



Universidad de Valladolid



MÁSTER EN SUBESPECIALIDADES OFTALMOLÓGICAS:

NEURO-OFTALMOLOGÍA Y REHABILITACIÓN VISUAL

CURSO 2021- 2022

TRABAJO FIN DE MÁSTER

GUÍA DE ACTUALIZACIÓN EN ENFERMEDADES RARAS NEURO-OFTALMOLÓGICAS

Alumna: María Belén Olguín

Tutor: Prof. Dr. J. C. Pastor Jimeno

Con la colaboración del



## Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer el apoyo de mis hermanas al animarme en esta aventura académica. Al Prof. Pastor por estimularme a ir más allá de mis objetivos, generándome un gran desafío con este trabajo y enseñándome sus conocimientos por encima de la neuro-oftalmología.

Quiero agradecer también a las adjuntas: Marta Para, Gloria González, María Calabuig, Hortensia Sánchez y Margarita Rodríguez que me han abierto la puerta de su consulta para brindarse al 100% ayudándome a mejorar mis conocimientos de neuro-oftalmología.

A mis mentores el Dr. Eduardo Gallo y la Dra. Josefina Cena, que me enseñaron a amar la oftalmología desde el comienzo.

Y por último a mis amigas argentinas en Valladolid Florencia y Carla, con ellas todo se hizo mucho más a gusto.

# ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	4
RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1. CONCEPTO DE ENFERMEDAD RARA.....	7
1.2. PROBLEMAS QUE PLANTEAN.....	7
1.3. REGISTROS.....	8
1.4. LA RED EUROPEA DE REFERENCIA DE OFTALMOLOGÍA ( <i>ERN-EYE</i> ) .....	10
2. JUSTIFICACIÓN.....	10
3. HIPÓTESIS.....	11
4. OBJETIVOS.....	11
4.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	11
4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	11
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	12
5.1. ASPECTOS ÉTICOS Y DISEÑO DEL TRABAJO.....	12
5.2. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA.....	12
5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	12
6. RESULTADOS.....	13
6.1. BÚSQUEDA DE NOMENCLATURAS.....	13
6.2. ANÁLISIS BIBLIOMÉTRICO .....	13
6.3. LISTADO DE <i>RD</i> NEURO-OFTALMOLÓGICAS .....	16
6.3.1. HEREDITARIAS.....	16
6.3.2. NO HEREDITARIAS.....	23
6.3.3. NO CLASIFICABLES.....	26
7. DISCUSIÓN.....	28
7.1. LIMITACIONES DEL TRABAJO.....	28
7.2. LIMITACIONES DE LOS SISTEMAS DE CODIFICACIÓN.....	28
7.3. LIMITACIONES DE LOS REGISTROS.....	29
7.4. DIFERENCIAS ENTRE <i>ERN-EYE</i> Y ORPHANET.....	29
8. CONCLUSIÓN.....	30
9. RECOMENDACIONES A FUTURO.....	30
10. BIBLIOGRAFÍA.....	32
11. ANEXOS.....	35
ANEXO 1: TABLA DE CLASIFICACION DE <i>RD</i> NEUROFTALMOLÓGICA.....	35
ANEXO 2: APROBACIÓN INSTITUTO UNIVERSITARIO DE OFTALMOBIOLOGÍA APLICADA.....	36
ANEXO 3 VISTO BUENO DEL TUTOR.....	37

## **ABREVIATURAS**

AFP: alfa-fetoproteína

anti-AQP4: anticuerpo aquaporina 4

CC.AA.: comunidad autónoma

CIE-10 / *ICD-10*: clasificación internacional de enfermedades

CMV: citomegalovirus

CRR: recuperación clínicamente relevante

CRS: estabilización clínicamente relevante

DICE-APER: protocolo dice de atención primaria de enfermedades raras

DOA: atrofia óptica autosómica dominante

*ERN-EYE*: red europea de referencia de oftalmología

FGF: factor de crecimiento de fibroblastos

FGFR2: receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos

*GARD*: Centro de Información sobre Enfermedades Genéticas y Raras

HCUV: Hospital Clínico Universitario de Valladolid

IIER-ISCIH: Instituto de investigación de enfermedades raras del Instituto de Salud Carlos III

IOBA: Instituto de Oftalmobiología Aplicada

LHON: Neuropatía óptica hereditaria de Leber

LPS: músculo elevador del párpado superior

MAP: médico de atención primaria

NMO: neuromielitis óptica

*NORD* 's: organización nacional para enfermedades raras

PSP: parálisis supranuclear progresiva

*RD*: enfermedad rara

ReeR: Registro estatal de enfermedades raras

ROA: Atrofia óptica autosómica recesiva

SEMfYC: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria

S. 3MC: síndrome de Carnevale

SNC: sistema nervioso central

TFG: trabajo fin de grado

## RESUMEN:

**Introducción:** Las enfermedades oculares raras son la principal causa de discapacidad visual y de ceguera en niños y adultos jóvenes en Europa. Muchos pacientes todavía carecen de un diagnóstico correcto y terapias específicas a pesar de los esfuerzos de los investigadores. Uno de los mayores problemas de las enfermedades raras (*RD*), es su desconocimiento por parte de los clínicos (MAP, pediatras y oftalmólogos generales) encargados de atender a estos pacientes en primera instancia, lo que se hace más crítico en las enfermedades neuro-oftalmológicas.

**Objetivo:** Proporcionar información resumida de los cuadros clínicos, más frecuentes, que conforman las denominadas *RD* neuro-oftalmológicas para facilitar su orientación hacia el diagnóstico, así como dar a conocer algunas herramientas importantes como las codificaciones y los registros.

**Materiales y métodos:** Para tener una visión global del problema, se ha realizado una revisión bibliográfica sistemática de los artículos publicados en la base de datos de *PubMed*, *ClinicalTrials*, *ERN-EYE*, *ORPHANET*, *NORD*, *GARD*, *EURORDIS*, a partir del año 2010 al 2022. También se han revisado los datos de las bases del HCUV y del IOBA así como los que figuran en el Registro Nacional del IIER-SCIII.

**Resultados:** Se ha observado una tendencia creciente en la aparición de publicaciones sobre *RD* oculares en los últimos 12 años, cada vez son más los portales virtuales que se dedican a la difusión de las *RD*; pero se ha evidenciado una cantidad significativamente menor de publicaciones acerca de las *RD* neuro-oftalmológicas. Gracias a la colaboración del ISCIII se sabe que actualmente tienen registrados 22.323 pacientes con *RD*, de los cuales 1.042 se encuentran incluidas por el Observatorio Nacional de Enfermedades Raras Oculares (ONERO) y que hasta este momento solo hay 260 pacientes neuro-oftalmológicos incluidos.

**Conclusión:** Se ha demostrado que las *RD* neuro-oftalmológicas están infravaloradas. Los datos del IIER-ISCIII, el HCUV y el IOBA nos han parecido escasos. Creemos que la dificultad se debe a que no se conocen, y a que hay varios sistemas de codificación. Frente a esta limitación se ha desarrollado esta guía para mejorar el conocimiento de las *RD*, su difusión para facilitar que el médico en su consulta pueda sospecharlas, diagnosticarlas intentando acortar el tiempo que existe actualmente hasta alcanzar un diagnóstico, ya que parece una de las prioridades.

## ABSTRACT

**Introduction:** Rare eye diseases are the leading cause of visual impairment and blindness in children and young adults in Europe. Despite the efforts of researchers, many patients still lack to a correct diagnosis and specific therapies. One of the biggest problems of rare diseases (RD) is the unknowledge from part of clinicians (MAP, pediatricians and ophthalmologists) in charge of caring for these patients at first instance, which becomes more critical in neuro-ophthalmological diseases.

**Objective:** Provide summary information on the most frequent pathology that make up the neuro-ophthalmological RD to facilitate their orientation towards diagnosis, as well as to publicize some important concepts such as coding and registries.

**Materials and methods:** To have a global vision of the problem, it was applied a systematic bibliography review of the articles published in the database of PubMed, ClinicalTrials, ERN-EYE, ORPHANET, NORD, GARD, EURORDIS, from 2010 to 2022. The data from the HCUV and IOBA databases as well as those contained in the National Registry of the IIER-ISCI III were revised as well.

**Results:** In the last 12 years, a growing trend has been observed of publications in ocular RD, more and more virtual portals are dedicated to contribute with RD information; but the number of publications on neuro-ophthalmological DR is significantly smaller. Currently 22,323 patients with RD are registered, 1,042 of them, are included by the National Observatory of Rare Ocular Diseases (ONERO), until now there are only 260 neuro-ophthalmological patients included, this information was gathered with the collaboration of ISCI III.

**Conclusion:** Unfortunately, Neuro-ophthalmological RDs are being undervalued. Data from IIER-ISCI III, HCUV and IOBA seems to be sparse data. We believe that the difficulty is because they aren't known, and there're several coding systems. This guide has been developed to improve the knowledge of RD, its dissemination will facilitate the doctor in the medical consult to take them into account, diagnose them and therefore reduce the time to reach a diagnosis, since it is one of highest priorities.

*Key words: rare neuro-ophthalmology disease, clinical registries in neuro-ophthalmology, hereditary neuro-ophthalmological disease, rare ocular movement disorder.*

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Concepto de enfermedad rara

Se define a las enfermedades raras (*rare disease, RD*) a un conjunto de enfermedades crónicas, cuyas cifras de prevalencia se encuentran por debajo de 5 casos por cada 10.000 personas según la definición de la Unión Europea (1), tal como se plasma en el reglamento europeo sobre medicamentos huérfanos [Reglamento (CE) 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999] (2), y que tienen una especial relevancia en la infancia ya que, 1 de cada 2 pacientes diagnosticados con una *RD* es un niño. (3)

Esta definición es levemente diferente en los Estados Unidos, donde la Ley de Enfermedades Raras de 2002 reconoce como tal a como cualquier enfermedad o afección que afecte a menos de 200.000 personas, o lo que es lo mismo, aproximadamente 1 de cada 1.500 personas. Estas enfermedades generan una elevada morbilidad, y una mortalidad precoz en todo el mundo. (4)

Además, su baja prevalencia ha condicionado hasta hace poco, que la investigación alrededor de ellas sea escasa y los tratamientos, en la mayoría de los casos, inexistentes. Se entiende, por tanto, que los pacientes que las sufren tienen necesidades especiales todavía no cubiertas. Este grupo heterogéneo de condiciones incluye más de 900 patologías que afectan a los ojos. (5,6)

La importancia de las *RD* neuro-oftalmológicas radica en que se trata de enfermedades que afectan la vía óptica, es decir, de todo lo que se encarga de transmitir la señal luminosa desde la retina hasta el cerebro y aquí se incluyen también las que afectan las funciones neurológicas relacionadas con el sistema visual: defectos en la motilidad ocular, de los pares craneales y de las estructuras supranucleares que coordinan los movimientos oculares.

### 1.2. Problemas que plantean

Como ya se ha comentado, las *RD* oculares son la principal causa de discapacidad visual y de ceguera en niños y adultos jóvenes en Europa. Además, el tiempo promedio que tardan los pacientes en recibir un diagnóstico preciso es de unos 8 años, y otros estudios apuntan a que la media de especialistas por los que pasan los pacientes antes de ser diagnosticados es de 7.3 (7). Finalmente, y como ya se ha comentado, el 95% de las *RD* carecen de tratamiento. (3)

Los médicos de atención primaria (*MAP*), y los pediatras como primera línea de atención a los pacientes, tienen en sus manos la toma de decisiones. Sin embargo, se asume que, en el contexto de trabajo de los *MAP* y los pediatras de área, y en relación con las *RD* sus conocimientos son escasos, la coordinación con otros niveles asistenciales es insuficiente, no se transmite la poca o mucha información disponible y no se puede dedicar el tiempo adecuado a pensar en el complejo diagnóstico que suelen requerir estos pacientes. (8)

Pero hay más problemas. En el estudio realizado por Mazzucato *et al.*, en 2018, describe que los pacientes con *RD* que experimentaron la transición de la edad pediátrica a la edad adulta en el período del estudio han aumentado 3 veces desde 2006 a 2016 porque su supervivencia es ahora mayor. La mayoría de estos pacientes estaban afectados por anomalías congénitas (32,0%), por enfermedades hematológicas (15,9%), trastornos oculares (12,1%) y neoplasias (7,9%). Y se pudo saber que representan el 9,2% de los pacientes adultos inscritos en el Registro de *RD* en la región del Veneto a 31 de diciembre de 2016. Estos datos pueden considerarse como valores mínimos para estimar el tamaño creciente de esta población, que presenta necesidades de transición de la edad infanto-juvenil a la del adulto muy específicas. Estas cifras son valiosas para médicos, pacientes y políticos encargados de planificar la salud puesto que se requieren intervenciones en salud pública para promover vías que permitan una adecuada transición en la atención sanitaria de pacientes pediátricos a adultos en el marco de las *RD*. (9)

### 1.3. Registros

Debido al gran número de *RD* y a los pocos pacientes que sufren los diferentes tipos de enfermedades, los registros son consideradas un elemento clave para mejorar el conocimiento tanto de especialistas como de los pacientes, y suponen el mejor medio para ofrecer a los pacientes la participación en ensayos clínicos que permitan el avance de los nuevos tratamientos y para completar muchos de los datos que permitan entender mejor las evoluciones naturales de las enfermedades.

Las bases de datos están incluidas dentro de los registros clínicos, han existido en el campo de la oftalmología durante décadas, y han sido útiles para estudiar las características epidemiológicas de *RD* oculares. El Comité Nacional de Estadísticas Vitales y de Salud de los Estados Unidos define un registro como "un sistema organizado para la recopilación, almacenamiento, análisis y difusión de información sobre personas que tienen una enfermedad en particular, una condición que predispone a la ocurrencia de un evento relacionado con la salud, o exposición previa a sustancias (o circunstancias) que se sabe o se sospecha que causan efectos adversos para la salud". (10) En los últimos años, los registros han sido reconocidos cada vez más como una herramienta valiosa para mejorar el valor de la atención médica mediante el análisis de sus datos, permitiendo la elaboración de indicadores de salud que pueden ayudar a la clínica, docencia, investigación, gestión (de lista de espera, de adecuación de recursos humanos y materiales), para elaborar presupuestos y para la planificación de los servicios sanitarios, así como establecer planes de mejora.

Un tipo de registro es el registro de pacientes que consta de dos pilares básicos. Por un lado, ofrece a los propios enfermos o tutores (en caso de niños y personas incapacitadas), la



oportunidad de optar por una declaración voluntaria e inscribirse en el mismo. Esta opción, dará acceso a información específica de su enfermedad, así como a participar on-line en estudios sobre: uso de medicamentos, calidad de vida, uso de recursos sanitarios y donación de muestras a los biobancos tal y como ocurre con el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), del Instituto de Salud Carlos III (IIER-ISCIIII) de Madrid, entre otros (11). Existe un proyecto desarrollado entre el IIER y la Sociedad Española de Medicina de familia y Comunitaria (SEMfyc) denominado protocolo DICE (por sus objetivos diagnóstico, información, coordinación y epidemiología) de atención primaria de enfermedades raras (DICE-APER), que permite consultar la lista de *RD* incluidas con su enlace correspondiente <https://dice-aper.semfyc.es/>.

En segundo lugar, ofrece a los investigadores y profesionales sanitarios un lugar desde donde gestionar las *RD* objeto de su interés. Esta gestión se realiza en colaboración con el IIER-ISCIIII y cuenta con las debidas garantías de confidencialidad y seguridad. (11)

El 24 de diciembre de 2015 se publicó en el BOE el Real Decreto 1091/2015, por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras (ReeR), que depende de la Dirección General de Salud Pública, del Ministerio de Sanidad y está formado por los registros autonómicos, encargados de transmitir los datos al ReeR. Este registro es poblacional y se han obtenido 30.378 casos (vivos y fallecidos) captados hasta 2018, que corresponden a 12 CC.AA. declarantes con el fin de obtener datos nacionales de las enfermedades raras. La comunicación de las enfermedades al ReeR ha sido heterogénea. Considerando los casos captados hasta 2018, 8 CC.AA. han declarado las 22 enfermedades acordadas y 4 CC.AA. han enviado 9, 15, 20 y 21 enfermedades, respectivamente. Por tanto, este primer informe epidemiológico ReeR representa un importante avance en el conocimiento de la situación epidemiológica de las enfermedades raras en España, aportando por primera vez datos conjuntos del 70 % de las CC.AA. (12)

Cabe mencionar que, existe un sistema de información de ámbito europeo, sobre un conjunto de enfermedades raras y medicamentos huérfanos denominada Orphanet, que tiene como objetivo aumentar el conocimiento sobre las *RD* para mejorar el diagnóstico, la atención y el tratamiento de las personas con *RD*. La mayoría de ellas son enfermedades genéticas, pero se encuentran *RD* que no lo son, tales como el cáncer y las enfermedades infecciosas. (1) Su equivalente norteamericano es *GARD* (*Genetic and Rare Diseases Information Center*). Esta base de datos proporciona información médica, seleccionada manualmente y revisada por expertos, específica para las *RD*. Orphanet cataloga las *RD* de la siguiente manera: enfermedades, síndromes, anomalías morfológicas y biológicas, así como situaciones clínicas particulares consideradas como raras en Europa. Este catálogo, es esencial para la mejora de

la visibilidad de las *RD* en los sistemas de información sanitaria y para la investigación. Cada enfermedad tiene atribuido un identificador único y estable, el código ORPHA. (13) Gracias a esto proporciona una representación jerárquica clasificada por dominio médico, anotado con clasificaciones médicas, edad de inicio, herencia, genes implicados y un directorio de recursos de salud e investigación. (14)

Actualmente las *RD* comienzan a dimensionarse como un problema de salud emergente y requieren una estimación basada en evidencias de la prevalencia global para informar las políticas públicas necesarias, por lo que se han utilizado los datos epidemiológicos disponibles públicamente en la base de datos de Orphanet. Desgraciadamente solo contamos con ellos para calcular dicha estimación de prevalencia. Orphanet contiene información sobre 6.172 *RD*; el 71,9% de las cuales son genéticas y el 69,9% de inicio exclusivamente pediátrico. Con esa información arroja una estimación de la prevalencia de las *RD* en la población de 3,5 a 5,9 %, lo que equivale a una población de 263 a 446 millones de personas afectadas en todo el mundo. La futura investigación de registros y la implementación de la codificación de *RD* en los sistemas de salud refinarán aún más estas estimaciones. (7)

#### 1.4. La Red Europea de Referencia de oftalmología (*ERN-EYE*)

Recientemente se ha conseguido que el Hospital Clínico Universitario de Valladolid junto con el IOBA, sean miembros de pleno derecho de la Red Europea de Referencia en Oftalmología *ERN-EYE*. Éstas son redes virtuales que reúnen a proveedores de asistencia sanitaria de toda Europa para hacer frente a esas dolencias complejas o raras que requieren un tratamiento altamente especializado y una gran concentración de conocimientos y de recursos. El impacto de estas enfermedades, para quienes las padecen y para sus familias es considerable, y es frecuente que haya pacientes sin diagnosticar, debido a la falta de conocimientos científicos y médicos o a la dificultad para acceder a ellos. Cabe destacar que dentro de la *ERN-EYE* existen varios grupos de trabajo y uno de ellos es específico de enfermedades raras neuro-oftalmológicas (*working group 2, WG2*).

## 2. JUSTIFICACIÓN

Al observar el listado de las *RD* neuro-oftalmológicas creado por la *ERN-EYE* resulta llamativo las patologías incluidas y más aún el sistema de codificación que exponían. Además, se ha evidenciado que hay muy pocos diagnósticos de *RD* neuro-oftalmológicas comparadas con las de afectación retiniana. Las razones pueden ser varias, pero la falta de conocimiento parece ser un problema fundamental y en el caso de la formación de los oftalmólogos, la mayoría de los programas de residentes no abordan estos temas. Este problema fue puesto en evidencia por el IOBA hace unos años con una enfermedad como la "aniridia" cuyo nombre debería ser

evocador para el personal sanitario. Sin embargo, las encuestas realizadas constataron un gran desconocimiento sobre ella por parte de oftalmólogos, ópticos/optometristas y neonatólogos (Raquel Gómez Zapata, TFG: Estudio para la mejora de la visibilidad de las enfermedades raras entre el personal sanitario. Ensayo piloto con la Asociación Española de Aniridia, 2018, Universidad de Valladolid). Además, la *ERN-EYE* intenta promover este tipo de guías y en la última reunión del *Board* (Amsterdam 15 abril 2022), se resaltó la necesidad de establecer una con las enfermedades neuro-oftalmológicas, que en estos momentos no existe.

### **3. HIPÓTESIS**

Como ya se ha mencionado, uno de los mayores problemas de las *RD*, es su desconocimiento por parte de los clínicos (MAP, pediatras y oftalmólogos generales) encargados de atender a estos pacientes en primera instancia y orientar su posterior diagnóstico. La hipótesis de este trabajo es que al divulgar la existencia de *RD* neuro-oftalmológicas en forma de guía de consulta rápida, mejorará el acceso a la información de los clínicos, y por lo tanto las posibilidades de diagnóstico para los pacientes y finalmente se incrementará el número de pacientes correctamente ubicados en los registros, lo que permitirá su participación en nuevos ensayos clínicos.

### **4. OBJETIVOS**

#### 4.1. Objetivo principal:

Proporcionar la información clínica resumida de los diferentes cuadros clínicos, al menos de los más frecuentes, que conforman las denominadas *RD* neuro-oftalmológicas para facilitar su orientación hacia el diagnóstico.

#### 4.2. Objetivos secundarios:

1. Difundir entre los clínicos encargados de atender a estos pacientes los siguientes conceptos: enfermedad rara, registros, y codificación.
2. Diferenciar las enfermedades neuro-oftalmológicas de base hereditarias de las que no lo son.
3. Proponer una clasificación que facilite la localización de las enfermedades a partir de la estructura inicialmente afectada.
4. Facilitar el conocimiento de que existen códigos para cada una de ellas tanto de ORPHANET como CIE-10 explicando dónde se busca y cómo se realiza.
5. Divulgar la existencia de los registros estimulando a los profesionales a que incrementen la información que contienen y animen a los pacientes a participar en ellos.

6. Contribuir a la integración del IOBA y el HCUV en la *ERN-EYE* facilitando información sobre las enfermedades neuro-oftalmológicas.

Como consecuencia de todos estos objetivos se pretende como objetivo final:

Ampliar el número de pacientes correctamente codificados. Contribuir a reducir el tiempo de diagnóstico de estos pacientes aumentando la información de los clínicos que los atienden en primera instancia y estimular a los clínicos a demandar el genotipado de sus pacientes. Y finalmente, promover a nivel local el conocimiento sobre la existencia del ISCIII-IIER.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

### 5.1. Aspectos éticos y diseño del trabajo

El trabajo ha sido aprobado por la Comisión de Investigación del IOBA (Código IOBA-2022-14).

Se ha realizado una revisión bibliográfica sistemática de los artículos publicados en la base de datos de *PubMed*, *ClinicalTrials*, *ERN-EYE*, *ORPHANET*, *NORD*, *GARD*, *EURORDIS*.

Se ha identificado de cada *RD* neuro-oftalmológica establecida por la *ERN-EYE* su código ORPHA y su código CIE-10. Además, se ha indicado la prevalencia de la misma y un resumen de las manifestaciones clínicas acompañado de un enlace web para ampliar la información.

Se cuantificaron los datos de *RD* neuro-oftalmológicas enviados a la *ERN-EYE* en 2021 del IOBA y HCUV, así como también los existentes en el ISCIII-IIER.

### 5.2. Metodología de búsqueda

Las palabras de búsqueda (*key words*) han sido: *rare neuro-ophthalmology disease*, *mitochondrial optic neuropathy*, *clinical registries in neuro-ophthalmology*, *hereditary neuro-ophthalmological disease*, *rare ocular movement disorder*.

Se utilizó el booleano *AND* para restringir la búsqueda de artículos. Las búsquedas se realizaron en el idioma inglés.

### 5.3. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron artículos que cumplieron con los siguientes criterios:

- a. Tipos de artículos: estudios clínicos de intervención y observacionales (incluyendo cohortes, casos y controles, series y reportes de casos) y revisiones sistemáticas.
- b. Tiempo: se incluyeron artículos publicados a partir del año 2010 al 2022.
- c. Idiomas: se incluyeron solamente los estudios publicados en inglés.

Se han seleccionado los artículos más relevantes para diferenciar las enfermedades de base hereditaria de las que no lo son o no se conoce aún su origen.

Se excluyeron artículos sin información relevante para el propósito de este estudio, descartando artículos que aparecían en la búsqueda sobre *RD* sin tener relación con la patología neuro-oftalmológica.

## 6. RESULTADOS

### 6.1. Búsqueda de nomenclaturas

En la nomenclatura Orphanet cada entidad clínica se define por: un ORPHAcodex, un identificador numérico único y atribuido aleatoriamente por la base de datos en el momento de la creación de la entidad.

La clasificación de Orphanet se organiza de acuerdo con tres niveles jerárquicos: grupo de trastornos, trastorno, y subtipo de un trastorno, con subdivisiones internas que generan una entrada múltiple por varias vías, que determinan el nivel de precisión de cada diagnóstico incluido en la nomenclatura. Este nivel de clasificación se indica en la página web de Orphanet respectiva de cada entidad clínica. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=ES](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES)

La herramienta que se ha utilizado para obtener los códigos CIE 10 es el navegador *ICD-10-CM* del Centro Nacional de Estadísticas de Salud de Estados Unidos. Esta aplicación de consulta fácil permite a los usuarios buscar códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª Revisión, Modificación clínica (*ICD-10-CM*) y proporciona la información necesaria para comprender el uso de los códigos *ICD-10-CM*. <https://icd10cmtool.cdc.gov/>

El servidor de terminologías de España es: [https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index\\_10\\_mc.html](https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html), en él se encuentra la modificación clínica CIE-10-ES. Con respecto a esta modificación se ha visto que es menos estable, tiene más dígitos por lo que le permite ser más específica.

Cabe mencionar que existe una terminología clínica llamada *SNOMED CT (Systematized Nomenclature of Medicine – Clinical Terms)* que es multilingüe y codificada y que se considera la de mayor amplitud, precisión e importancia de las desarrolladas en el mundo. *SNOMED CT* es, también, un producto terminológico que puede usarse para codificar, recuperar, comunicar y analizar datos clínicos permitiendo a los profesionales de la salud representar la información de forma adecuada, precisa e inequívoca. La terminología se constituye, de forma básica, por conceptos, descripciones y relaciones. Estos elementos tienen como fin representar con precisión información y conocimiento clínico en el ámbito de la asistencia sanitaria.

<https://snomed-ct.sanidad.gob.es/snomed-ct/solicitudLicencia.do>

### 6.2. El análisis bibliométrico

Se ha observado una tendencia creciente en la aparición de publicaciones sobre *RD* oculares en los últimos 12 años (*Figura 1*), cada vez son más los portales virtuales que se dedican a la difusión de las *RD*; pero se ha evidenciado una cantidad significativamente menor de publicaciones acerca de las *RD* de causa neuro-oftalmológicas (*Figura 2*). Además, con

respecto al uso de los registros de pacientes con *RD* también se ha observado un incremento en las publicaciones en *PubMed* en los últimos 5 años (*Figura 3-4*), aunque se mueven en números muy bajos si se comparan con las publicaciones sobre *RD*.

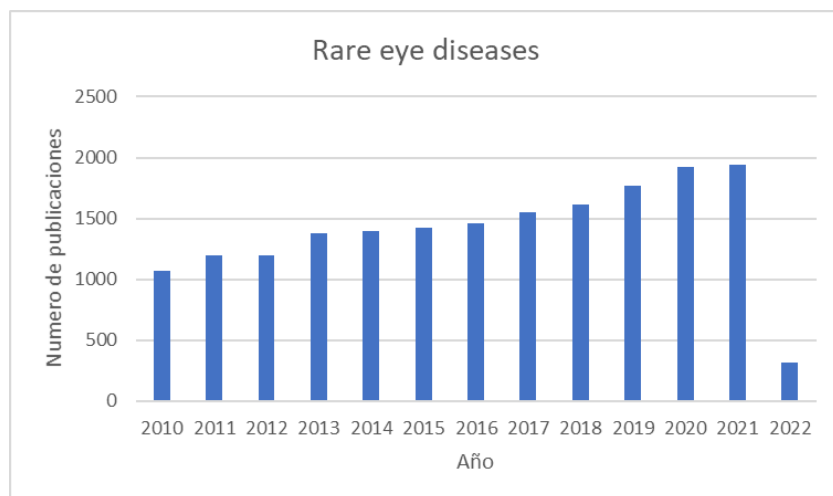


Figura 1 Descripción del nº. de publicaciones sobre *RD* en el periodo: 2010-2022 en *PubMed*

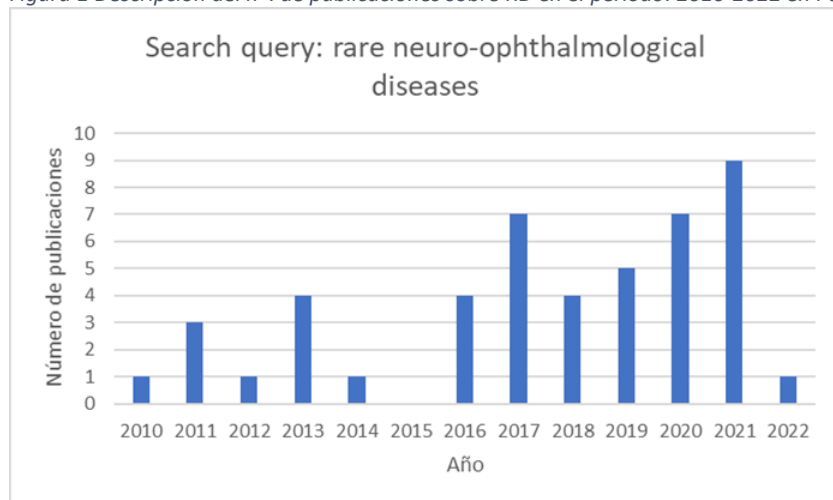


Figura 2 nº de publicaciones sobre *RD* neuro-oftalmológicas en el periodo 2010-2022 en *PubMed*

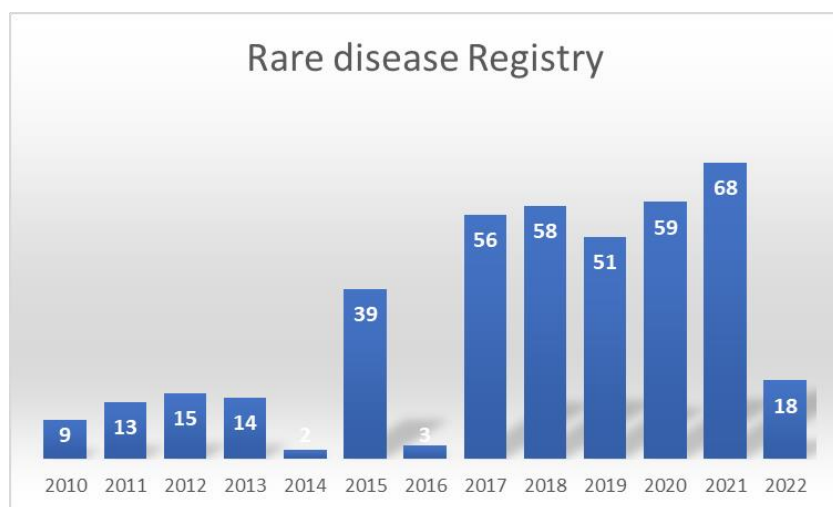


Figura 1 n.º de publicaciones sobre Registros de *RD* en el período 2010-2022 en *PubMed*

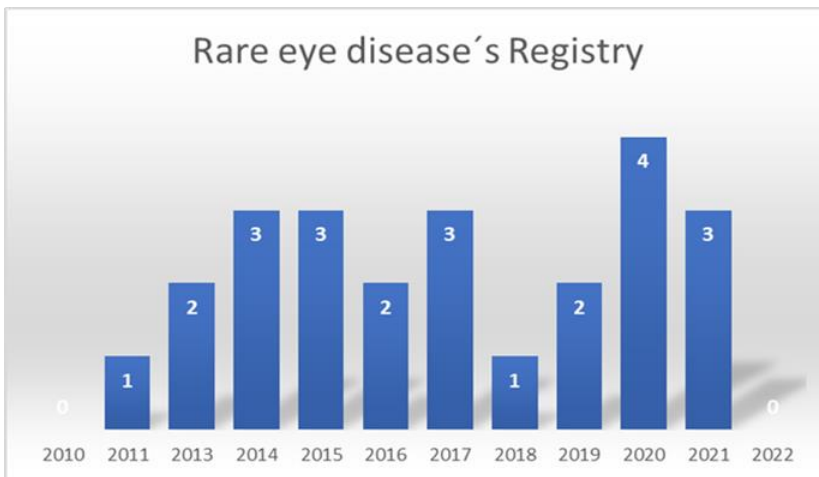


Gráfico 2 n.º de publicaciones sobre Registros de RD oculares en el período 2010-2022 en PubMed

Gracias a la colaboración del ISCIII se sabe que actualmente tienen registrados 22.323 pacientes con *RD*, de los cuales 1.042 se encuentran incluidas por el Observatorio Nacional de Enfermedades Raras Oculares (ONERO) y que hasta este momento solo hay 260 pacientes neuro-oftalmológicos incluidos (*Figura 5*). Pero se ha encontrado la dificultad de que hay pacientes con diagnóstico de patologías sindrómicas y de afección sistémica, de los que no se han obtenido datos de la afectación ocular asociada o más aún su diagnóstico genético. Además, se ha observado que alguno de los códigos ORPHA utilizados por la *ERN-EYE* no coinciden con la última versión actualizada de los códigos de Orphanet.

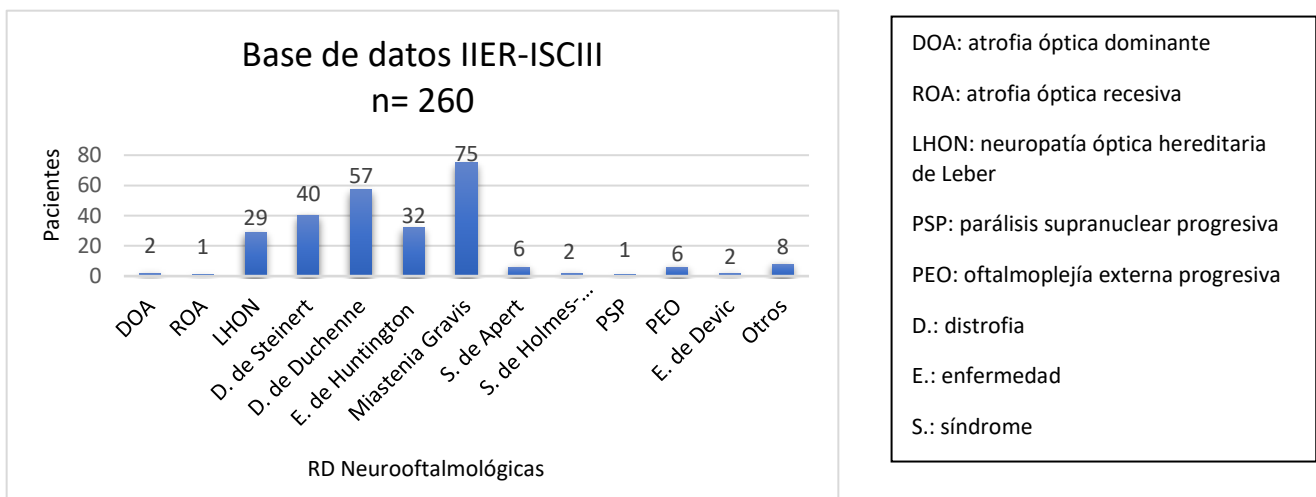


Figura 3 n.º de pacientes con patologías neuro-oftalmológicas del ISCIII

Al analizar la información correspondiente a los pacientes que fueron identificados en el IOBA, se han obtenido 16 pacientes en un periodo de 4 años (*Figura 6*), y en el HCUV solo 2 pacientes con *RD* neuro-oftalmológica de 77 pacientes con *RD* ocular en 31 años, lo que demuestra una escasez de pacientes con *RD* incluidos. (*Figura 7*)

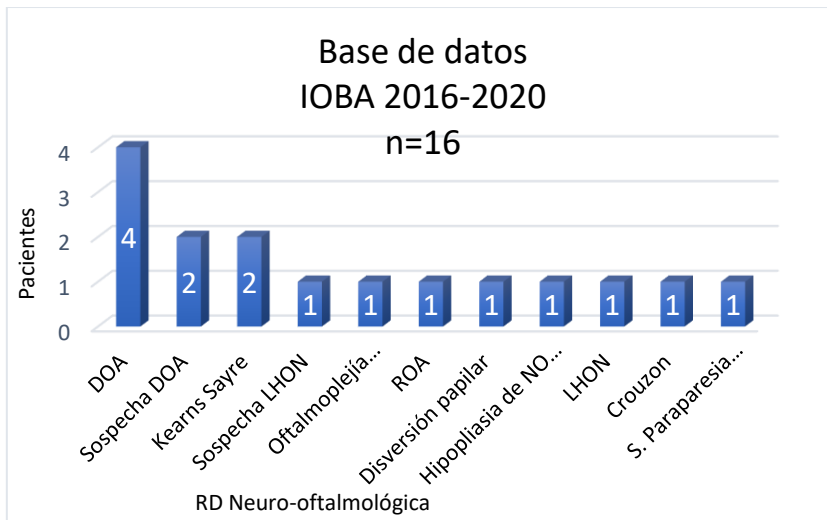


Figura 6: n.º de pacientes con patologías neuro-oftalmológicas del IOBA

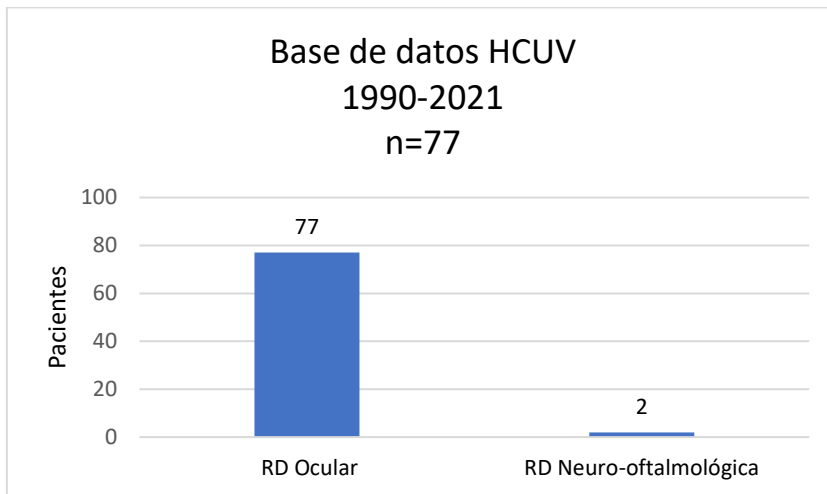


Figura 7 n.º de pacientes del HCUV con RD ocular

### 6.3. RD neuro-oftalmológicas según la *ERN-EYE*

Se ha diferenciado a las RD neuro-oftalmológicas que establece la *ERN-EYE* (8) en: hereditarias, no hereditarias y no clasificables.

#### 6.3.1. HEREDITARIAS

##### 1) Neuropatía óptica hereditaria

ORPHA 98671

Dentro de ella se engloban a las siguientes RD:

##### ➤ Neuropatía óptica hereditaria sindrómica

ORPHA 441434. CIE: no tiene, es un término genérico al que pertenecen un grupo de entidades.

Presentan pérdida visual central, bilateral y simétrica. En muchos de estos trastornos se ve afectado el haz de fibras nerviosas papilomacular, con escotomas centrales o centrocecales resultantes. La clasificación habitual de las neuropatías ópticas hereditarias se hace por el



patrón de transmisión, los más comunes incluyen el autosómico dominante, el autosómico recesivo y el mitocondrial. (16)

<https://rdcu.be/cHTZ0>

➤ Enfermedad mitocondrial con compromiso ocular

ORPHA 68380. CIE: no tiene, es un término genérico al que pertenecen un grupo de entidades.

Las principales enfermedades mitocondriales con afectación ocular son: neuropatía óptica hereditaria de Leber y atrofia óptica autosómica dominante. Dentro de este grupo se ha incluido también las atrofias ópticas en el síndrome MELAS, en el síndrome de Kearns-Sayre, en el síndrome de Pearson, la hipoplasia pontocerebelosa, el síndrome de Mohr-Tranebjaerg, el síndrome de Wolfram y el síndrome de Leigh. (17)

<https://doi.org/10.1093/hmg/ddx182>

➤ Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON)

ORPHA 104. CIE-10: H47.2

Prevalencia: 1-9 / 100 000

Es la neuropatía óptica más común causada por una mutación primaria en el mtDNA. El noventa por ciento de los casos de *LHON* se deben a una de las tres mutaciones puntuales: 3460, 11778 y 14484. La mutación más común es 11778. Afecta predominantemente a varones. El inicio de los síntomas ocurre en la segunda y tercera década de la vida y se presenta como una pérdida visual central subaguda, indolora, en un ojo. Típicamente, semanas o meses después, se ve afectado el segundo ojo, aunque en un 25% la afectación es simultánea. La mayoría de las personas progresan a una agudeza visual de 20/200 o peor. Debido a la afectación preferencial del haz papilomacular, la repercusión más precoz del campo visual es un escotoma cecocentral que puede agrandarse. (18,19)

La idebenona (Raxone®) es el único tratamiento aprobado en la UE para adultos y adolescentes con *LHON*, siempre que la enfermedad este confirmada genéticamente y la duración de la misma sea de menos de 12 meses desde el inicio de la pérdida de la visión en el ojo más recientemente afectado.

Según Catarino *et al.* en el análisis multicéntrico, retrospectivo, en 111 pacientes con *LHON* tratados con idebenona (900 mg/día) la eficacia se evaluó como la proporción de pacientes con una recuperación clínicamente relevante (CRR) o una estabilización clínicamente relevante (CRS) de la agudeza visual. En el caso de CRR, también se evaluaron el tiempo y la magnitud de la recuperación a lo largo del tiempo. La duración media del tratamiento fue de 25,6 meses. Se observó una mejoría del CRR en el 46% de los pacientes. El análisis del efecto del tratamiento mostró que la proporción de pacientes con recuperación y la magnitud de la

recuperación aumentaron con la duración del tratamiento. La ganancia promedio en la agudeza visual mejor corregida para los respondedores fue de 0,72 *logMAR*. Además, el 50% de los pacientes que tenían una agudeza visual inferior a 1,0 *logMAR* en al menos un ojo al inicio del tratamiento mantuvieron su visión. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento con idebenona debe iniciarse temprano y mantenerse durante más de 24 meses para maximizar su eficacia. (20)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33652663/>

➤ Atrofia óptica autosómica dominante (DOA)

ORPHA 98672. CIE-10: H47.2

Prevalencia: 1-9 / 100 000

Presenta una pérdida visual insidiosa, que suele comenzar durante la primera década de la vida. Esta mitocondriopatía es generada por la mutación de dos genes el OPA1 gen (75% de los pacientes DOA) y en el OPA3 gen (1% de los pacientes). La enfermedad afecta principalmente a las células ganglionares de la retina (*retinal ganglionares cells, RGC*), por lo cual el fondo de ojo revela palidez o atrofia aislada de la papila. Suelen sufrir una pérdida visual moderada, asociada con déficits del campo visual central o paracentral y defectos de la visión del color. (19,21)

Hasta ahora no se ha informado ningún enfoque de terapia génica para el tratamiento de la DOA. En los últimos años se ha generado un modelo de ratón DOA portador de la mutación OPA1 más frecuente que reproduce fielmente la DOA. Sobre la base de este modelo, se ha evaluado la eficacia de la terapia génica que implica la transfección con virus adeno-asociados que portan el ADNc de OPA1 de tipo humano bajo el control del promotor de citomegalovirus (CMV). Los resultados muestran que la expresión de OPA1 inducida por CMV previene la pérdida de *RGC* en ratones tratados con OPA1. (22)

<https://rdcu.be/cHTIQ>

➤ Atrofia óptica autosómica recesiva aislada

ORPHA 98676. CIE-10: H47.2

Prevalencia: <1 / 1 000 000

Es una afección congénita grave de aparición a temprana edad. La atrofia óptica con alteración del haz papilomacular da como resultado la alteración del área central del campo visual antes de los 3 años. La discapacidad visual es grave con alteración profunda de la agudeza visual: suele presentar nistagmo, así como una discromatopsia grave cercana a la acromatopsia. (23)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17249550/>

➤ Síndrome de Leight

ORPHA 506. CIE-10: G31.8

Prevalencia: 1-9 / 100 000

Es una encefalopatía progresiva, cuya presentación clínica ocurre en edad pediátrica. Los primeros signos suelen ser vómitos, diarrea y dificultad para tragar, lo que interrumpe la alimentación. Estos problemas a menudo resultan en una incapacidad para crecer y aumentar de peso al ritmo esperado. Las manifestaciones neurológicas, incluyen retraso del desarrollo, hipotonía, ataxia, distonía y anomalías oftalmológicas (incluidos nistagmo y pérdida de la visión). (24)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25978847/>

## 2) Hipoplasia de nervio óptico

ORPHA 137905. CIE-10: Q07.8

Prevalencia: desconocida

Es una anomalía congénita del disco óptico, que suele ser pequeño, a menudo pálido, acompañado del signo de doble anillo peripapilar, con adelgazamiento de la capa de fibras del nervio óptico y tortuosidad vascular. Puede estar asociada con endocrinopatías, anomalías del sistema nervioso central (SNC), errores de refracción significativos y retraso en el desarrollo. La agudeza visual oscila entre 20/20 hasta no percepción de luz en el ojo afectado. (25)

<https://www.dovepress.com/optic-nerve-hypoplasia-a-retrospective-analysis-of-clinical-presentati-peer-reviewed-fulltext-article->

[OPTH#:~:text=https%3A//doi.org/10.2147/OPTH.S225731](https://doi.org/10.2147/OPTH.S225731)

## 3) Craneostenosis asociada con estrabismo

ORPHA:98684

### ➤ Braquicefalia aislada

ORPHA:35099. CIE: no tiene

### ➤ Enfermedad de Crouzón

ORPHA:207. CIE-10: Q75.1

Prevalencia: 1-9 / 1 000 000

Genera un estrabismo divergente con un patrón en V con exoftalmia asimétrica, más prominente en el nivel frontal que en el maxilar. El resultado es una deformación del cono musculofascial por fuera, con exciclorotación del globo ocular. Suelen encontrarse otras complicaciones oftalmológicas: proptosis, subluxación del globo ocular, queratitis y/o papiledema.

Las intervenciones quirúrgicas están dirigidas a prevenir complicaciones cerebrales, oftalmológicas o respiratorias y corregir la dismorfia craneofacial. El abordaje quirúrgico

craneofacial adoptado debe tener en cuenta tanto la sinostosis craneal como la facial y debe adaptarse a cada paciente. (26)

➤ Escafocefalia aislada

ORPHA:35093. CIE-10: Q75.0

Se manifiesta con cabeza estrecha y excesivamente larga. Es una fuente importante de trastornos de la atención visual por la alta tasa de refijaciones anormales, y la principal complicación oftalmológica es el edema de papila o la atrofia de papila secundaria a la elevación de la presión intracraneal. Predomina en varones. Puede asociar abombamiento frontal y occipital incrementando la alteración de la forma craneal. (27)

<https://fapap.es/articulo/276/lactante-con-deformacion-craneal>

➤ Plagiocefalia aislada

ORPHA:35098. CIE-10: no tiene

Esta malformación craneal incluye: hipofunción del músculo oblicuo superior, hiperfunción del músculo oblicuo inferior e hiperfunción del músculo recto inferior contralateral. La disfunción del músculo oblicuo induce torticolis.

➤ Síndrome de Apert

ORPHA:87. CIE-10: Q87.0

Prevalencia: 1-9 / 100 000

La tasa de complicaciones oftalmológicas es alta: provocando en un 14% ambliopía, 60% estrabismo, 13% queratitis por exposición y cicatrización corneal, 8% atrofia óptica. El hipertelorismo explica la alta tasa de exotropía. Las manifestaciones clínicas diagnosticas al nacer incluyen: craneosinostosis de varias suturas con retrusión del tercio medio facial, sindactilia de manos y en algunos casos en pies, y obstrucción de la vía aérea.(28)

Esta afección está estrechamente relacionada con la mutación del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2). En los últimos años, la investigación ha avanzado mucho en la terapia génica de los síndromes de craneosinostosis y varios estudios han investigado su influencia en la prevención/disminución de las complicaciones del síndrome de Apert. De acuerdo con los hallazgos de los estudios revisados, la terapia génica con FGF en el síndrome de Apert ha sido importante en la regulación de la fusión y permeabilidad de las suturas, a través de alteraciones en la proliferación celular. (29) Un resultado superior podría lograrse mediante terapias biológicas dirigidas a la señalización de FGF/FGFR. (29)

➤ Síndrome de Pfeiffer

ORPHA:710. CIE-10: Q87.0

Prevalencia: desconocida

Se asocia craneosinostosis con dedos gordos de los pies y pulgares anchos y desviados, y sindactilia parcial en manos y pies. Presenta una alta tasa de complicaciones oculares: trastornos oculomotores, proptosis o errores refractivos. La ambliopía y la queratitis por exposición son complicaciones secundarias relativamente frecuentes.

Se puede diagnosticar prenatalmente mediante ecografía que muestra craneosinostosis, hipertelorismo con proptosis y pulgar ancho. (30)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16740155/>

➤ Trigonocefalia aislada

ORPHA:3366. CIE-10: Q75.0

Prevalencia: desconocida

Es menos probable que cause un trastorno oculomotor debido a la naturaleza simétrica de la deformidad, pero el hipertelorismo y el epicanto a menudo dan la impresión de un estrabismo convergente.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31866515/>

4) Ptosis congénita

ORPHA:91411. CIE-10: Q10.0

Prevalencia desconocida

La ptosis congénita aislada es unilateral en el 75% de los casos. Se han descrito dos patrones de herencia en casos familiares: autosómico dominante y ligado al X.

Se debe valorar la urgencia de la intervención quirúrgica, en función de las posibles secuelas. Ante el riesgo de ambliopía, conviene realizar la corrección quirúrgica lo antes posible. Si este riesgo no existe, se recomienda intervenir alrededor de los 5 años, la cirugía puede ser un tratamiento efectivo para la ptosis, ayudando a mejorar la visión, así como la apariencia estética. (31)

[https://www.orpha.net/consor/cgi-](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=12141&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=ptosis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo de enfermedades=Ptois-congenita&title=Ptois congénita&search=Disease_Search_Simple)

[bin/Disease\\_Search.php?lng=ES&data\\_id=12141&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=ptosis&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo de enfermedades=Ptois-congenita&title=Ptois congénita&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=12141&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=ptosis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo de enfermedades=Ptois-congenita&title=Ptois congénita&search=Disease_Search_Simple)

➤ Síndrome de Carnevale / Síndrome 3MC

ORPHA:2998. CIE-10: Q87.8

Prevalencia: <1 / 1 000 000

Este síndrome describe un espectro de anomalías del desarrollo que incluye dismorfia facial (p. ej., hipertelorismo, blefarofimosis, blefaroptosis, cejas altas arqueadas), labio y/o paladar hendido, craneosinostosis, trastornos del aprendizaje, sinostosis radiocubital y anomalías genitales y vesicales-renales. Algunos rasgos menos comunes incluyen defectos de la cámara

anterior del ojo, anomalías cardíacas (por ejemplo, defecto septal ventricular), apéndice caudal, hernia umbilical / onfalocele y diástasis de rectos. En individuos con síndrome 3MC puede hallarse cualquiera de las variantes patogénicas en los genes COLEC11, COLLEC10 y MASP1. La expresividad anormal de estos genes lleva a alteración en la vía complementaria de la lectina. Esta vía afecta a la migración neuronal en muchos tejidos particularmente de las estructuras craneofaciales.

<https://www.orphananesthesia.eu/en/rare-diseases/published-guidelines/3mc-syndrome-michels-syndrome/850-s%C3%ADndrome-de-3mc-s%C3%ADndrome-de-michels-es/file.html>

5) Holoprosencefalia septopreóptica

ORPHA:280195. CIE-10: Q04.2

Prevalencia: Desconocida

Se caracteriza por la fusión de la línea media limitada a las regiones septal y/o preóptica del telencéfalo, sin fusión neocortical frontal significativa. Las malformaciones craneofaciales de la línea media son leves e incluyen el síndrome del incisivo central maxilar único y la estenosis del seno piriforme. Otras manifestaciones descritas incluyen retraso del lenguaje, dificultades de aprendizaje y trastornos de la conducta. Las pruebas de imagen revelan anomalías del fórnix, ausencia o hipoplasia del cuerpo calloso anterior y arteria cerebral anterior única.

<https://www.nature.com/articles/ejhg2010110>

6) Síndrome de paraparesia espástica-atrofia óptica-neuropatía

ORPHA:320406. CIE-10: G11.4

Prevalencia: <1 / 1 000 000

Se presenta en la lactancia, asociada a atrofia óptica, nistagmo de fijación y polineuropatía que aparece en la infancia tardía / adolescencia temprana conllevando discapacidades motoras graves, rigidez progresiva de las articulaciones y escoliosis. Este síndrome está causado por mutaciones en el gen KLC2, que codifica para la cadena ligera II de la quinesina.

[https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/ParaplegiesSpastiquesHereditaires\\_FR\\_fr\\_HAN\\_ORPHA685.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/ParaplegiesSpastiquesHereditaires_FR_fr_HAN_ORPHA685.pdf)

7) Síndrome de Treft-Sanborn-Carey

ORPHA:3349. CIE-10: H47.2

Prevalencia: 1-9 / 1 000 000

Esta enfermedad asocia la atrofia óptica a manifestaciones extraoculares adicionales como sordera neurosensorial, miopatía, oftalmoplejía externa progresiva crónica, ataxia y neuropatía periférica. Excepcionalmente, esta entidad se ha asociado a manifestaciones como la paraplejía espástica o la enfermedad similar a la esclerosis múltiple.

[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=ES&Expert=1215](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=1215)

### 6.3.2. NO HEREDITARIAS

1) Enfermedades neuro-oftalmológicas con compromiso de la motilidad ocular  
ORPHA 140653. CIE-10: no tiene, es un término genérico al que pertenecen un grupo de entidades.

Dentro de este grupo se encuentran:

- Parálisis congénita del nervio motor ocular común

ORPHA:440221. CIE-10: Q07.8

Prevalencia: desconocida

Es una anomalía ocular caracterizada por oftalmoplejía y ptosis parcial o completa con alteración de la capacidad para elevar, deprimir o aducir el globo ocular, provocando estrabismo y ambliopía. La pupila también puede estar midriática. El trastorno es típicamente unilateral, pudiendo presentarse con o sin regeneración aberrante.

<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.05.003>

- Trastorno neuromuscular raro con anomalía de la movilidad/alineamiento ocular

ORPHA:519347

Este grupo de trastornos abarca las siguientes *RD*:

- Botulismo

ORPHA:1267. CIE-10: A05.1

- Distrofia miotónica de Steinert

ORPHA:273. CIE-10: G71.1

- Distrofia muscular de Duchenne

ORPHA:98896. CIE-10: G71.0

- Distrofia muscular oculofaríngea

ORPHA:270. CIE-10: G71.0

- Distrofia muscular óculo-gastrointestinal

ORPHA:1876. CIE-10: G71.0

- Encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial

ORPHA:298. CIE-10: G71.3

- Enfermedad de Huntington

ORPHA:399. CIE-10: G10

- Miastenia gravis

ORPHA:589. CIE-10: G70.0

- Miopatía autosómica recesiva de inicio en la infancia con oftalmoplejía externa

ORPHA:363677. CIE-10: G71.2

- Miopatía oculofaringodistal

ORPHA:98897. CIE-10: G71.0

- Oftalmoplejía externa progresiva

ORPHA:520820. CIE-10: no tiene.

Se trata de un grupo de trastornos.

- Oftalmoplejía externa progresiva crónica con miopatía mitocondrial de inicio en el adulto

ORPHA:329336. CIE-10: G71.3

- Síndrome miasténico congénito

ORPHA:590. CIE-10: G70.2

- Parálisis supranuclear oculomotora

ORPHA:98687. CIE: no tiene

Prevalencia: desconocida

La lesión o déficit se produce en los núcleos y vías responsables de la coordinación de los movimientos sacádicos o de seguimiento (versiones horizontales, verticales u oblicuas), así como de las vergencias. El control premotor de los movimientos oculares se sitúa en el tronco encefálico. Se caracterizan por la disociación entre los movimientos sacádicos voluntarios y los reflejos, como el oculocefálico (movimientos pasivos ante el giro forzado de la cabeza; «ojos de muñeca») y la convergencia. La conservación del reflejo oculocefálico en las paresias horizontales apunta a un origen supranuclear. Algo parecido ocurre en paresias verticales de la supraducción, en las que se conserva intacto el signo de Bell.

La desviación de la mirada conjugada se produce por la interrupción funcional de las vías oculomotoras descendentes cruzadas. (32)

- Trastorno oftalmológico raro con afectación de par craneal

ORPHA: 519349. CIE: no tiene, es un término genérico al que pertenecen un grupo de entidades.

Prevalencia: desconocida

- Apraxia y enfermedades oculomotoras relacionadas

ORPHA:98688. CIE: no tiene, es un término genérico al que pertenecen un grupo de entidades.

Prevalencia: desconocida

La aparición de ataxia ocurre entre los tres y los 30 años después del desarrollo normal inicial, se asocia a neuropatía sensoriomotora axonal, apraxia oculomotora, atrofia cerebelosa y concentración sérica elevada de alfa-fetoproteína (AFP). (33)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1154/>

## 2) Síndrome de Balint

ORPHA:363746. CIE-10: H51.8



Prevalencia: desconocida

Daño bilateral de la corteza parietal posterior que presenta ataxia óptica con imprecisión de los movimientos guiados visualmente caracterizados por errores espaciales que se observaron con la mano derecha (efecto de mano). Déficit de atención lateralizado, se describió como una atención sesgada hacia el lado derecho del espacio extrapersonal, por lo que se descuidaron los estímulos izquierdos, junto a la incapacidad del individuo para percibir más de un objeto a la vez (simultaneoagnosia). Este síntoma se denominaba a menudo como una "parálisis psíquica de la mirada" porque se describía como una mirada fija que no se debía a un déficit oculomotor sino a una falta de atención a los estímulos ubicados en el campo visual periférico.(34)

### 3) Síndrome de Holmes-Adie

ORPHA:454718. CIE-10: H57.0

Este síndrome se debe al compromiso del ganglio ciliar probablemente por una infección viral y esta caracterizado por la ocurrencia uni o bilateral de una pupila tónica que muestra denervación sectorial del esfínter pupilar, de modo que la pupila se contrae poco al estar expuesta a la luz, mientras que la respuesta en convergencia está presente, pero de forma prolongada, puede asociarse además con la ausencia de reflejos tendinosos profundos. En algunos pacientes, también puede haber hipo o anhidrosis parcheada (una variante conocida como síndrome de Ross). La afección suele presentarse en adultos jóvenes, con predominio femenino. La mayoría de los pacientes con síndrome de Adie idiopático no requieren ningún tratamiento. Los pacientes con una causa sistémica subyacente deben recibir tratamiento dirigido a sus otras neuropatías autonómicas. Se ha sugerido el uso de gafas de cerca y gotas de pilocarpina en dosis bajas como tratamiento. (35)

### 4) Síndrome de Marcus-Gunn

ORPHA:91412. CIE-10: Q07.8

Se caracteriza por ptosis asociada a sincinesia maxilopalpebral. La ptosis se corrige con la apertura de la boca o movimientos laterales del maxilar inferior. Esto puede deberse a una inervación anómala del músculo elevador por una rama del nervio trigémino. En cuanto a su tratamiento y dependiendo del grado de ptosis y severidad de la elevación del párpado se han propuesto varias técnicas quirúrgicas, incluyendo la resección o transposición del músculo elevador sólo utilizadas cuando la afectación es de moderada a grave. Se evalúa como leve cuando es menor de 2 mm, moderado de 2-5 mm y grave superior 5 mm, sin embargo, para otros autores en la forma moderada se corresponde con 3 mm y grave de 4 mm o más. También se tiene en cuenta en su terapéutica la movilidad del ojo, el ángulo del estrabismo, el estado de sensibilidad corneal y la activación de la expresión facial. (36) Si se desea corregir la

ptosis leve, los procedimientos de elección incluyen la resección del músculo Müller y la conjuntiva, un procedimiento de Fasanella-Servat o una resección estándar del elevador externo. Si la ptosis es de moderada a grave, puede estar indicada la resección de LPS con suspensión frontal bilateral. Este procedimiento es seguido con mejores resultados tanto en la eliminación de la sincinesia como en la simetría bilateral. Se obtuvieron resultados satisfactorios y predecibles después de la escisión unilateral del elevador del lado afectado, combinada con suspensión frontal bilateral. Esto deja que el músculo elevador funcione normalmente para elevar el párpado en la posición principal, pero produce un retraso de la mirada hacia abajo. En ptosis severa, es necesaria una resección súper máxima (> 30 mm) del elevador con suspensión frontal. (37)

5) Trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (NMO) o enfermedad de Devic  
ORPHA:71211. CIE-10: G36.0

Prevalencia: 1-9 / 100 000

Es una enfermedad desmielinizante, autoinmune e inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por afectar severamente la médula espinal y a los nervios ópticos. La NMO se caracteriza por pérdida de la agudeza visual, dolor a la movilidad ocular y discromatopsia en uno o ambos ojos. Generalmente es unilateral y luego rápidamente se afecta el contralateral. El campo visual revela escotoma central y el fondo ojo puede ser normal o patológico (edema, atrofia). La ceguera ocurre en el 60% de las formas recurrentes y en el 22% de las monofásicas. La NMO continúa siendo una enfermedad incurable. El objetivo del tratamiento es el control de los síntomas agudos, la prevención de las complicaciones y la rehabilitación. El tratamiento de la fase aguda puede iniciarse con esteroides intravenosos, seguido de pauta descendente de prednisolona oral. La plasmaféresis intravenosa debe considerarse en pacientes con mala respuesta al tratamiento inicial con corticoesteroides, o en aquellos que presentan un importante deterioro con pérdida visual aguda grave o mielitis cervical severa. Para prevenir nuevos episodios de NMO los tratamientos se basan en inmunosupresores como azatrioprina o rituximab, cuyo uso se recomienda antes incluso del diagnóstico definitivo de NMO tras haber presentado un primer ataque de neuritis óptica o mielitis aisladas, en pacientes con seropositividad para anti-AQP4. (38)

### 6.3.3. NO CLASIFICABLE

1) Parálisis supranuclear progresiva

ORPHA:683. CIE-10: G23.1

Prevalencia: 1-9 / 100 000

Sus manifestaciones clínicas comprenden la disfunción motora ocular, la inestabilidad postural, la acinesia y la disfunción cognitiva. (39)

Sus ojos pueden mostrar una apariencia en blanco, mirando fijamente, con pocos parpadeos espontáneos, una frente fruncida y cejas levantadas. Hay pequeñas sacudidas de ondas cuadradas en posición primaria de la mirada. Una característica clave para el diagnóstico es la presencia de movimientos sacádicos verticales restringidos en un patrón supranuclear o movimientos sacádicos lentos. Un signo valioso que se puede ver antes de la restricción y la desaceleración es una trayectoria curvilínea en los movimientos sacádicos hacia abajo (signo de alrededor de la casa). La parálisis supranuclear de la mirada, de la que recibe su nombre la PSP, provoca la restricción de los movimientos oculares voluntarios en el plano vertical. Los signos en las extremidades son simétricos, sin temblor, y la rigidez es marcada en el tronco y el cuello, y mínima en la periferia, lo opuesto a la enfermedad de Parkinson. El habla típica de PSP es distorsionada, lenta y esforzada, a menudo de tono bajo con un "cansancio grave". Hay un habla mucho menos espontánea, como una afasia adinámica. Puede haber cambios en la personalidad. La persona con PSP se vuelve apática (perdiendo 'levantarse y andar', entusiasmo, motivación o interés); o volverse egocéntrico y obstinado. Estos reflejan los deterioros cognitivos comunes de la PSP y su relación con las demencias frontotemporales. (40)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30884545/>

2) Síndrome de parálisis supranuclear progresiva atípica

ORPHA:99750. CIE-10: G23.1

Prevalencia: 1-9 / 100 000

3) Síndrome de parálisis supranuclear progresiva clásica

ORPHA:240071. CIE-10: G23.1

Prevalencia: 1-9 / 100 000

4) Parálisis supranuclear progresiva-síndrome corticobasal

ORPHA:240103. CIE-10: G23.1

Prevalencia: 1-9 / 1 000 000

Presenta signos de distonía asimétrica, apraxia, pérdida sensorial cortical, mioclonus o síndrome de la "mano extraña". (40)

5) Síndrome de parálisis supranuclear progresiva-acinesia pura con congelación de la marcha

ORPHA:240094. CIE-10: G23.1

Prevalencia: 1-9 / 100 000

Se manifiesta con bloqueo motor súbito, vacilación o falla en la iniciación al caminar. Puede ocurrir muchos años antes que los signos oculomotores y es altamente predictivo de PSP. La acinesia es profunda, mientras que la cognición permanece intacta. (40)

6) Síndrome de parálisis supranuclear progresiva-afasia progresiva no fluida

ORPHA:240112. CIE-10: G23.1

Prevalencia: <1 / 1 000 000

Los pacientes presentan un trastorno aislado del habla antes de desarrollar otras deficiencias motoras características de la PSP. (40)

7) Síndrome de parálisis supranuclear progresiva-parkinsonismo

ORPHA:240085. CIE-10: G23.1

Los pacientes comienzan con asimetría en las características de las extremidades, temblores e incluso sensibilidad a la levodopa, y luego desarrollan características más típicas de PSP (síndrome de Richardson). (29)

<https://doi.org/10.3389/FNINS.2020.567129>

Se ha podido clasificar a las *RD* neuro-oftalmológicas según la localización de la afección en la vía aferente o eferente. (Anexo 1)

## 7. DISCUSIÓN

### 7.1. Limitaciones del trabajo

Al realizar esta revisión se ha encontrado una falta de información generalizada sobre *RD* neuro-oftalmológicas, y las bases de datos consultadas en IIER-ISCI, el HCUV y el IOBA nos han parecido escasas. Se ha observado que en el IIER solo hay incluidas 260 patologías neuro-oftalmológicas, pero llama más aun la atención que los pacientes mayoritariamente incluidos, no parecen haber sido registrados por oftalmólogos ya que las patologías que predominan son: miastenia gravis, distrofia de Duchenne, o distrofia de Steinert entre otras (*Figura 5*).

Se ha interpretado que la pobreza de datos se debe a varios factores. Por un lado, a problemas en la codificación. Como se ha mencionado existen varios sistemas de codificación, pero cada uno tiene alguna limitación, que hace difícil su implementación en la práctica diaria. Para intentar paliar esa limitación de información se ha desarrollado esta guía en un intento de mejorar el conocimiento de las *RD*, su difusión para facilitar que el médico en su consulta pueda sospecharlas, diagnosticarlas, codificarlas para que formen parte de los registros animando a los pacientes y a sus familias a participar.

### 7.2. Limitaciones de los sistemas de codificación

Al observar el sistema de codificación de Orphanet, se encuentra que la numeración de los códigos no es jerarquizada, es decir, no mantiene un orden correspondiente según cada subtipo de patología, como se ha encontrado en la nomenclatura CIE-10 Esta variación dificulta realizar los registros de un modo más organizado, ya que entorpece la tarea a la hora de ingresar los datos de cada *RD*. Además, se puede generar pérdida de información. Otra dificultad es que no se informa a los diferentes registros nacionales (al menos al del ISCI) del

cambio de códigos que se realizan de algunas *RD*. También se observa que diferentes patologías presentan el mismo código CIE-10 lo que podría llegar a sobreestimar algunas *RD*. La desventaja de CIE-10 es que no es nada cómoda para usar en el consultorio, sus rúbricas (textos de los códigos incluidos) son complejas y poco amigables. Si cabe mencionar que es el sistema de clasificación de enfermedades usado en atención primaria en la Comunidad de Castilla y León, pero no todas las CC.AA. lo tienen implantado.

Una limitación importante en *SNOMED CT* es la diversidad de puntos de vista relacionados con la estructura de la información clínica y la superposición de terminologías. También las distintas opiniones sobre los métodos de ingreso de datos adecuados para diferentes casos. Este mega diccionario tiene más de 300.000 conceptos (siendo un concepto un diagnóstico, un procedimiento, una sustancia de un medicamento o el nombre de un medicamento) y cada concepto puede tener descripciones o sinónimos. El mayor problema que presenta *SNOMED CT* es que todavía no ha sido implementada de manera eficiente en todos los sistemas. El clínico se pierde en intentar encontrar lo que quiere.

### 7.3. Limitaciones de los registros

La dificultad en los registros radica en varias cuestiones. En primer lugar, la existencia de muchos registros y sin poder capitalizar toda la información obtenida en una sola base de datos. En segundo lugar, el problema que tienen los registros es poder mantenerlos, de tal manera que, si no hay recursos económicos para cargar los datos, estos no se incorporan por lo que no se tendría una valoración real actualizada. Pero también se ha observado casos en los que existe algún interés de laboratorios farmacéuticos por que se obtenga información para el uso de nuevos tratamientos y en estos casos se ha comprobado la agilidad y facilidad para aportar datos al registro. Y buen ejemplo de ello ha sido el ejemplo de ONERO, donde la empresa que comercializa Luxturna® ha tenido interés en potenciar el registro de las *RD* retinianas y se ha conseguido.

Es importante mencionar que en el IIER-ISCI III existen informes clínicos, datos de fenotipado, y estudios genéticos, sin codificar. Por lo que sería importante establecer un conjunto mínimo de datos para protocolizar el ingreso de estos, tal como se ha realizado para las *RD* de retina facilitados por ONERO.

### 7.4. Diferencias entre *ERN-EYE* y Orphanet

Orphanet es un consorcio global integrado por múltiples organismos de 41 países, coordinado por un equipo base perteneciente al Instituto Nacional Francés de la Salud y de la Investigación Médica (*INSERM*) en París que ofrece una colección de servicios de libre acceso: un inventario de enfermedades raras y una clasificación de enfermedades elaborada usando clasificaciones de expertos ya existentes y publicadas. Un directorio de recursos que ofrece

información sobre: centros expertos, laboratorios clínicos, proyectos de investigación en curso, ensayos clínicos, registros, redes, plataformas tecnológicas y asociaciones de pacientes; en el ámbito de las enfermedades raras y en cada uno de los países del consorcio Orphanet. Se compone de equipos nacionales que se encargan de recopilar la información relacionada con los centros expertos, laboratorios médicos, investigación en curso y asociaciones de pacientes en su país. Cada equipo nacional mantiene un punto de acceso nacional a Orphanet, ofreciendo las últimas noticias y actualizaciones en relación con las actividades nacionales. Y por un equipo coordinador *INSERM* que es el responsable de la coordinación de las actividades del consorcio, la base de datos de enfermedades raras y la producción de la enciclopedia, así como de la formación de todos los miembros del consorcio. Forma parte de los colaboradores de la *ERN-EYE*.

La *ERN-EYE* se trata de un conjunto de expertos europeos con plataformas transfronterizas únicas e innovadoras de cooperación entre especialistas para el diagnóstico y tratamiento de *RD* que aún están en proceso de implementación. Los coordinadores de la *ERN-EYE* convocan a grupos de consulta "virtuales" de expertos de diversas especialidades médicas gracias a una plataforma informática y a herramientas de telemedicina. Por lo que la finalidad de estas redes virtuales es la de discutir el diagnóstico y el mejor tratamiento posible para pacientes concretos. La acreditación *ERN* exige a los centros que forman parte de la red que sirvan como punto de investigación y conocimiento, que participen en los estudios científicos, que ofrezcan tratamiento a los pacientes de todos los estados miembros y que dispongan de las instalaciones adecuadas para poder hacerlo.

## **8. CONCLUSIÓN**

Las *RD* neuro-oftalmológicas están infravaloradas tanto por los médicos que se dedican a diagnosticarlas, como en los registros por la escases de pacientes incluidos e infrarrepresentadas en la bibliografía consultada. Creemos que la dificultad se debe a que no se conocen, y a que hay varios sistemas de codificación, que hace difícil su implementación en la práctica diaria. Frente a esta limitación se ha desarrollado esta guía para mejorar el conocimiento de las *RD*, su difusión debería facilitar que el médico en su consulta pueda sospecharlas, diagnosticarlas intentando acortar el tiempo que existe actualmente ya que parece una de las prioridades. También hay que recalcar que su codificación es necesaria para que formen parte de los registros. Y que los médicos deben informar a los pacientes con *RD* de la importancia de que sus datos figuren en los registros.

## **9. Recomendaciones a futuro**

Al realizar esta revisión nos ha parecido interesante que la guía sirva para conocer el estado actual de las *RD* neuro-oftalmológicas. Que la misma pudiera ser actualizada y comparada en un futuro, y de este modo observar si los objetivos que se plantearon como el lograr un incremento de los pacientes incluidos en los registros finalmente se logró.

Con la finalidad de mejorar los déficits en información sería importante tener un protocolo de datos mínimos para las enfermedades neuro-oftalmológicas que serán cargadas en el registro y este sea coordinado por una federación de registros. La nomenclatura utilizada debería ser común donde cada grupo de patologías tenga un número con una raíz común y cada subtipo modificar el número final para mantener un orden.

Poder establecer canales para guiar al paciente en el que se sospecha de una *RD*: centro de referencia o redes donde consultar, pudiendo contener al paciente y sus familiares.

Fomentar acciones de divulgación a través de páginas web y en charlas de congresos, aportando información y actualizaciones. Esta herramienta sería importante para difundir conceptos como registro y poder saber si existen en todos los sitios generando curiosidad dentro de los MAP. Del mismo modo dentro de las carreras de grado de medicina y enfermería sería importante incluir charlas sobre el tema, estimulando su conocimiento desde el comienzo de la formación. Incorporar a las asociaciones de pacientes, a través del empoderamiento de los pacientes, se podría divulgar la importancia de registrarse.

La falta de datos en este ámbito hace, a nuestro juicio, de este estudio una herramienta útil para la mejorar la situación de las *RD* en España. Precisamente al organizar toda la información sobre *RD* y al no encontrar ninguna previa, se ha considerado proponerla a la *ERN-EYE* como una guía oficial.

Por todo lo expuesto creemos importante que este trabajo pueda beneficiar al paciente, y quizás pudiera acortar los tiempos de diagnóstico. Podría además mejorar el conocimiento de la evolución natural de las *RD* porque actualmente existen dificultades. En muchos casos se debe intentar un manejo interdisciplinario de los pacientes. Y poder implementar nuevas estrategias de neurorrehabilitación para ayudar a los pacientes a mejorar su calidad de vida en el caso de que no haya aún tratamiento específico.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Posada M, Martín-Arribas C, Ramírez A, Villaverde A, Abaitua I. Enfermedades raras: Concepto, epidemiología y situación actual en España. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2008 [citado 17 de mayo de 2022]; 31:9–20. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272008000400002&nrm=iso](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000400002&nrm=iso)
2. Orphanet. Procedural document on the Orphanet nomenclature and classification of rare diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020 ;2(1):3–10.
3. Sburlan EA, Voinea L-M, Alexandrescu C, Istrate S, Iancu R, Pirvulescu R, et al. Rare ophthalmology diseases. *Rom J Ophthalmol*. 2019;63(1):10–4.
4. Fanny Cortes M, Las enfermedades raras. *Rev médica Clín Las Condes*. 2015;26(4):425–31.
5. Black GC, Sergouniotis P, Sodi A, Leroy BP, Van Cauwenbergh C, Liskova P, et al. The need for widely available genomic testing in rare eye diseases: an ERN-EYE position statement. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):142.
6. Blankshain KD, Moss HE. Research registries: A tool to advance understanding of rare neuro-ophthalmic diseases. *J Neuroophthalmol*. 2016;36(3):317–23.
7. Patti A, Sukirti B, Broback M, Boice N. Physician and patient perception regarding physician training in rare diseases: the need for stronger educational initiatives for physicians. *J Rare Disord* [Internet]. 2013 [citado el 13 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.engagehealth.com/current-issues/insights-publications/physician-and-patient-perceptions-regarding-physician-training-in-rare-diseases-the-need-for-stronger-educational-initiatives-for-physicians/>
8. Avellaneda Fernández A, Izquierdo Martínez M, Luengo Gómez S, Arenas Martín J, Ramón JR. Necesidades de formación en enfermedades raras para atención primaria. *Aten Primaria*. 2006;38(6):345–8.
9. Mazzucato M, Visonà Dalla Pozza L, Minichiello C, Manea S, Barbieri S, Toto E, et al. The epidemiology of transition into adulthood of rare diseases patients: Results from a population-based registry. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(10):2212.
10. Tan JCK, Ferdi AC, Gillies MC, Watson SL. Clinical registries in ophthalmology. *Ophthalmology*. 2019;126(5):655–62.
11. ISCIII. RPER v.22.1.3 [Internet]. Isciii.es. [citado 22 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://registroraras.isciii.es/comun/inicio0.aspx>
12. Ministerio @., Sanidad DE. Gob.es. [citado 17 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/Informe\\_reer\\_reducido\\_2021.pdf](https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/Informe_reer_reducido_2021.pdf)
13. Orphanet. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos [Internet]. [citado 23 de abril de 2022]. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=ES](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES)



14. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(2):165-73.
15. Rare eye diseases [Internet]. Ern-eye.eu. [citado 20 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.ern-eye.eu/rare-eye-diseases>
16. Newman NJ, Biousse V. Hereditary optic neuropathies. *EYE.* 2004;18(11):1144-60.
17. Yu-Wai-Man P, Newman NJ. Inherited eye-related disorders due to mitochondrial dysfunction. *Hum Mol Genet.* 2017;26(R1): R12-20.
18. Meyerson C, Van Stavern G, McClelland C. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2015 Jun 26;9:1165-76. .
19. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S, Daruich A. The eye on mitochondrial disorders. *J Child Neurol.* 2016;31(5):652-62.
20. Catarino CB, von Livonius B, Priglinger C, Banik R, Matloob S, Tamhankar MA, et al. Real-world clinical experience with idebenone in the treatment of Leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol.* 2020;40(4):558-65.
21. Lenaers G, Hamel CP, Delettre C, Amati-Bonneau P, Procaccio V, Bonneau D, et al. Dominant optic atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):46.
22. Sarzi E, Seveno M, Piro-Mégry C, Elzière L, Quilès M, Péquignot M, et al. OPA1 gene therapy prevents retinal ganglion cell loss in a Dominant Optic Atrophy mouse model. *Sci Rep.* 2018;8(1).
23. Barbet F, Gerber S, Hakiki S, Perrault I, Hanein S, Ducroq D, et al. A first locus for isolated autosomal recessive optic atrophy (ROA1) maps to chromosome 8q. *Eur J Hum Genet.* 2003;11(12):966-71.
24. Lake NJ, Bird MJ, Isohanni P, Paetau A. Leigh syndrome: neuropathology and pathogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2015;74(6):482-92.
25. Netzel AN, High R, Suh DW. Optic nerve hypoplasia: A retrospective analysis of clinical presentation and disease severity. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:2607-16.
26. Orphanet. Crouzon syndrome [Internet]. p. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search) [citado 23 de abril de 2022] Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search)
27. Gutiérrez Gallego S, Ledesma Albarrán JM. Lactante con deformación craneal. *Form Act Pediatr Aten Prim.* 2013;6(4):299–302.
28. Wenger TL, Hing AV, Evans KN. Apert Syndrome. 2019 May 30. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31145570/>

29. Al-Namnam NM, Jayash SN, Hariri F, Rahman ZAA, Alshawsh MA. Insights and future directions of potential genetic therapy for Apert syndrome: A systematic review. *Gene Ther.* 2021;28(10-11):620-633.
30. Vogels A, Fryns J-P. Pfeiffer syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1(1):19.
31. Barrera Tamayo. Olga Lidia, Jerez Aguilar. Eliades Nicolás, Remón Reyes. Elizabeth, Carrera Carbonell. Anais. Tratamiento quirúrgico de la ptosis palpebral congénita. *Multimed.* 2020; 24(1): 200-209.
32. González Manrique, M. Rodríguez Sánchez, J.M. Ruiz Guerrero M. Parálisis oculomotoras. [Internet] 12:219-238. Disponible en:  
[https://www.oftalmoseo.com/documentacion/MR2010/Capi%CC%81tulo\\_12%20Para%CC%81lisis%20oculomotoras.pdf](https://www.oftalmoseo.com/documentacion/MR2010/Capi%CC%81tulo_12%20Para%CC%81lisis%20oculomotoras.pdf)
33. Moreira MC, Koenig M. Ataxia with Oculomotor Apraxia Type 2. 2004 Nov 15 [updated 2018 Jul 12]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301333/>
34. Pisella L, Rossetti Y, Rode G. Optic ataxia in Bálint-Holmes syndrome. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine.* 2017;60(3):148–54.
35. Sarao MS, Elnahry AG, Sharma S. Adie Syndrome. 2022 May 8. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285366/>
36. Rodríguez Peinado N, Mourelle Martínez MR, Diéguez Pérez M. Síndrome de Marcus-Gunn. *Rev Cubana Pediatr.* 2020;92(2).
37. Senthilkumar VA, Tripathy K. Marcus Gunn Jaw Winking Syndrome. 2022 Apr 30. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644484/>
38. Bravo-Lizcano R, Sierra-Santos L, Gil-Gulias L, Aguilar-Shea AL. Neuromielitis óptica de Devic. *Rev clín med fam.* 2016;9(2):114-8.
39. Grimm M-J, Respondek G, Stamelou M, Arzberger T, Ferguson L, Gelpi E, et al. How to apply the movement disorder society criteria for diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord.* 2019;34(8):1228-32.
40. Rowe JB, Holland N, Rittman T. Progressive supranuclear palsy: diagnosis and management. *Pract Neurol.* 2021;21(5):376-83.

## 11. ANEXOS

### Anexo 1 TABLA DE CLASIFICACION DE RD NEURO-OFTALMOLÓGICA

Tabla 1: Clasificación según la localización de la afección

