ha publicado la durabilidad del tratamiento a 3 años (66).

Las complicaciones más comunes derivadas del procedimiento quirúrgico con Luxturna incluyen enrojecimiento de los ojos (hiperemia conjuntival), cataratas, aumento de la presión intraocular y desgarros retinianos.

IV.6. Suplementos nutricionales

IV.6.1. Vitaminas (67–69)

- No se recomienda la suplementación con vitamina E en pacientes con RP ni en ninguna otra DHR.
- En pacientes con DHR con mutación del gen *ABCA4* o sospecha de ésta (fundamentalmente en enfermedad de Stargardt, fundus flavimaculatus o CORD), se debe evitar los suplementos con vitamina A.
- En mujeres embarazadas o mujeres fértiles que puedan quedarse embarazadas, se recomienda no prescribir suplementos con vitamina A (salvo el antecedente de una cirugía bariátrica).
- En las demás DHR se sugiere evaluar a los pacientes que decidan tomar vitamina A de forma continuada, a través de una evaluación profunda guiada por la clínica y, secundariamente, marcadores indirectos de toxicidad en órganos diana:
 - Pruebas de laboratorio en las que se incluye calcio, enzimas hepáticas y un recuento completo de células sanguíneas, así como biopsia hepática si fuera necesario.
 - Radiografías óseas.
 - Tomografía computarizada del cerebro y una punción lumbar.
- Se sugiere no prescribir suplementos con vitamina A en los siguientes pacientes:
 - Pacientes con enfermedades sindrómicas que cursen con déficits neuronales.
 - Niños adolescentes o jóvenes menores de 19 años.
 - Pacientes con osteoporosis, por el riesgo de aparición de fracturas óseas.
 - Pacientes con enfermedad hepática o renal previa.

IV.6.2. Otros suplementos (70–75)

- En pacientes con DHR fumadores, se recomienda evitar suplementos que contengan β -caroteno.
- En pacientes con DHR que han estado expuestos al amianto, se recomienda evitar suplementos que contengan β -caroteno.



- Se sugiere el uso de dosis altas de β -caroteno (60 mg) en pacientes con fundus albipunctatus para mejorar la visión nocturna a corto plazo.
- Se sugiere el uso de dosis moderadas de β -caroteno (20 mg) en pacientes con RP. Se sugiere informar al paciente sobre el perfil de efectividad y seguridad del suplemento con el fin de resolver sus dudas y de aumentar su adherencia.
- Se sugiere la suplementación con luteína en pacientes con RP. Se sugiere informar al paciente sobre el perfil de efectividad y seguridad del suplemento con el fin de resolver sus dudas y de aumentar su adherencia.



V. Rehabilitación de la baja visión

V.1. Recomendaciones generales

Previamente al estudio se debe informar al paciente en qué consiste una consulta de baja visión.

Es conveniente que el paciente venga acompañado a la consulta por un familiar o colaborador. Una de las quejas que refieren los pacientes con baja visión es que no entienden bien la verdadera naturaleza de la enfermedad. La mayoría se enfrenta mejor a la enfermedad si la entienden y el oftalmólogo o el óptico optometrista están en la situación ideal para proporcionar este tipo de información. Por tanto, merece la pena perder unos minutos de la consulta en explicar al paciente su enfermedad, cosa que el paciente agradece enormemente. Se le explica que se trata de magnificar, o aumentamos los objetos o prescribimos una ayuda que los aumente. Se debe insistir en que la patología no la vamos a curar y que aprovecharemos al máximo su resto visual.

Desde el primer momento debemos ofrecer al paciente objetivos realistas de lo que puede conseguir mediante el estudio de baja visión. Con mucha frecuencia llegan a la consulta desorientados y es necesario plantear metas positivas sin crear falsas expectativas.

El conocimiento del paciente debe influir en la estrategia terapéutica. A menudo la falta de motivación no se manifiesta directamente y debemos detectar la actitud negativa o defensiva durante la toma inicial de anamnesis, sin embargo, una motivación aparentemente mala puede ser parte de la estrategia de adaptación del paciente. La observación y el contacto continuo son muy útiles no sólo para crear motivación sino también para controlar cualquier cambio en la circunstancia y poder adaptar el plan de tratamiento (76,77).

V.2. Procedimiento (78–80)

V.2.1. Anamnesis

Se debe realizar una buena anamnesis para conocer y clasificar mejor las limitaciones del paciente mediante el siguiente formulario de preguntas:

- Motilidad, ¿tiene dificultad?: Si sale solo, andando por sitios conocidos, para ver señales de tráfico, para cruzar aceras.
- Visión lejana, ¿tiene dificultad?: Para ver TV, para reconocer caras, para andar sin caerse, para ver las escaleras, para ver personas u objetos.
- Actividades diarias, ¿tiene dificultad?: Para ver la comida del plato, para marcar número de teléfono.
- Actividades de cerca, ¿tiene dificultad?: Para ver la aguja (diabético), para hacer punto/costura, para distinguir los colores, para firmar su nombre, para ver precios, para leer libros, para leer los titulares.
- Densidad de luz: Le ayuda la luz brillante, lleva gafas de sol, prefiere días nublados o soleados, tolera bien el sol.

V.2.2 Examen optométrico

Se realiza un examen optométrico muy completo, realizando las siguientes pruebas:

- Refracción objetiva con autorrefractómetro y queratómetro, estereopsis, CV, rejilla de Amsler, test de Farnsworth.



- Refracción subjetiva con gafa de prueba, cilindro cruzado +/-1.00, mínima diferencia apreciable y utilización de visión excéntrica.
- AV de lejos con Test ETDRS en condiciones de contraste normal y con iluminación ambiente alta y en condiciones de bajo contraste.
- AV de cerca con Test europeo distancia de trabajo 25 cm y Ad +4.00 dioptrías. Dicha medida se realiza con iluminación ambiente alta, luz de visión próxima de columna de refracción y flexo especial para baja visión de tres tubos de 42W, con luz blanca, colocado justo por encima de la cabeza del paciente.

V.2.3 Cálculo de aumento y prescripción de ayudas

Después de haber compensado la refracción de lejos, se procede al cálculo del aumento necesario. Tomamos como referencia la distancia de trabajo de 25 cm (test europeo) y la fórmula es: M (aumento) = F (potencia en dioptrías)/4.

Así calculamos el número de veces que el objeto es más grande para poder resolverlo y necesitaremos saber la AV para la tarea que se desea realizar, refracción del paciente y AV disponible o resto visual útil.

V.2.4. Prescripción de filtros

Para la elección del filtro para interiores, el paciente lee bajo la luz blanca del flexo de tres tubos, vamos probando con los filtros que disponemos en la caja de pruebas, después hacemos salir al paciente al pasillo de la clínica y probamos de igual manera mirando carteles u objetos del interior. Posteriormente, el paciente sale al exterior unos minutos para elegir el filtro más idóneo bajo la luz del sol y ante los cambios al entrar y salir de una habitación más oscura (81,82).

La elección del filtro dependerá de dichas pruebas personalizadas para cada paciente.

V.2.5. Entrenamiento visual

Una vez determinada la ayuda (altas adicciones, MS, TS, filtros) y finalizado el proceso, se entrega la ayuda al paciente y empieza el periodo de adaptación y entrenamiento visual.

Dependiendo del paciente, será necesario una o varias consultas y sesiones de entrenamiento.

El éxito de cualquier programa de rehabilitación de lectura de Baja Visión depende de si el objetivo marcado por el paciente puede ser logrado o no. En pacientes con DHR, sobre todo si tienen la visión central muy dañada, se puede obtener un gran beneficio entrenando la visión excéntrica o los movimientos oculares para la lectura. Dominar estas habilidades va a facilitar la lectura con las ayudas necesarias.

Si, por el contrario, la reducción del campo visual es periférica el paciente tiene menos estabilidad, se concentra con mayor dificultad, le intimida el ambiente llevándole al aislamiento, la dependencia y la depresión, por lo que en sesiones de entrenamiento recomendaremos andar lento, tomarse tiempo para descansar y observar todo. Es evidente que los pacientes con Baja Visión que han sido rehabilitados optimizan su función visual más que los que no han recibido sesiones de entrenamiento.



VI. Intervención social

Los motivos de intervención de trabajo social se han definido como aquellos por los que, a partir de un problema de salud, físico o mental, o de una situación de riesgo para la salud con repercusión en las áreas personal, familiar, laboral y/o social de la persona, se requiere la intervención de este perfil profesional durante la prestación de la asistencia sanitaria. La intervención va dirigida a la consecución de objetivos esenciales de la misma como la mejora de la adherencia terapéutica y la garantía de la continuidad asistencial de la atención sanitaria y social y de la protección de las personas que, en razón de su realidad personal, familiar o del entorno, se encuentran en una situación de vulnerabilidad.

En general, estos motivos se relacionan con procesos asistenciales compartidos por AP y AE en los que resulta determinante la evolución clínica del problema de salud, los cambios en la autonomía personal y las nuevas necesidades de cuidados, así como la existencia de circunstancias personales, familiares, del entorno y sociales que actúan como factores de riesgo y factores de protección durante todo el proceso.

La intervención desde trabajo social en la atención a la DHR es una realidad tanto en la atención primaria como en la hospitalaria, al igual que también lo es que ésta se realiza de forma arbitraria, sin directrices comunes de actuación, salvo lo que se establece en algunos programas de salud en la atención a la discapacidad (Programa de Salud Infantil de AP).

A pesar de la inexistencia de evidencias que justifiquen recomendaciones respecto a intervenciones desde trabajo social en el ámbito sanitario, la experiencia demuestra que la intervención pautada y coordinada en procesos con implicaciones psicosociales como las que pueden tener las enfermedades genéticas en general, favorecen el abordaje terapéutico en tanto facilitan la atención integrada e integral a la persona y a su entorno más inmediato, familiar y social, así como la coordinación para la prestación de servicios entre diferentes ámbitos asistenciales, sanitario, social y educativo fundamentalmente.

VI.1. Intervenciones

La intervención desde trabajo social forma parte del plan de intervención que se establece durante la prestación sanitaria y ésta puede realizarse en la propia consulta (hospital, centro de salud), en el domicilio y/o en el entorno, según sea el dispositivo asistencial desde el que se interviene y el objetivo de la atención (promoción, prevención, mejora, mantenimiento o rehabilitación). Asimismo, las intervenciones pueden diferenciarse entre directas e indirectas.

Las intervenciones directas se realizan en presencia de la persona y, en su caso, de la familia, y van dirigidas fundamentalmente a apoyar y fortalecer los cuidados para la salud y la autonomía personal a través de:

- a. El apoyo en la elaboración de estrategias de afrontamiento personal y familiar.
- b. La formación en habilidades sociales.
- c. La mediación en conflictos.
- d. La facilitación de soporte documental.
- e. El desarrollo de acciones que facilitan el acceso y el uso de los recursos.
- f. La información y el asesoramiento u orientación.

Las intervenciones indirectas hacen referencia, entre otras, a la coordinación con los dispositivos asistenciales del propio sistema sanitario para la mejora del abordaje terapéutico y a la coordinación



VI.2. Instrumentos

En la historia clínica electrónica (Drago AP, Drago AE y SAP) se incluye el Módulo de Aspectos Sociales, que recoge la información necesaria para realizar la valoración social, ya que permite explorar diferentes elementos relativos a la persona, a la familia y al entorno; a la vivencia individual y familiar respecto a la situación de salud; a las características de la provisión de cuidados efectivos y potenciales desde los sistemas de apoyo formal e informal, etc. Además, facilita la identificación de los factores de riesgo social y problemas sociales que dificultan el afrontamiento de los problemas de salud, así como las potencialidades existentes, entendidas éstas como recursos propios o externos de los que podría disponer cada persona y familia para afrontar dicho proceso, contrarrestando el efecto de los factores de riesgo o problemas sociales que pudieran tener en diferentes momentos y circunstancias.

También en la Historia de Salud están disponibles dos instrumentos específicos de trabajo social, el Informe Social y el Documento de Coordinación Socio sanitaria en el ámbito asistencial.

VI.3. Perfiles

La intervención desde trabajo social en las DHR se corresponde con los siguientes perfiles:

- Paciente que presenta una adherencia deficiente a las indicaciones dadas por las y los profesionales sanitarios respecto a los cuidados para la salud y la autonomía personal.
- Paciente que presenta limitación o pérdida de la capacidad funcional con implicaciones en el desarrollo de su vida cotidiana.
- Paciente que precisa mejorar su competencia para los autocuidados y la autonomía personal de acuerdo a las características de su enfermedad y su momento evolutivo.
- Paciente que precisa apoyo en la prestación de cuidados desde el sistema informal (persona cuidadora, familia, asociaciones...) y/o el sistema formal (servicios sanitarios, sociales, educativos...); ayuda técnica o apoyo adaptado para el desarrollo de su actividad cotidiana; apoyo en la organización de cuidados al recibir atención desde diferentes proveedores.
- Paciente que no accede, o lo hace en condiciones no óptimas, a los servicios y prestaciones de los sistemas de protección social por razones como desconocimiento del derecho a los mismos, barreras de comunicación.
- Paciente cuyo alojamiento o zona de residencia presenta problemas de accesibilidad o salubridad que limitan o impiden la prestación de cuidados.

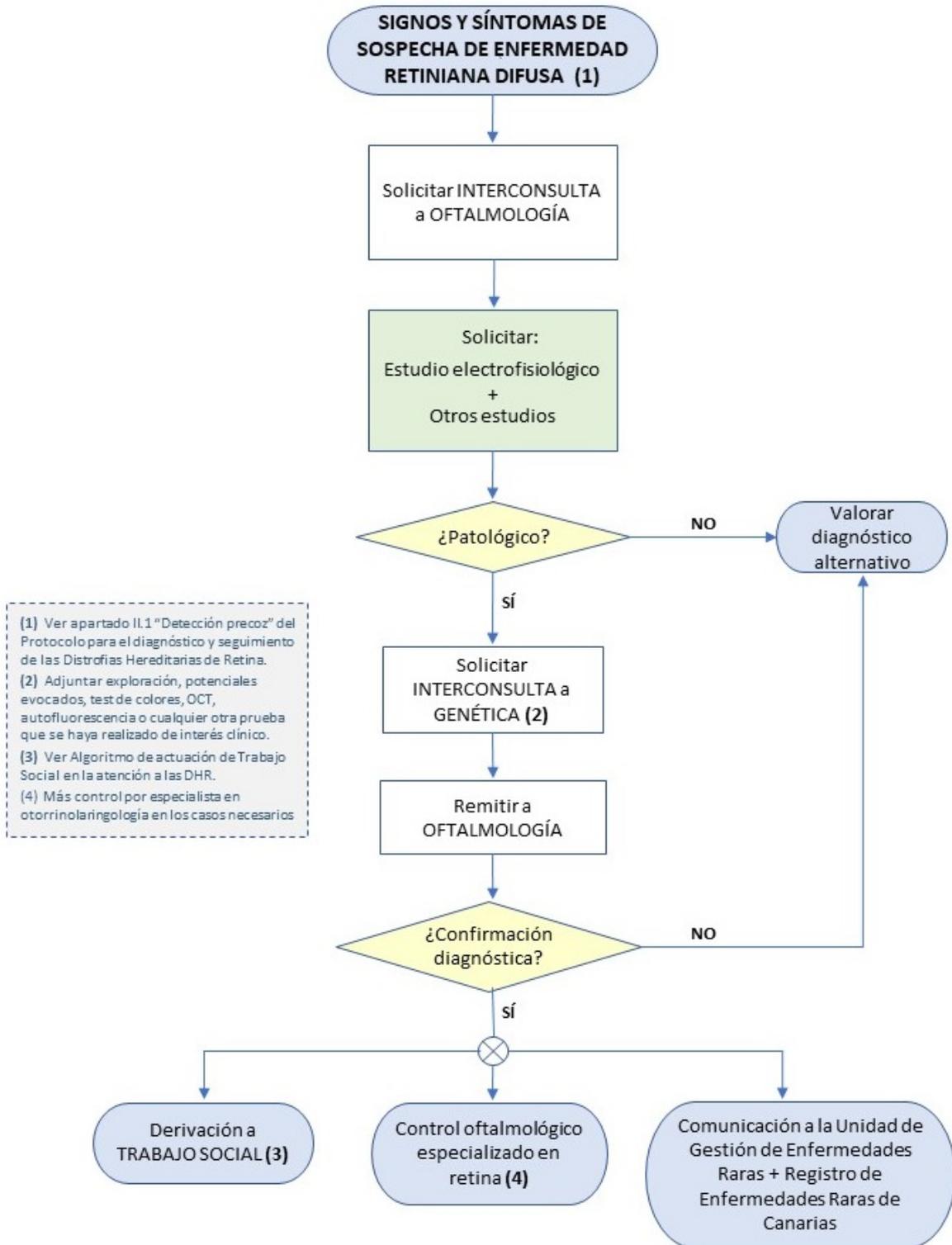
VI.4. Criterios de derivación a trabajo social

- Pacientes con confirmación diagnóstica de DHR.



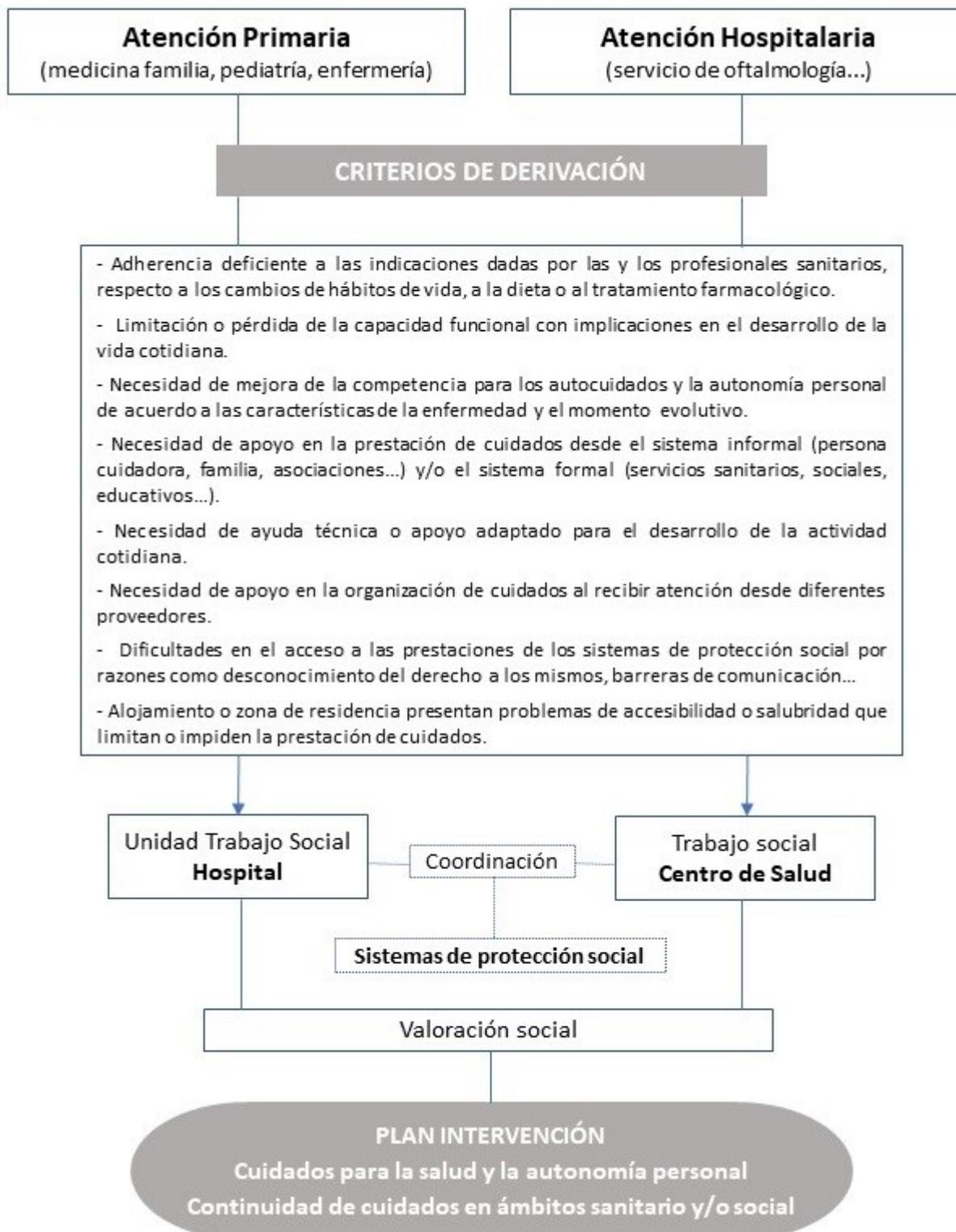
VII. Algoritmos de atención

VII.1. Algoritmo de actuación para la sospecha de una DHR





VII.2. Algoritmo de actuación de Trabajo Social en la atención a las DHR





Aplicabilidad del Protocolo

Se identifican las siguientes barreras potenciales para la implementación del presente Protocolo:

- Insuficiente información de los profesionales de AP en la detección de signos y síntomas de sospecha, circuito de derivaciones, estudios diagnósticos, entre otros.
- Restricciones del tiempo disponible para una exploración detallada por parte de los profesionales de AP.
- Listas de espera en la respuesta a las derivaciones realizadas a oftalmología tras diagnóstico de sospecha.
- Carencias en la comunicación entre niveles, para garantizar una continuidad asistencial, con ausencia de soporte de información clínica compartida sobre el proceso asistencial.
- Inequidades en la accesibilidad a la atención de estas patologías dependiendo del lugar de residencia del paciente.
- Ausencia de equipamiento fundamental en los centros hospitalarios para la realización de pruebas tanto diagnósticas como de seguimiento de los pacientes. Se ha solicitado por la DGPPAA información a los hospitales de referencia de equipamiento actual y deficiencias para estudios y rehabilitación de DHR).
- Complejidad del diagnóstico genético (variantes,...).
- La rehabilitación de la baja visión no está en la cartera de servicios. No se dispone de optometristas dedicados a esta labor en los hospitales.
- Necesidad de unidades multidisciplinares de distrofia hereditaria de retina y unidades de baja visión.

Se identifican los siguientes facilitadores potenciales para la implementación del presente Protocolo:

- En el programa de salud infantil ya se realiza exploración visual de forma sistemática en todos los centros de salud.
- Algoritmo de actuación concreto y claro.
- Compromiso de comunicación entre niveles: acceso a la información desde AP al seguimiento en hospital y viceversa, con informes estandarizados.
- Existencia de evidencia científica y recomendaciones actualizadas sobre el abordaje de las DHR (GPC para las DHR del Ministerio).
- Disponibilidad de profesionales cualificados con experiencia previa en el diagnóstico y seguimiento de estas enfermedades.

Además, se considera que las siguientes medidas podrían favorecer la correcta aplicación del presente Protocolo:



- Potenciar la exploración visual en el Programa de salud infantil de forma sistemática en todos los centros de salud.
- Potenciar recursos para rehabilitación y atención temprana en la edad pediátrica tras el diagnóstico, contemplados en la nueva estrategia de atención temprana de la Comunidad Canaria.
- Potenciar la continuidad en la asistencia sanitaria tanto en pediatría como en oftalmología y rehabilitación.
- Mejorar los recursos profesionales y los circuitos de coordinación que faciliten la intervención desde trabajo social (atención a las enfermedades raras desde el trabajo social sanitario).
- Crear Unidades de enfermedades raras en Canarias (en desarrollo la creación de 2 unidades y un comité autonómico).
- Crear un formulario de registro de enfermedades raras en la historia clínica electrónica, lo que ya forma parte del desarrollo de la estrategia de enfermedades raras en Canarias, y en desarrollo actual para su inclusión en el sistema Drago. Está propuesto para su creación posterior un repositorio de registros de enfermedades raras.
- Desarrollar en la historia clínica electrónica apartados específicos para la recogida de información clínica del paciente con DHR (desarrollo de formulario de interconsulta a genética).
- Desarrollar herramientas de comunicación en la historia clínica electrónica entre profesionales de medicina, enfermería y trabajo social.
- Instaurar programas de educación estructurada a familiares y personas con DHR.
- Establecer conciertos con entidades privadas para el desarrollo de terapias de rehabilitación de la baja visión.



Propuesta de indicadores de evaluación

A continuación, se relacionan y describen los indicadores propuestos por el grupo de elaboración para medir la adherencia o implementación del presente Protocolo, clasificados según el tipo de indicador (estructura, proceso o resultado), la dimensión de la calidad que abordan y el nivel asistencial susceptible de aplicación (Atención Primaria y/o Especializada).

Es importante tener presente que los indicadores son una propuesta y sólo constituyen una aproximación. Al tratarse de medidas cuantitativas, si se obtienen con periodicidad permiten analizar su evolución en el tiempo (monitorización) (83). El propósito de los autores no ha sido diseñar una evaluación exhaustiva y detallada que implique la utilización de todos los indicadores propuestos. Por el contrario, se pretende proporcionar una herramienta a los clínicos y gestores interesados, que pueda ser útil en el diseño específico de la evaluación de la atención. Los responsables de la evaluación del impacto del Protocolo y de la atención a los pacientes deberán elegir las fuentes de información adecuadas y el período de tiempo más conveniente al que se refiere cada indicador.

Tipo de indicador	Nombre del indicador	Dimensión de la calidad	Nivel asistencial*
Estructura	% de hospitales de tercer nivel con el equipamiento necesario para el diagnóstico†	70-100%	2
Proceso	% de pacientes en edad pediátrica con signos/síntomas de sospecha derivados desde AP a servicios de oftalmología	100%	1
Proceso	% de pacientes en edad adulta con signos/síntomas de sospecha derivados desde AP a servicios de oftalmología	100%	1
Proceso	% de pacientes con sospecha de DHR con estudio electrofisiológico realizado	100%	2
Proceso	% pacientes con estudio oftalmológico y electrofisiológico patológico que han sido confirmados por estudio genético	> 50%	2
Proceso	% pacientes con diagnóstico de DHR derivados a trabajo social	100%	1,2
Proceso	% de pacientes que han recibido asesoramiento genético		2
Proceso	Tiempo promedio desde la sospecha hasta la confirmación diagnóstica de la enfermedad	6 meses	1,2
Resultado	Incidencia de DHR diagnosticadas en edad pediátrica		1,2
Resultado	Incidencia de DHR diagnosticadas en jóvenes y adultos		1,2
Resultado	Satisfacción con la atención recibida		1 y 2
Resultado	Calidad de vida		1 y 2

*1: Atención primaria; 2: Atención especializada; †Apartado II.2 del Protocolo



Actualización del protocolo

Se plantea disponer de una revisión del protocolo en el plazo de 5 años o antes si existiera nueva evidencia científica relevante.

Con un año de antelación se valorará por parte de los autores del protocolo, o de quienes tomen su relevo, la necesidad y tipo de revisión que se requerirá. El coordinador emitirá un informe en el que se tendrán en cuenta los siguientes aspectos:

- Identificación y valoración de nuevas evidencias relevantes
- Opinión de los autores del protocolo
- Percepción de los usuarios
- Análisis del contexto



Anexos

Anexo 1. Declaración de intereses

De acuerdo al procedimiento establecido en el Servicio de Evaluación del SCS para sus estudios, cada uno de los miembros participantes en la elaboración y revisión del presente Protocolo ha realizado una declaración de intereses, sometida posteriormente a evaluación. A continuación, se presenta de forma resumida la declaración de intereses de cada uno de los miembros del grupo elaborados de la guía, colaboradores expertos y revisores externos, junto con los resultados del proceso de evaluación. Las declaraciones de intereses completas se encuentran disponibles (a petición) para su consulta en el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud.

Han declarado ausencia de intereses las siguientes personas:

Francisco Javier Afonso López, Francisco Cabrera López, Patricia Carrillo Ojeda, Lila Damas Plasencia, M^a Teresa Flórez-Estrada Fernández, Inmaculada Araceli García Cobaleda, Loida M^a García Cruz, M^a Antonia Gil Hernández, Roberto Gómez Pescoso, Germán López Fuentes, Beatriz Navarro Rivero, Angelines Peña González, Carmen Rosa Rodríguez Fernández-Oliva, Eduardo Salido Ruiz, M^a del Mar Trujillo Martín, Miguel Fernández-Burriel Tercero, Frances Palau Martínez, Carmen Gloria Sicilia Plasencia.

INTERESES PERSONALES DIRECTOS DE CARÁCTER ECONÓMICO	
Tipo de interés declarado	Persona-Detalles
Financiación para reuniones y congresos asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)	Alicia Pareja Rios - SERV. BAYER 05/03/2020 - Advisory Board. Allergan 27/03/2020 Dolores Marrero Saavedra: - XXIII Congreso de la SERV. Allergan . 01/03/2019 - XLVII Congreso de la SCO. Allergan . 01/06/2019 - XXIV Congreso de la SERV. BAYER . 06/03/2020 Rosa M ^a Coco Martín: - Novartis, Bayer, Allergan . Esporádicamente Isabel Pinilla Lozano: - Gonin. Esteve . Julio-2018 - SERV. Novartis . Marzo 2018 - SERV. Novartis . Marzo 2019 Ángeles Cansino Campuzano: - "Proyecto del Adolescente". MSD . 14/03/2018 - 47 Reunión Conjunta de las Sociedades Canarias de Pediatría. Pfizer . 28-29/06/2019 - 16º Congreso actualización en Pediatría 2019. Pfizer . 14-16/05/2019 - 1º Curso teórico-práctico de Asma en el Niño y Adolescente. Pfizer . 30/11/2019 - 17º Congreso actualización Pediatría 2020. Nestlé . 13-15/02/2020
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)	Carmen Ayuso García: - Revisora Documento: Propuesta de Recomendaciones para una Estrategia Estatal de Medicina Personalizada de Precisión. Depósito legal: M-5073-2017. Instituto Roche . 2017 - Miembro del Comité Científico Asesor. Fundación Lilly . 2018-actualidad - Ponente NGS, translational approach in genetic disease: from research to clinical settings. Illumina . Málaga, 2-3 Marzo 2017. - Publicación. aelmhu . Junio 2017



	<ul style="list-style-type: none"> - Publicación Revista electrónica. EIDON de la Fundación Ciencias de la Salud. Junio 2017 <p>Rosa M^a Coco Martín:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Novartis y Allergan 3 en 2019 y 1 en 2020 <p>Isabel Pinilla Lozano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Más allá de la visión. BAYER. 2018-2019 - Descripción del impacto de la DMAE en la calidad de vida. Novartis. 2019 - Retinova. Novartis. Abril 2019 - Reunión de expertos DHR. Novartis. Enero 2020
Financiación por participar en una investigación	
Trabajo de asesoramiento y consultoría para una compañía farmacéutica u otras	
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)	<p>Isabel Pinilla Lozano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Heidelberg Academy. Bloss. Octubre 2018

INTERESES INDIRECTOS DE ÁMBITO PROFESIONAL	
Tipo de interés declarado	Persona-Detalles
Dotación significativa de material a la unidad o servicios	<p>Ángel Ramos Macías:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Área de Investigación en Hipoacusias. CHUIMI–SCS–Funcanis. 2011–2020
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicios	<p>Ángel Ramos Macías:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Área de Investigación en Hipoacusias. Unión Europea-Fet Open-FIS ISCIII-Funcanis-ULPGC. 2014 – 2022
Ayuda económica para la financiación de una investigación	<p>Carmen Ayuso García:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Investigación sobre EERR. FENIN (premio) 2018 <p>Ángel Ramos Macías:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Área de Investigación en Hipoacusias. Unión Europea-Fet Open-FIS ISCIII-Funcanis-ULPGC. 2014 – 2022
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad	

Tras la evaluación de la declaración de intereses de cada uno de estos miembros del grupo de trabajo, se consideró que no había conflictos de intereses con respecto al contenido del presente Protocolo en ningún caso.



Anexo 2. Anexo metodológico

1. Material y métodos

La realización del producto ha estado guiado por el manual metodológico para la elaboración de protocolos basados en la evidencia publicado por el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (84).

Constitución del grupo de elaboración

Se ha contado con un grupo de trabajo multidisciplinar integrado por profesionales del ámbito asistencial, dos metodólogas, una documentalista y un representante de los pacientes. Se ha contado con al menos un representante de las distintas especialidades clínicas implicadas en el manejo de las personas con sospecha o diagnóstico de DHR (oftalmología, neurofisiología, pediatría, otorrinolaringología, genética clínica, medicina familiar y comunitaria) y de trabajo social.

Participación de los pacientes

Para incorporar la perspectiva, experiencia e intereses de las personas con DHR en el proceso de diseño y desarrollo de este protocolo (85), se ha contado con un representante de los pacientes en el grupo de elaboración.

Formulación de las preguntas

Se establecieron la/s preguntas/s que aborda el protocolo clínico. Estas fueron formuladas siguiendo el formato PICO (Paciente/Intervención/Comparación/Outcome).

Estrategia de respuesta para las preguntas

El Protocolo ha sido elaborado a partir de la GPC para las DHR (a partir de ahora GPC base) (8), guía realizada para el Programa de GPC en el SNS y publicada en el año 2017. Por tanto, se realizó un análisis del contenido clínico de la GPC base y de su síntesis de la información referida a cada una de las preguntas planteadas.

Para considerar la nueva evidencia que se haya podido generar más recientemente, se realizó una búsqueda (fecha 19/02/2019) de otras GPC, revisiones sistemáticas e informes de Evaluación de Tecnología Sanitaria publicados posteriormente a la fecha de búsqueda de la GPC base (junio 2014) que, por su rigor y claridad, pudieran ser considerados como fuente secundaria de evidencia. Se establecieron los siguientes criterios de selección para estos documentos:

Criterios de inclusión:

- Que respondan a alguna de las preguntas clínicas que aborda el Protocolo.
- Que estén publicados en inglés o español.

Criterios de exclusión:

- Para las GPC:
 - GPC con un bajo nivel de calidad metodológica o que no fueran realmente GPC.
 - Documentos o procedimientos de consenso.
- Para las revisiones sistemáticas:
 - Protocolos de revisiones sistemáticas.

Búsqueda bibliográfica

Para ello se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas y portales:

Medline
 Embase
 Biblioteca Cochrane
TripDatabase
NHS Evidence
International Guidelines Library (GIN)



Se han tenido en cuenta únicamente aquellos documentos publicados en inglés o español.

Evaluación de la evidencia

Las GPC identificadas que cumplían los criterios de selección preestablecidos fueron valoradas con el instrumento AGREE II (86) y las revisiones sistemáticas utilizando la herramienta AMSTAR (87). El análisis se realizó de forma independientemente y en paralelo por 2 evaluadoras.

Determinación de las actividades o procedimientos

Se listan las actividades o procedimientos relevantes a seguir en el protocolo, indicando en cada caso la fuente bibliográfica de donde procede y excepciones aplicables.

En aquellos casos en que no hubo suficiente información disponible para tomar una decisión basada en el conocimiento para aquellos aspectos prácticos importantes que el equipo de trabajo consideró necesario destacar, se establecieron actividades o procedimientos acordados por consenso del grupo de elaboración.

Se incluye un diagrama de flujo/algorithmo descriptivo de la secuencia de las actividades o procedimientos establecidos tanto para el diagnóstico como para Trabajo Social.

Determinación de indicadores de evaluación

La medición de la adherencia o de la implementación de un protocolo clínico mediante monitorización y/o auditoría puede mejorar su uso. Por consiguiente, se ofrece un listado de criterios o indicadores de evaluación claros, cuantificables, derivados de las actividades o procedimientos establecidos en el protocolo y que permitan saber si se están consiguiendo los objetivos previstos. Para ello se utiliza la clasificación de los indicadores de Donabedian (83), la más conocida y usada, que los agrupa en: estructura, proceso y resultados.

Revisión externa

El producto, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de reconocidos expertos en el tema y un representante de los pacientes para asegurar su calidad, precisión y validez. Un perfil clave en el manejo de algunas DHR, como es el caso del especialista en otorrinolaringología, pudo incluirse en este proceso. Las aportaciones realizadas que modificaban las conclusiones iniciales del producto se incorporaron al documento sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad.

2. Preguntas a responder

Definición de las distrofias hereditarias de retina

1. ¿Qué son las distrofias hereditarias de retina (DHR)?

Diagnóstico

2. En pacientes en edad pediátrica que acuden a la atención primaria (o a urgencias), ¿qué conjunto de signos y síntomas debe despertar sospecha de DHR?
3. En pacientes adultos que acuden a la atención primaria (o a urgencias), ¿qué conjunto de signos y síntomas debe despertar sospecha de DHR?
4. En pacientes con sospecha de DHR, ¿qué pruebas se deben realizar para confirmar o descartar el diagnóstico?
5. ¿Cómo debe hacerse el estudio electrofisiológico? ¿qué pruebas hay que solicitar?
6. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos de las DHR más frecuentes?



7. ¿Cuándo está indicado realizar un estudio genético en personas con DHR? ¿Cómo se debe realizar?

8. ¿Cuándo está indicado el asesoramiento genético en personas con DHR? ¿cómo se debe realizar?

Seguimiento

9. ¿Con qué periodicidad y cómo deben ser valoradas las personas con DHR en oftalmología?

Abordaje terapéutico

10. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos disponibles para las DHR?

11. ¿Cuál es la eficacia de la neuroprotección en el tratamiento de las DHR?

12. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los implantes retinianos electrónicos en el tratamiento de las DHR?

13. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los trasplantes retinianos en el tratamiento de las DHR?

14. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la terapia génica en el tratamiento de las DHR?

15. ¿Cuál es la efectividad y seguridad de los suplementos dietéticos para las personas con DHR?

Rehabilitación de la baja visión

16. ¿Cuáles son los beneficios de la rehabilitación de la baja visión para las personas con DHR? ¿En qué casos es útil?

3. Estrategias de búsqueda

MEDLINE

1. *Retinal Dystrophies/ or *Retinitis Pigmentosa/

2. (Pigmentary retinopathy or Rod-cone dystroph* or Rod cone dystroph* or Retinal Dystroph* or Retinitis pigmentosa or pigmentary retinosis or retinosis pigmentary or retinosis pigmentosa or North Carolina Macular Dystrophy or Stargardt-Fundus flavimaculatus or stargardt's fundus flavimaculatus or Stargardt's disease or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease or fundus flavimaculatus or Sorsby dystrophy or Gyrate Atrophy or Atrophia Gyrate or Enhanced S-cone Syndrome or Goldman-Favre or Wagner-Stickler or vitreoretinal dystroph* or X-linked Juvenile retinoschisis or Occult Macular Dystrophy or Macular dystroph* or Choroideremia or Congenital Stationary Night Blindness or central areolar choroidal dystrophy or Bestrophinopathy or Bestrophinopathies or Best Vitelliform Macular Dystrophy or Vitelliform Macular Dystrophy or Familial Exudative vitreoretinopathy or adult-onset foveomacular Dystrophy or Butterfly-shaped pattern dystrophy or Pattern dystrophies in Retinal Pigment Epithelium or Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease).ab,ti.

3. 1 or 2

EMBASE

#1. 'retina dystrophy'/mj OR 'retinitis pigmentosa'/mj

#2. (('rod cone' OR 'rod cone') NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti

#3. (retinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti

#4. (vitreoretinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti

#5. (macular NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti

#6. 'pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrate' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR 'choroideremia' OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR 'bestrophinopathy' OR 'bestrophinopathies' OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease':ab,ti

#7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6



COCHRANE

#1. MeSH descriptor: [Retinal Dystrophies] this term only

#2. MeSH descriptor: [Retinitis Pigmentosa] explode all trees

#3. 'pigmentary retinopathy' or 'rod-cone dystrophy' or 'rod-cone dystrophies' or 'rod cone dystrophy' or 'rod cone dystrophies' or 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'pigmentary retinosis' or 'retinosis pigmentary' or 'retinosis pigmentosa' or 'north carolina macular dystrophy' or 'stargardt-fundus flavimaculatus' or 'stargardts fundus flavimaculatus' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'fundus flavimaculatus' or 'sorsby dystrophy' or 'gyrate atrophy' or 'atrophia gyrata' or 'enhanced s-cone syndrome' or 'goldman-favre' or 'wagner-stickler' or 'vitreoretinal dystrophies' or 'vitreoretinal dystrophy' or 'x-linked juvenile retinoschisis' or 'occult macular dystrophy' or 'macular dystrophy' or 'macular dystrophies' or choroideremia or 'congenital stationary night blindness' or 'central areolar choroidal dystrophy' or bestrophinopathy or bestrophinopathies or 'best vitelliform macular dystrophy' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'familial exudative vitreoretinopathy' or 'adult-onset foveomacular dystrophy' or 'butterfly-shaped pattern dystrophy' or 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' or 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration' or 'stargardt disease':ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#4. 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'gyrate atrophy' or 'macular dystrophy' or 'choroideremia' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration':ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#5. #1 or #2 or #3 or #4

4. Resultado de la búsqueda

Se identificó solo una GPC que cumplió los criterios de selección pre-establecidos (64,88). Las características principales de esta GPC y el resultado de la valoración de su calidad metodológica se recogen en el siguiente apartado 6. Además se identificaron 5 revisiones sistemáticas que cumplieron los criterios de selección pre-establecidos (63,89–92). En el apartado 7 se recogen sus principales características y el resultado del análisis de la calidad. Por último, se localizaron 5 informes de ETS, todos ellos sobre los efectos de la implantación de prótesis retinianas (62,93–96). Sus características principales se muestran en el apartado 8.



5. GPC identificada

Características principales de la GPC

NICE 2015 (64)

Insertion of an epiretinal prosthesis for retinitis pigmentosa

Organización: National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Fecha de publicación (actualización): Junio de 2015

Población, contexto de aplicación: Pacientes con RP con una gran limitación de calidad de vida y de su vida diaria. Contexto clínico

Dirigida a: Profesionales sanitarios que toman decisiones compartidas con sus pacientes y/o cuidadores

Financiación: Pública

Metodología

Aspectos generales: No hay descripción del grupo de trabajo.

No se detalla la metodología seguida: bases de datos consultadas, estrategia de búsquedas, fecha de consulta, criterios de selección de los estudios, como se realiza la selección de estudios, valoración del riesgo de sesgo, criterios para evaluar la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de las recomendaciones, etc..

No dispone de tablas de evidencia.

No parece que se haya realizado revisión externa.

Búsqueda: No informado. **Fecha:** No informada

Niveles de evidencia: No informado

Grados de recomendación: No informado

Método para formular recomendaciones: No informado



Evaluación de la calidad de las GPC. Instrumento AGREE II

GPC/Dominios	Alcance y objetivos	Participación de los implicados	Rigor en la elaboración	Claridad de la presentación	Aplicabilidad	Independencia editorial	Calidad global de la guía*
NICE 2015 (64)	97,2%	50,0%	55,2%	63,9%	25,0%	0%	4

* En una escala del 1 al 7.

NICE: National Institute for Health and Care Excellence



6. Revisiones sistemáticas identificadas

Características principales de las revisiones sistemáticas						
Primer autor, año	Tipo de estudio incluido	Población	Exposición / Comparación	Medidas de resultado	Evidencia encontrada	Conclusiones
Sacchetti, 2015 (92)	ECA	Personas con RP	Intervención: tratamiento farmacológico y no farmacológico Comparación: cualquier otro tratamiento o placebo	CV, mejor AV corregida, amplitud ERG, sensibilidad contraste, adaptación oscura y eventos adversos	19 ECA sobre vitaminas, oxígeno hiperbárico, tartrato de brimonidina tópico, DHA, gangliósidos, luteína, nilvadipina oral, factor neurotrófico ciliar y ácido valproico. Todos los tratamientos demostraron ser seguros, pero no mostraron un beneficio significativo en la función visual. La suplementación a largo plazo con vitamina A mostró una tasa de disminución significativamente más lenta en la amplitud del ERG	Aunque todos los tratamientos para la RP parecen seguros, el número limitado de ECA por tratamiento, los malos resultados clínicos y la heterogeneidad entre los estudios no permiten formular recomendaciones sólidas a largo plazo.
Brito-García, 2017 (91)	ECA, ECnA y EOC	Niños y adultos con DHR	Intervención: suplementos nutricionales Comparación: cuidado habitual, placebo, no tratamiento, tratamiento alternativo	Función visual (AV, CV, ERG) y resultados informados por el paciente (función visual, CVRS)	Se incluyeron 8 estudios, 7 en RP y uno en la enf. Best. Se evaluaron las vitaminas A y E, el DHA, luteína y β -caroteno. Se informó que una dosis diaria de 15 000 UI de vitamina A mostró un pequeño efecto protector sobre la progresión de la RP, al igual que el uso de los carotenoides luteína y β -caroteno. Las diferentes dosis de DHA no tienen efecto sobre la RP o la enf. Best. Ningún suplemento mostró efectos adversos graves, aunque existe una fuerte evidencia de toxicidad para altas dosis de vitamina A y β -caroteno en ciertas poblaciones.	Evidencia limitada sugiere que la vitamina A, la luteína y el β -caroteno pueden tener un pequeño efecto beneficioso en la progresión de RP. Estudios adicionales bien diseñados sobre estrategias de suplementos combinados pueden llegar a conclusiones más sólidas. Además, la escasez de evidencia sobre otras DHR diferentes a la RP respalda la necesidad de más esfuerzos de investigación.
Cheng, 2017 (63)	Artículos completos publicados. No se especifica diseño	Humanos y animales con problemas de visión	Intervención: prótesis retiniana Comparación: no informado	Descripción del dispositivo, consideraciones técnicas y resultados clínicos	Se identificaron 10 iniciativas protésicas, 4 de ellas han completado recientemente ensayos en humanos, 3 se someten a ensayos uni- o multicéntricos en humanos y 3 se someten a pruebas preclínicas en animales. Solo el Argus II (FDA 2013, CE2011) ha obtenido la aprobación de la FDA para su uso en EEUU; Alpha-IMS (CE 2013) ha logrado la mayor agudeza visual utilizando una prueba Landolt-C hasta la fecha y es el único dispositivo que actualmente está siendo evaluado en un ensayo clínico multicéntrico.	Varios enfoques distintos para la estimulación retiniana han tenido éxito en la obtención de preceptos visuales en animales y/o humanos. Sin embargo, muchas necesidades clínicas aún no se satisfacen y los desafíos de ingeniería deben abordarse antes de que se pueda obtener una prótesis retiniana con la capacidad de restaurar totalmente y de forma segura la



						visión funcional.
Chen, 2019 (90)	ECA, ECnoA, y cohortes	Personas con RP	Intervención: tratamiento con AVP oral o tópico Comparación: no informa	AV mejor corregida y CV	En el MA se incluyeron 1 ECA, 3 estudios retrospectivos y 2 prospectivos (n=116). La combinación de resultados mediante MA mostraron una mejora significativa en de la AV mejor corregida post-tratamiento en comparación con situación basal (P <0,00001). Los mejores resultados se observaron en el tratamiento a corto plazo (≤6m) (P <0,00001), estudios en Asia (P <0,00001), estudios con una N≤ (P <0,00001) y estudios prospectivos (P <0,00001). Sin embargo, no se obtuvo efecto significativo del AVP en el CV (P = 0,75).	Según el MA, la mayoría de los pacientes tratados con AVP mejoran su AV mejor corregida, sin embargo, los efectos en el campo visual son inconsistentes entre los estudios.
Jouret, 2019 (89)	Estudios de cohortes	Síndrome de Usher	Intervención: secuenciación nueva generación Comparación: no informa	Presencia de mutación genética	Se realizaron dos MA: 1) 11 estudios (n=684) en pacientes con s. Usher, 2) 21 estudios (n=2476) en pacientes con SNAA. En pacientes con discapacidad visual y auditiva, se obtuvo la siguiente tasa de mutación causante de la enfermedad bialélica para cada gen Usher: USH2A: 50% (341/684) de pacientes, MYO7A: 21% (144/684), CDH23: 6% (39/684), ADGRV1: 5% (35/684), PCDH15: 3% (21/684), USH1C: 2% (17/684), CLRN1: 2% (14/684), USH1G: 1% (9/684), WHRN: 0,4% (3/684), PDZD7 0,1% (1/684), CIB2 (0/684). El 7,5% de los pacientes con SNAA tienen mutaciones en los genes Usher, por lo tanto, tienen alto riesgo de RP.	Los hallazgos proporcionan evidencia de que la disfunción de la Usherina es la segunda causa de pérdida auditiva neurosensorial genética después de la disfunción de la conexina. Estos resultados promueven la generalización del cribado molecular temprano de s. Usher en niños sordos.

AV: agudeza visual; AVP: ácido valproico; CV: campo visual; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; DHA: ácido docosahexaenoico; DHR: distrofias hereditarias de retina; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ECnA: ensayo clínico no aleatorizado ; EOC: estudios observacionales controlados; ERG: electroretinograma; m: meses; MA: meta-análisis; RP: retinosis pigmentaria; SNAA: sordera neurosensorial aparentemente aislada



Evaluación de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas. Instrumento AMSTAR

	P1: Diseño	P2: Selección	P3: Búsqueda	P4: Criterio estado publicación	P5: Listado de estudios	P6: Características	P7: Evaluación calidad	P8: Conclusiones por calidad	P9: Métodos adecuados agregación	P10: Sesgos	P11: Conflictos de interés	Puntuación
Primer autor, año												
Sacchetti, 2015 (92)	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	9
Brito-García, 2017 (91)	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	No	Si	9
Cheng, 2017 (63)	Si	Si	Si	Si	Si	NI	No	NI	NI	No	No	5
Chen, 2019 (90)	NI	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	No	No	6
Jouret, 2019 (89)	Si	Si	Si	NI	NI	Si	No	NA	NI	No	No	4

NI: No informa, NA: No aplica



7. Informes de ETS identificados

Características principales de los informes de ETS						
Primer autor, año	Agencia	Población	Exposición / Comparación	Medidas de resultado	Evidencia encontrada	Conclusiones
Frampton, 2016 (96)	NIHR	Enfermedad retiniana	Autofluorescencia de FO con oftalmoscopio confocal de escáner láser	Precisión diagnóstica	8 estudios primarios han investigado la precisión diagnóstica de las imágenes de autofluorescencia de FO en afecciones retinianas: neovascularización coroidea (1 estudio), pseudodrusen reticular (3), edema macular cistoide (2) y edema macular diabético (2). La sensibilidad de las imágenes usando una λ 488 nm fue generalmente alta (rango 81-100%), pero fue menor (55% y 32%) en dos estudios que usaron λ más largas (514 nm y 790 nm, respectivamente). La especificidad varió de 34% a 100%. Sin embargo, debido a las limitaciones de los datos, ninguno de los estudios proporciona evidencia concluyente de la precisión diagnóstica de las imágenes autofluorescencia de FO.	Aunque se usan en la práctica clínica, no está claro si las imágenes de autofluorescencia de FO son precisas o no, y si se aplican e interpretan de manera consistente para el diagnóstico y/o monitoreo de afecciones retinianas.
Ma, 2016 (97)	ASERNIPS	RP severa a profunda	Argus II	Efectividad y seguridad	4 ensayos controlados, 3 de ellos financiados por la industria y los mismos 30 pacientes. Los 3 mostraron una mejoría clínicamente significativa en la visión funcional en comparación con no usar el dispositivo. El estudio restante no mostró mejora, lo que sugiere que la mejora de las capacidades de navegación puede deberse a la información no visual y al entrenamiento. En un estudio de coste-efectividad, Argus II parece ser rentable en comparación con no usar el dispositivo, con un promedio de \$ 22,665 AVAC ganados. Se identificaron 6 ensayos clínicos en curso cuya finalización más temprana se esperaba en mayo de 2016.	No informa. El conflicto de intereses de la evidencia disponible es un problema. Actualmente no existen dispositivos competidores para el Argus II, pero se están desarrollando implantes retinianos experimentales (por ejemplo, Alpha-IMS, Alemania).
Lee, 2017 (93)	Health Quality Ontario	RP avanzada	Argus II	Beneficios y daños clínicos, relación calidad-	Se incluyó 1 estudio multicéntrico (4 publicaciones) y un estudio en un solo centro. Se obtuvo mejoras significativas en la función visual y los resultados	De acuerdo a evidencia de calidad moderada, Argus II mejoró la función visual, los



PROTOCOLO PARA EL DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DE LAS DISTROFIAS HEREDITARIAS DE RETINA

				precio y preferencias del paciente	funcionales. Estos resultados se mantuvieron hasta 5 años (evidencia de calidad moderada). El perfil de seguridad fue generalmente aceptable. En el análisis económico del caso base, Argus II fue rentable en comparación con la atención estándar si la disposición a pagar era más de C\$ 207.616 por AVAC. Quienes utilizaron el Argus II hablaron de un impacto positivo en su calidad de vida.	resultados funcionales de la vida real y la calidad de vida. Argus II es costoso, pero el coste de financiarlo públicamente sería bajo, debido al pequeño número de pacientes elegibles. Argus II solo permite la percepción de luz / oscuridad y formas / objetos, pero estos avances representan ganancias importantes para las personas con RP en términos de movilidad y calidad de vida.
Wells, 2017 (94)	CADTH	Patologías retinianas	Implantes retinianos	Efectividad clínica (función visual, CVRS, duración, reemplazo, etc), seguridad (complicaciones, infecciones, etc.); coste-efectividad	Dos informes de ETS, 1 RS, 13 ECnoA y 1 EE. La mayoría analizan el Argus II y se realizan en RP. La mayoría de los estudios observaron una mejora en el funcionamiento visual y además encontraron que el implante tiene un perfil de seguridad aceptable. La CVRS también mejoró en dos estudios. Sin embargo, dos ETS y 1RS encontraron complicaciones sustanciales y tienen resultados de eficacia o beneficios no concluyentes. De acuerdo a la EE realizada en uno de los informes de ETS incluidos y a la EE incluida, el Argus II es rentable cuando la disposición a pagar es superior a C\$ 207.616 y cuando se compara con la atención habitual en los países de la zona euro.	No informa
García Pérez, 2017 (62)	SESCS	RP o degeneración de la retina externa grave a extrema	Argus II	Seguridad (complicaciones graves, dispositivos retirados debido a efectos secundarios y/o repetición de cirugía); efectividad	4 estudios de efectividad y seguridad y 2 de coste-efectividad. Resultados en un período de seguimiento de 5 años en 30 sujetos que fueron sus propios controles (calidad de la evidencia moderada). Argus II puede conllevar complicaciones, principalmente en el primer año tras el implante, aunque no graves. Algunos pacientes requieren el explante de la prótesis. La función visual y la capacidad funcional mejoran con	Argus II podría tener cierto impacto en la salud de los pacientes que la utilicen. Debido a que los pacientes pueden interpretar los patrones de luz, el grado de independencia y la CVRS podrían mejorar. Con las indicaciones actuales, el número de implantes sería reducido, aunque no se descarta



PROTOCOLO PARA EL DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DE LAS DISTROFIAS HEREDITARIAS DE RETINA

				(función visual, orientación y movilidad, CVRS); y coste-efectividad	el Argus II encendido en comparación con la que tienen sólo con su visión residual o con el dispositivo apagado. La CVRS mejora tras el implante de Argus II y se mantiene a los 3 años en aquellos pacientes cuya ceguera afectaba a su calidad de vida. Una EE realizada para Europa por la industria desarrolladora de Argus II concluye que el dispositivo es coste-efectivo. La realizada por una agencia de ETS en Canadá concluye que no es coste-efectivo.	que las indicaciones puedan expandirse en un futuro.
--	--	--	--	--	--	--

ASERNIPS: *Australian Safety and Efficacy Register of New International Procedures-Surgical*; AVAC: año de vida ajustado por calidad; CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; C\$: dólares canadienses; ECnoA: ensayo clínico no aleatorizado; EE: evaluación económica; FO: fondo de ojo; NIHR: *National Institute for Health Research*; RP: retinosis pigmentaria; RS: revisión sistemática; SESCO: Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias



Anexo 3. Tabla resumen de los criterios diagnósticos de las DHR más frecuentes

Enfermedad	Incidencia	Clínica	Signos o síntomas de sospecha
Retinosis Pigmentaria	27/100.000	Ceguera nocturna (nictalopía) y la pérdida de CV periférico o visión en túnel.	<ul style="list-style-type: none"> - Problemas visuales en la oscuridad o en lugares poco iluminados. - Reducción gradual del campo de visión o pérdida de la visión periférica dando lugar a la pérdida de objetos y a tropiezos continuos. - Visión en túnel
Síndrome de Usher	4,8/100.000	Trastornos combinados de sordera-ceguera por RP y alteraciones del equilibrio.	<ul style="list-style-type: none"> - Niños con sordera neurosensorial profunda y retraso de la marcha independiente. - La asociación de la RP con hipoacusia neurosensorial asociada o no a trastornos del equilibrio.
Síndrome de Bardet-Biedl	1/150.000	Obesidad presente en la infancia, discapacidad intelectual o retraso psicomotor leve, polidactilia e hipogonadismo y anomalías renales que conducen a la insuficiencia renal.	<ul style="list-style-type: none"> - La nictalopía y reducción concéntrica del CV o visión en túnel. - Un ERG-G escotópico disminuido o abolido (disminución de amplitudes de ondas a y b). - El pigmento periférico (“espículas óseas”), la atenuación de calibre vascular y la palidez papilar (“palidez cérea”). - Se sugiere considerar la asociación de la RP con polidactilia, alteraciones genitourinarias, del desarrollo neuro-psicomotor y obesidad.
Distrofia progresiva de conos (PCD) y distrofia de conos y bastones (CORD)	1:30.000 a 1:40.000	<p>No dan síntomas hasta la adolescencia.</p> <p>La visión baja mucho hasta niveles de 0,1, perdiendo la capacidad de leer.</p> <p>La fotofobia es el síntoma más precoz y llamativo.</p> <p>Visión de colores afectada que progresa a una ceguera completa de colores, maculopatía en ojo de buey con periferia normal.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - El compromiso de la AV con escotoma absoluto o relativo central y/o paracentral - Una respuesta alterada en el test de colores - Los ERG seriados con deterioro progresivo (disminución inicial en la amplitud de conos) como signo de sospecha de PCD y si hay posterior afectación de bastones como signo de sospecha de CORD. - La mejor visión en condiciones escotópicas. - La atrofia macular en ojo de buey. - Pigmento periférico y atenuación de calibre vascular de aparición posterior a la afectación central, sólo en casos de CORD.
Enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatus	1/10000	Entre los 6 y los 20 años de edad produciendo disminución de la AV con escotoma central.	<ul style="list-style-type: none"> - El compromiso de la AV con escotoma absoluto o relativo central. - En la autofluorescencia, la hiperfluorescencia de fondo (background) en edad pediátrica, y la hipo/hiperfluorescencia del fondo (background) y de los copos (flakes) en pacientes mayores. - El aspecto en ojo de buey en el FO o la AGF.



PROTOCOLO PARA EL DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DE LAS DISTROFIAS HEREDITARIAS DE RETINA

			<ul style="list-style-type: none"> - El aspecto macular en “metal batido” en etapas iniciales de la enfermedad. - Los copos (<i>flakes</i>) amarillentos de disposición radial y/o pisciformes alrededor del área foveal, en todo el polo posterior o en la retina periférica, que se ven como depósitos localizados en la retina externa en el OCT. - El silencio coroideo en la AGF, que es casi patognomónico (cuando hay muchos <i>flakes</i> hay que buscarlo en la retina peripapilar). - El ERG y el EOG con registros normales o subnormales. - El tiempo prolongado de respuesta en la prueba de adaptación a la oscuridad.
Ceguera nocturna congénita estacionaria	Desconocida		<ul style="list-style-type: none"> - La nictalopía con AV comprometida de forma leve o moderada sin señales de progresión clínica en el tiempo - Los trastornos en la visión por la noche o en ambientes con iluminación tenue - El tiempo prolongado en el test de adaptación a la oscuridad - El FO habitualmente normal para su miopía, aunque las hay que cursan con FO anormal - La nictalopía asociada con miopía y nistagmus - El ERG negativo - La asociación con miopía
Distrofia viteliforme macular de Best o enfermedad de Best	1-9/100.000	Pérdida de agudeza visual central, metamorfopsia y disminución del índice de Arden a consecuencia de una lesión en forma de yema de huevo localizada en la región foveal o parafoveal.	<ul style="list-style-type: none"> - Inicio variado de la sintomatología oftalmológica (metamorfopsia, visión borrosa y escotoma central relativo o absoluto, aunque algunos pacientes pueden estar asintomáticos). - Compromiso variado de la AV. - La lesión típica macular en “yema de huevo” en primera década de la vida, que cambia al aspecto típico en huevo revuelto, en pseudohipopion, o atrofia terminal, salvo que desarrollen neovascularización coroidea en cuyo caso suele observarse cicatriz disciforme típicamente muy amarillenta y muy central. - El EOG alterado con ERG normal lo que es patognomónico de la enfermedad. - OCT con imagen macular sugestiva (depósito subretiniano macular en primeras décadas de la vida, que acaba dejando un espacio que puede confundirse con fluido subretiniano; también se pueden ver signos de neovascularización en los pacientes que desarrollan esta complicación; finalmente en pacientes mayores se observan signos de atrofia).
Retinosquiasis juvenil ligada a X (XLR)	1/5.000 y 1/25.000 varones	Agudeza visual reducida en varones debido a una degeneración macular juvenil.	<ul style="list-style-type: none"> - El compromiso precoz de la AV con escotoma central, especialmente en varones jóvenes. - La presencia de esquias foveal con aspecto macular en el FO en radios de rueda de bicicleta que en la mitad de los pacientes se asocia con retinosquiasis periférica. - La presencia del ERG alterado (reducción selectiva de la onda-b con onda-a normal = ERG negativo). - La asociación de esquias periférica con hemorragias vítreas y desprendimiento de retina en pacientes jóvenes.



PROTOCOLO PARA EL DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DE LAS DISTROFIAS HEREDITARIAS DE RETINA

			<ul style="list-style-type: none"> - La asociación con otras alteraciones oculares (nistagmus y estrabismo). - Imagen en el OCT sugestiva (esquisis en las capas internas de la retina en pacientes jóvenes).
Coroideremia	1/50.000-1/100.000	Nictalopia en varones en la primera y segunda décadas de vida seguida por una reducción del campo visual periférico con una progresión de escotomas anulares responsables de una pérdida concéntrica del campo visual.	<ul style="list-style-type: none"> - La nictalopía y reducción concéntrica del CV o visión en túnel. - La despigmentación y atrofia progresiva del EPR y la coriocapilar con visualización de los grandes vasos coroideos. - El modo de herencia recesivo ligado a X. - El ERG disminuido o abolido (disminución de amplitudes de ondas a y b). - La disminución del grosor coroideo medido con OCT (EDI y <i>Swept-source</i>). - Inicio de la sintomatología ocular de la coroideremia entre la 1a y 2a décadas y que la visión central se mantiene hasta la quinta o sexta década.
Atrofia girata	1/50.000	Ceguera nocturna (nictalopía) y reducción del campo visual producidos por múltiples áreas circulares de atrofia coriorretiniana en la periferia.	<ul style="list-style-type: none"> - La nictalopía y reducción concéntrica del CV o visión en túnel. - Las concentraciones plasmáticas elevadas de ornitina (aminoacidograma). - La típica atrofia progresiva en parches de la coroides con avance centrípeto en el FO. - La asociación a otras alteraciones oculares (alta miopía, catarata subcapsular, etc.).
Amaurosis congénita de Leber (ACL)	1-9/100.000	Distrofia retiniana caracterizada por ceguera y una respuesta a la estimulación electrofisiológica (ERG) por debajo del umbral, asociado con discapacidad visual grave en la primera década de vida.	<ul style="list-style-type: none"> - El déficit visual profundo de inicio muy temprano (antes del primer año de vida), que conduce a la pérdida completa de visión en la primera década de la vida. - La asociación con movimientos erráticos de los ojos o alteraciones manifiestas de los movimientos oculares. - La asociación con reflejos pupilares comprometidos y la presencia del signo óculo-digital. - Al menos dos ERG abolidos, separados unos meses (secundariamente los PEV estarán anormales o ausentes). - La exploración del FO que al principio puede ser normal, pero que rápidamente desarrolla depósitos pigmentarios extensos en todo el FO. - La posible, aunque rara, asociación con retrasos del desarrollo y neuro-psicomotor, a otras alteraciones sistémicas (hepáticas, renales, óseas, etc.), o a alteraciones metabólicas. - La historia familiar de consanguinidad, aunque que no exista no es excluyente.
Distrofias sindrómicas	-	Neonatos con sordera preverbal neurosensorial severa y profunda.	<p>Realizar siempre: exploración clínica que incluya test electro-neurofisiológicos auditivos, vestibulares y oftalmológicos.</p> <p>No excluir definitivamente el diagnóstico de cualquier DHR sindrómica por la ausencia de signos oftalmoscópicos evidentes en la exploración inicial.</p>

AGF: Angiografía con Fluoresceína; AV: agudeza visual; CV: campo visual; EDI: *enhanced depth imaging*; EOG: electrooculograma; EPR: epitelio pigmentario de la retina; ERG: electrorretinograma; ERG-G: electrorretinograma con ganzfeld; FO: fondo del ojo; OCT: tomografía de coherencia óptica; RP: retinosis pigmentaria



Anexo 4. Información para pacientes

La GPC para las DHR editada por el Ministerio de Sanidad dispone de una versión para pacientes, familiares y cuidadores que está disponible en formato electrónico en la página web de Guía-Salud (www.guiasalud.es) y del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) (www.sescs.es) o directamente en el siguiente enlace:

https://funcanis.es/wp-content/uploads/2015/09/GPC_DHR_SESCS_paciente.pdf

Además, se puede descargar en sistema “DAISY” (versión sonora) en: <https://club.once.es/afiliados>
Biblioteca (búsqueda) Título: Distrofias hereditarias de retina.
Accesibilidad únicamente para afiliados de la ONCE.



Anexo 5. Federaciones y asociaciones de pacientes

Asociación de Afectados de Retinosis Pigmentaria de Canarias

Ámbito de actuación: Islas Canarias

Dirección: Avda. Primero de Mayo 10 CP: 35002

Localidad: Las Palmas de Gran Canaria. Provincia: Las Palmas de Gran Canaria

Teléfono/s: 928 932 552 - 650 88 33 90

E-mail: asociacion@canariasretinosis.org

Web: <http://www.canariasretinosis.org>

Federación de Asociaciones de Distrofias Hereditarias de Retina de España (FARPE)

Ámbito de actuación: España

Dirección: C/ Montera 24, 4ºJ CP: 28013

Localidad: Madrid. Provincia: Madrid

Teléfono/s: 915 320 707

E-mail: farpe@retinosisfarpe.org

Web: <http://www.retinosisfarpe.org/>

Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)

Ámbito de actuación: España

Dirección: C/ Doctor Castelo 49, planta 1ª CP: 28009

Localidad: Madrid. Provincia: Madrid

Teléfono/s: 91 53 34 008

E-mail: feder@enfermedades-raras.org

Web: <http://www.enfermedades-raras.org/>

Rare Diseases Europe (EURORDIS)

Ámbito de actuación: Europa

Dirección: Recinto Modernista Sant Pau, Pabellón de Santa Apolonia, Calle Sant Antoni Mª Claret 167
CP: 08041

Localidad: Barcelona. Provincia: Barcelona 51

E-mail: eurordis@eurordis.org

Web: <http://www.eurordis.org/es>



Anexo 6. Páginas web de interés

- **Consejería de Sanidad.**
<https://www.gobiernodecanarias.org/sanidad/temas/index.html>
- **Oficina de Defensa de los Derechos de los Usuarios Sanitarios.** Información sobre la ODDUS como unidad responsable en la defensa de los derechos y deberes de pacientes y personas usuarias del Sistema Canario de la Salud.
<https://www.gobiernodecanarias.org/sanidad/sgt/oddus/>
- **Seguridad Social.** Información relativa a la acción protectora de la Seguridad Social.
<http://www.seg-social.es/wps/portal/wss/internet/Inicio>
- **Sede Electrónica del Gobierno de Canarias.** Información sobre los procedimientos y servicios de los diferentes sistemas de protección que se pueden tramitar de forma telemática en las sedes electrónicas de los distintos departamentos u organismos públicos.
<https://sede.gobcan.es/sede/>
- **Fundación ONCE.**
<http://www.once.es/>
- **Sociedad Española de especialistas de Baja Visión.**
<https://seebv.com/>
- **Asociación de Profesionales de la Rehabilitación de personas con Discapacidad Visual.**
<http://www.aspreh.org>



Anexo 7. Bibliografía

1. Puech B, Kostrubiec B, Hache JC, François P. Epidemiology and prevalence of hereditary retinal dystrophies in the Northern France. *J Fr Ophthalmol* [Internet]. 1995;14(3):153–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1918822>
2. Nájera C, Millán JM, Beneyto M, Prieto F. Epidemiology of retinitis pigmentosa in the Valencian community (Spain). *Genet Epidemiol*. 1995;12(1):37–46.
3. España FR. PREVARET: Estudio Epidemiológico Sobre La Prevalencia De Las Enfermedades Destróficas De La Retina. [Internet]. 2012. Available from: <http://retina.es/retina/index.php/informacion-arm-a-fre/proyectos-cientificos/741-prevaret>
4. Fundación Retina España. Principales patologías. Definición y clasificación. Retrieved from [Internet]. 2010. Available from: <http://www.retina.es/retina/index.php/informacion-arm-a-fre/preguntas-frecuentes/240-definicion-y-clasificacion>
5. Delyfer MN, Léveillard T, Mohand-Saïd S, Hicks D, Picaud S, Sahel JA. Inherited retinal degenerations: therapeutic prospects. *Biol Cell*. 2004;96:261–9.
6. Givre S, Gard S. Retinitis pigmentosa: Clinical presentation and diagnosis [Internet]. UpToDate. 2014. p. 1–12. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/retinitis-pigmentosa-clinical-presentation-and-diagnosis>
7. Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico y seguimiento de las distrofias hereditarias de retina. Protocolo para el diagnóstico y seguimiento de las distrofias hereditarias de retina [Internet]. 2006. Available from: https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs//content/1e27cd6c-f166-11e3-a788-5f1420c9318c/Prot_DistrofiasHereditariasRetina.pdf
8. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina. Guías de Práctica Clínica en el SNS. 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.
9. Sundaram V, Moore AT, Ali RR, Bainbridge JW. Retinal dystrophies and gene therapy. *Eur J Pediatr*. 2012;171:757–65.
10. Coco-Martín RM, Navarro R, Pinilla I, Ruíz-Colmenares MRS, Rodríguez E. Guía clínica para el diagnóstico diferencial y el manejo de las enfermedades hereditarias de la retina y la coroides. 2ª ed. Vítreo CG de PC de la SE de R y, editor. Madrid: MaLine S.L; 2013. 1–180 p.
11. Coco-Martín RM, Navarro R, Pinilla I, Ruíz-Colmenares MRS, Rodríguez E. Enfermedades hereditarias de conos. In: Armadá F, Fonseca A, Encinas J, García J, Gómez-Ulla F, Ruíz J, editors. *Patología y Cirugía de la Mácula. Ponencias*. Madrid: MaLine S.L; 2010. p. 337–56.
12. Programa Salud Infantil del SCS del Gobierno de Canarias [Internet]. Available from: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocumento=6fa7664b-59f2-11e9-9f25-d3cfb121f997&idCarpeta=1c2ee4b1-a745-11dd-b574-dd4e320f085c>
13. Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Tormene AP, et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Doc Ophthalmol*. 2010;120(1):111–9.
14. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell M, Holder GE, Tzekov R, Bach M. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol*. 2015;130:1–12.
15. Bach M, Brigell MG, Hawlina M, Holder GE, Johnson M a., McCulloch DL, et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Doc Ophthalmol*. 2013;126:1–7.
16. Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc Ophthalmol*. 2012;124(1):1–13.
17. Constable PA, Bach M, Frishman LJ, Jeffrey BG, Robson AG. ISCEV Standard for clinical electro-oculography (2017 update). *Doc Ophthalmol*. 2017;
18. Foote KG, Huerta I de la, Gustafson K, Baldwin A, Zayit-Soudry S, Rinella N, et al. Cone spacing correlates with retinal thickness and microperimetry in patients with inherited retinal degenerations. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(4):1234–43.



19. Viana KÍ, Messias A, Siqueira RC, Rodrigues MW, Jorge R. Structure-functional correlation using adaptive optics, OCT, and microperimetry in a case of occult macular dystrophy. *Arq Bras Oftalmol.* 2017;80(2):118–21.
20. Chiang WY, Lee JJ, Chen YH, Chen CH, Chen YJ, Wu PC, et al. Fixation behavior in macular dystrophy assessed by microperimetry. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(8):1403–10.
21. Salvatore S, Fishman GA, McAnany JJ, Genead MA. Association of dark-Adapted visual function with retinal structural changes in patients with stargardt disease. *Retina.* 2014;34(5):989–95.
22. Nebbioso M, Barbato A, Pescosolido N. Scotopic microperimetry in the early diagnosis of age-related macular degeneration: Preliminary study. *Biomed Res Int.* 2014;
23. Scuderi G, Verboschi F, Domanico D, Spadea L. Fixation Improvement through Biofeedback Rehabilitation in Stargardt Disease. *Case Rep Med.* 2016;
24. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2006.
25. Bonnet C, El-Amraoui A. Usher syndrome (sensorineural deafness and retinitis pigmentosa): pathogenesis, molecular diagnosis and therapeutic approaches. *Curr Opin Neurol.* 2012;25:42–9.
26. Renner AB, Kellner U, Cropp E, Preising MN, MacDonald IM, van den Hurk J a JM, et al. Choroideremia: variability of clinical and electrophysiological characteristics and first report of a negative electroretinogram. *Ophthalmology [Internet].* 2006 Nov;113(11):2066.e1-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16935340>
27. Hamel CP. Cone rod dystrophies. *Orphanet J Rare Dis [Internet].* 2007 Jan;2:7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1808442&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
28. Simunovic MP. The cone dystrophies. *Eye.* 1998;12:553–65.
29. Walia S, Fishman G a. Natural history of phenotypic changes in Stargardt macular dystrophy. *Ophthalmic Genet.* 2009;30(2):63–8.
30. Fishman GA. Fundus flavimaculatus. A clinical classification. *Arch Ophthalmol.* 1976;94:2061–7.
31. Carr RE. Congenital stationary nightblindness. *Trans Am Ophthalmol Soc [Internet].* 1974;LXXII:448–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1311408/>
32. Watanabe I, Taniguchi Y, Morioka K, Kato M. Congenital stationary night blindness with myopia: a clinico-pathologic study. *Doc Ophthalmol.* 1986;63:55–62.
33. Strom TM, Nyakatura G, Apfelstedt-sylla E, Hellebrand H, Lorenz B, Weber BHF, et al. An L-type calcium-channel gene mutated in incomplete X-linked congenital stationary night blindness. *Nat Genet.* 1998;19(july):260–3.
34. Rao VR, Cohen GB, Oprian DD. Rhodopsin mutation G90D and a molecular mechanism for congenital night blindness. *Nature [Internet].* 1994;367:639–42. Available from: <http://www.nature.com/nature/journal/v367/n6464/abs/367639a0.html>
35. Ripps H. Night blindness revisited: from man to molecules. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1982;23:588–609.
36. Dryja TP, Hahn LB, Reboul T, Arnaud B. Missense mutation in the gene encoding the α subunit of rod transducin in the Nougaret form of congenital stationary night blindness. *Nat Genet [Internet].* 1996;13:358–60. Available from: <http://www.nature.com/ng/journal/v13/n3/abs/ng0796-358.html>
37. Miyake Y, Yagasaki K, Horiguchi M, Kawase Y, Kanda T. Congenital Stationary Night Blindness With Negative Electroretinogram. *Arch Ophtalmol.* 1996;104:1013–20.
38. Boon CJF, Van Den Born LI, Visser L, Keunen JEE, Bergen A a B, Booij JC, et al. Autosomal recessive bestrophinopathy: Differential diagnosis and treatment options. *Ophthalmology [Internet].* 2013;120(4):809–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.09.057>
39. Budiene B, Liutkeviciene R, Zaliuniene D. Best vitelliform macular dystrophy: literature review. *Open Med [Internet].* 2014;(6):784–95. Available from: <http://www.degruyter.com/view/j/med.2014.9.issue-6/s11536-013-0333-8/s11536-013-0333->



- 8.xml
40. North V, Gelman R, Tsang SH. Juvenile-onset macular degeneration and allied disorders. *Dev Ophthalmol* [Internet]. 2014;53:44–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24732760>
 41. Kim DY, Mukai S. X-linked juvenile retinoschisis (XLRS): a review of genotype-phenotype relationships. *Semin Ophthalmol* [Internet]. 2013;28:392–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24138048>
 42. Seabra MC, Brown M, Goldstein JL. Retinal degeneration in choroideremia : Deficiency of Rabge. *Science* (80-). 1993;259:377–81.
 43. MacDonald IM, Hume S, Chan S SM. Choroideremia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al., editor. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1337/>
 44. Furgoch MJB, Mewes-Arès J, Radziwon A, MacDonald I. Molecular genetic diagnostic techniques in choroideremia. *Mol Vis*. 2014;20:535–44.
 45. Wilson DJ, Weleber RG, Green WR. Ocular clinicopathologic study of gyrate atrophy. *Am J Ophthalmol*. 1991;111(1):24–33.
 46. Hayasaka S, Shoji K, Kanno CI. Differential diagnosis of diffuse choroidal atrophies, diffuse choriocapillaris atrophy, choroideremia, and gyrate atrophy of the choroid and retina. *Retina*. 1985;5:30–7.
 47. Kurstjens JH. Choroideremia and Gyrate atrophy of the choroid and retina. *Doc Ophthalmol*. 1965;19:2–122.
 48. Takki, K, Simmel O. Gyrate atrophy of the choroid and retina with hyperornithinemia HOGA. *Br J Ophthalmol*. 1976;12(3):373–84.
 49. De Laey JJ. Leber’s congenital amaurosis. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 1991;241:41–50.
 50. Fazzi E, Signorini SG, Scelsa B, Bova SM, Lanzi G. Leber’s congenital amaurosis: An update. *Eur J Paediatr Neurol*. 2003;7:13–22.
 51. Duncan JL, Pierce EA, Laster AM, Daiger SP, Birch DG, Ash JD, et al. Inherited Retinal Degenerations: Current Landscape and Knowledge Gaps. *Transl Vis Sci Technol*. 2018;7(4):6.
 52. Cremers FPM, Boon CJF, Bujakowska K, Zeitz C. Special issue introduction: Inherited retinal disease: Novel candidate genes, genotype-phenotype correlations, and inheritance models. Vol. 9, *Genes*. 2018.
 53. Ayuso C, Millan JM. Retinitis pigmentosa and allied conditions today: A paradigm of translational research. *Genome Med*. 2010;2(5):34.
 54. Martin-Merida I, Aguilera-Garcia D, Fernandez-San Jose P, Blanco-Kelly F, Zurita O, Almoguera B, et al. Toward the mutational landscape of autosomal dominant retinitis pigmentosa: A comprehensive analysis of 258 Spanish families. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(6):2345–54.
 55. Martin-Merida I, Avila-Fernandez A, Del Pozo-Valero M, Blanco-Kelly F, Zurita O, Perez-Carro R, Aguilera-Garcia D, Riveiro-Alvarez R, Arteche A, Trujillo-Tiebas MJ, Tahsin-Swafiri S, Rodriguez-Pinilla E, Lorda-Sanchez I, Garcia-Sandoval B, Corton M AC. Genomic Landscape of Sporadic Retinitis Pigmentosa: Findings from 877 Spanish Cases. *Ophthalmology*. 2019;126(8):1181–8.
 56. Sanchez-Navarro I, Da Silva LRJ, Blanco-Kelly F, Zurita O, Sanchez-Bolivar N, Villaverde C, et al. Combining targeted panel-based resequencing and copy-number variation analysis for the diagnosis of inherited syndromic retinopathies and associated ciliopathies. *Sci Rep*. 2018;8(5285).
 57. Harper PS. Practical genetic counselling. Seventh Ed. Arnold H, editor. London; 2010. 407 p.
 58. Delgado Rubio A, Galán Gómez E, Lapunzina Badía PD, Guillén Navarro E, Penchaszadeh VB, Romeo Casabon CM ECA. *Asesoramiento genético en la práctica Médica*. 1ª Edición. Panamericana M, editor. 2012. 528 p.
 59. Martin-merida I, Sanchez-alcudia R, Jose PF, Perez-carro R, Silva LR, Almoguera B, et al. Analysis of the PRPF31 Gene in Spanish Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa Patients : A Novel Genomic Rearrangement. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2017;58(2):1045–53.



60. Nanda A, Salvetti AP, Clouston P, Downes SM, Maclaren RE. Exploring the Variable Phenotypes of RPGR Carrier Gene Therapy. *Genes (Basel)*. 2018;9(643):1–9.
61. Ayuso C. Consejo genético familiar en enfermedades raras. Asoc Española Lab Medicam Huérfanos y Ultrahuérfanos [Internet]. 2017; Available from: <https://aelmhu.es/index.php/el-experto-opina/articulos-revision/item/490-papel-del-pediatra-de-atencion-primaria-en-el-cuidado-del-nino-con-una-enfermedad-rara>
62. García Pérez L, Ramos García V, Rodríguez de la Rúa E, Toledo Chávarri A, Herrera Ramos E SAP. Argus II. Sistema de prótesis de retina. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2017. p. Informes de tecnologías emergentes; Informes de ET.
63. Cheng DL, Greenberg PB, Borton DA. Advances in Retinal Prosthetic Research: A Systematic Review of Engineering and Clinical Characteristics of Current Prosthetic Initiatives. *Curr Eye Res* [Internet]. 2017;42(3):334–47. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L615141138%0Ahttp://dx.doi.org/10.1080/02713683.2016.1270326>
64. NICE. Insertion of an epiretinal prosthesis for retinitis pigmentosa. 2010;(November):2–9.
65. Chung DC, McCague S, Yu ZF, Thill S, DiStefano-Pappas J, Bennett J, Cross D, Marshall K, Wellman J HK. Novel mobility test to assess functional vision in patients with inherited retinal dystrophies. *Clin Exp Ophthalmol*. 2018;46(3):247–59.
66. Russell SR; Bennet T J, Wellman J et al. Phase 3 trial update of voretigeneparvovec in biallelic REP65-mediated inherited retinal disease. In: American Academy of Ophthalmology Annual Meeting. New Orleans (Louisiana); 2017.
67. Rayapudi S, Schwartz SG, Wang X, Chavis P. Vitamin A and fish oils for retinitis pigmentosa. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD008428–CD008428.
68. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Weigel-DiFranco C, et al. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(6):761–72.
69. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-difranco C, Moser A. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(9):1306–14.
70. Dagnelie G, Melia BM, Sunness JS. Lutein supplementation in RP: Vision measures in the clinic. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:780.
71. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel- C, Brockhurst RJ, Hayes KC, et al. Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(4):403–11.
72. Aleman TS, Duncan JL, Bieber ML, Castro E De, Marks DA, Gardner LM, et al. Macular Pigment and Lutein Supplementation in Retinitis Pigmentosa and Usher Syndrome. *Inves Ophtalmol Vis Sci*. 2001;42(8):1873–81.
73. Dagnelie G, Zorge IS, McDonald TM. Lutein improves visual function in some patients with retinal degeneration: a pilot study via the Internet. *Optometry*. 2000;71:147–64.
74. Rotenstreich Y, Belkin M, Sadetzki S, Chetrit A, Ferman-Attar G, Sher I, et al. Treatment with 9-cis β -carotene-rich powder in patients with retinitis pigmentosa: a randomized crossover trial. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(8):985–92.
75. Rotenstreich Y, Harats D, Shaish A, Pras E, Belkin M. Treatment of a retinal dystrophy, fundus albipunctatus, with oral 9-cis- β -carotene. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(5):616–21.
76. Barañano García A, Torrego Osuna P. Estudio de ayudas prescritas en 1.000 pacientes con Baja Visión. Investigación sobre Baja Visión. 1990. (Fundación visión).
77. Coco Martín MB, Arranz de la Fuente I, Gonzalez García MJ, Cuadrado Asensio S CMR. Primeros resultados de la unidad de baja visión del IOBA. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2001;76:719–22.
78. Fernandez Guardiola A, Sierra Jane I. Análisis de la patología ocular y de la adaptación de ayudas visuales en pacientes afectados de baja visión: revisión de 1.000 casos. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2001;76:527–31.



79. Verde López I, Lema Gesto I. PCA. Rehabilitación visual en pacientes con enfermedades retinianas que cursan con baja visión. *Gac Óptica*. 2008;422:22–7.
80. McNaughton J. Evaluación en baja visión. Masson, editor. Barcelona; 2006. 248 p.
81. Martín R, Torres MT, Vicente MJ. Evaluación de filtros Corning para uso en baja visión. In: *Actas de la V Conferencia Internacional sobre baja visión*. 1996. p. 497–511.
82. Montes-Micó R. Comparación de la sensibilidad al contraste y la visión del color en pacientes implantados con lentes intraoculares con y sin filtro amarillo. *Gac Opt*. 2006;405:10–3.
83. Donabedian A. Explorations in Quality Assessment and Monitoring. Vol 1. In: Ann Arbor M, editor. *The Definition of Quality and Approaches to Its Assessment*. Chicago: Health Administration Press; 1980. p. 163.
84. Altarribas E, Cabrero AI, Casanova N, González M, Gómez C, Guallate A, et al. Guía metodológica para la elaboración de protocolos basados en la evidencia. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; Servicio Aragonés de Salud, editor. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2009.
85. Grupo de trabajo de implicación de pacientes en el desarrollo de GPC. Implicación de Pacientes en el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica: Manual Metodológico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-IACS. Guías de Práctica Clínica en el SNS: IACS N° 2010/01;
86. The AGREE Collaboration. Appraisal of guidelines for research & evaluation (AGREE) instrument. Appraisal of guidelines for research & evaluation (AGREE) instrument. AGREE II Instrument. The Agree Research Trust. 2001.
87. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;15(7):10.
88. Thompson D a., Ali RR, Banin E, Branham KE, Flannery JG, Gamm DM, et al. Advancing Therapeutic Strategies for Inherited Retinal Degeneration: Recommendations From the Monaciano Symposium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2015;56(2):918–31. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/Article.aspx?doi=10.1167/iovs.14-16049>
89. Jouret G, Poirsier C, Spodenkiewicz M, Jaquin C, Gouy E, Arndt C, et al. Genetics of Usher Syndrome: New Insights from a Meta-analysis. *Otol Neurotol*. 2019;40(1):121–9.
90. Chen WJ, Ma L, Li MS, Ma X. Valproic acid's effects on visual acuity in retinitis pigmentosa: A systemic review and meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(1):129–34.
91. Brito-García N, Del Pino-Sedeño T, Trujillo-Martín M, Coco RM, Rodríguez De La Rúa E, Del Cura-González I, et al. Effectiveness and safety of nutritional supplements in the treatment of hereditary retinal dystrophies: A systematic review. *Eye*. 2017;31(2):273–85.
92. Sacchetti M, Mantelli F, Merlo D, Lambiase A. Systematic review of randomized clinical trials on safety and efficacy of pharmacological and nonpharmacological treatments for retinitis pigmentosa. *J Ophthalmol*. 2015;2015:737053.
93. Lee C, Anh Tu H, Wells D HC. Retinal prosthesis system for advanced retinitis pigmentosa: A health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016;16(14):1–63.
94. *Retinal Implants for Patients with Retinal Pathologies : Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines*. Ottawa: CADTH; 2017.
95. Health Policy Advisory Committee on Technology. *Argus II Retinal Prosthesis System*. ASERNIPS; 2016.
96. Frampton GK, Kalita N, Payne L, Colquitt J, Loveman E. Accuracy of fundus autofluorescence imaging for the diagnosis and monitoring of retinal conditions: A systematic review. *Health Technol Assess (Rockv)* [Internet]. 2016;20(31):1–107. Available from: <http://dx.doi.org/10.3310/hta20310>
97. Rizzo S, Belting C, Cinelli L, Allegrini L, Genovesi-Ebert F, Barca F, et al. The Argus II retinal prosthesis: 12-month outcomes from a single-study center. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2014;157(6):1282–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2014.02.039>