



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ, I.A.P.

“OCT ESTRUCTURAL Y ANGIO-OCT EN DISTROFIA DE CONOS”

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

CIRUJANO OFTALMÓLOGO

PRESENTA:

**DR. JESÚS HAIRAM CASTRO MALDONADO**

ASESOR DE TESIS

**DRA. ÁNGELES YAHIEL HÉRNANDEZ VÁZQUEZ**

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2024



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**DR. ALEJANDRO BABAYÁN SOSA**  
PROFESOR TITULAR ANTE LA UNAM

---

**DR. ÓSCAR BACA LOZADA**  
PROFESOR ADJUNTO

---

**DRA. ADRIANA SAUCEDO CASTILLO**  
PROFESOR ADJUNTO

---

**DR. JOSÉ FRANCISCO ORTEGA SANTANA**  
JEFE DE ENSEÑANZA

---

**DRA. CRISTINA MENDOZA VELÁSQUEZ**  
JEFE DE INVESTIGACIÓN

---

**DRA. ÁNGELES YAHIEL HÉRNANDEZ VÁZQUEZ**  
ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE RETINA Y VÍTREO  
ASESOR DE TESIS

## AGRADECIMIENTOS

La vida misma es una improbabilidad infinita y su mera existencia podría llegar a ser motivo suficiente de agradecimiento. El camino a la realización empedrado y robusto; que durante éste es cuando y donde se forma la estructura como tal de nuestro ser y persona. Estoy agradecido por la línea que se ha ido trazando en mi vida hasta hoy, y feliz por como ha ocurrido. Son cientos de personas las que han dejado un pedazo de su ser en mí y han formado quien soy; actualmente alguien sensible y dedicado a sus ideales, convicciones y sueños. La energía, resiliencia, consciencia, disciplina, gratitud y respeto pueden permitir un destino autónomo, íntegro para encontrar el equilibrio; *o propósito de vida*. El camino de la realización es posiblemente largo, y estaré por siempre agradecido a todo y a todos aquellos que han contribuido y fomentado éste actual resultado tan satisfactorio.

# Índice

<b>ÍNDICE</b> .....	<b>4</b>
<b>1. INVESTIGADORES</b> .....	<b>5</b>
<b>2. RESUMEN</b> .....	<b>5</b>
<b>3. MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>6</b>
3.1 INTRODUCCIÓN .....	6
3.2 DISTROFIAS ESTACIONARIAS .....	6
3.2.1 ACROMATOPSIA .....	7
3.2.2 MONOCROMATISMO CONO AZUL (S) .....	8
3.2.3 OTRAS DISTROFIAS ESTACIONARIAS.....	8
3.3 DISTROFIAS PROGRESIVAS.....	9
3.3.1 DISTROFIA DE CONOS Y DISTROFIA CONO-BASTÓN.....	9
3.4 HIPOPLASIA FOVEAL .....	10
3.5 HALLAZGOS EN OCT DE LAS DISTROFIAS DE CONOS.....	11
3.5.1 ACROMATOPSIA .....	11
3.5.2 MONOCROMATISMO CONO AZUL (S) .....	12
3.5.3 OTRAS DISTROFIAS ESTACIONARIAS.....	12
3.5.4 DISTROFIAS PROGRESIVAS DE CONOS Y CONO-BASTÓN.....	13
3.6 HALLAZGOS POR A-OCT EN LAS DISTROFIAS DE CONOS .....	15
3.6.1 A-OCT E HIPOPLASIA FOVEAL .....	16
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>17</b>
<b>5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>17</b>
<b>6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>18</b>
<b>7. OBJETIVOS</b> .....	<b>18</b>
7.1 OBJETIVO GENERAL .....	18
7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	18
<b>8. HIPÓTESIS</b> .....	<b>18</b>
<b>9. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>19</b>
9.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	19
9.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	20
9.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	21
9.4 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	21
9.5 VARIABLES .....	21
9.6 ANÁLISIS DE DATOS .....	22
<b>10. RESULTADOS</b> .....	<b>23</b>
<b>11. DISCUSIÓN</b> .....	<b>29</b>
<b>12. CONCLUSIONES</b> .....	<b>32</b>
<b>13. RECURSOS FINANCIEROS Y DE FACTIBILIDAD</b> .....	<b>33</b>
<b>14. BIOSEGURIDAD</b> .....	<b>33</b>
<b>15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b> .....	<b>33</b>
<b>16. REFERENCIAS</b> .....	<b>33</b>

## 1. INVESTIGADORES

Jesús Hairam Castro Maldonado.

Residente de Tercer Año en Oftalmología.

Dra. Ángeles Yahel Hernández Vázquez.

Médico Adscrito al Departamento de Retina.

Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz.

Ezequiel Montes 135, Tabacalera, Cuauhtémoc, 06030 Ciudad de México.

Teléfono: 5580492871.

## 2. RESUMEN

Las distrofias de conos son parte de un amplio espectro de patologías englobadas dentro de las enfermedades hereditarias de la retina. Se considera una patología rara caracterizada por la pérdida y disfunción de los conos en el área macular. Su importancia radica en la discapacidad que generan y culminación en ceguera en los pacientes afectados. Comparten un cuadro clínico, hallazgos en electroretinograma y genética similares que conducen a su diagnóstico. Se dividen de acuerdo a sus manifestaciones clínicas iniciales y durante el seguimiento, datos clínicos que orientan a un mejor o peor pronóstico de acuerdo al tipo de distrofia de conos que manifiesten, es por ello que se dividen en estacionarias y progresivas. Los síntomas que presentan son en mayor o menor medida fotofobia, disminución visual central, alteraciones en la visión cromática y nistagmo. Se reportan modos de herencia tipo autosómica dominante, autosómica recesiva y ligada al X.

Para el diagnóstico, se considera como estándar de oro el electroretinograma total (ERGt), así como estudio genético para complementar el diagnóstico. Otros estudios se utilizan de apoyo como lo son la imagen por autofluorescencia y se han descrito hallazgos en la tomografía de coherencia óptica (OCT) a nivel de las capas internas y externas de la retina, sin embargo son escasas las series en la literatura que describan hallazgos mediante OCT-EDI (enhanced depth imaging) en estas patologías. La angiografía por tomografía de coherencia **ótica** (A-OCT) es un estudio que revela una imagen retiniana sin uso de material de contraste que **evalúa** la microvasculatura retiniana y coroidea. Se ha utilizado y reportado su uso en numerosas patologías de la retina para investigar alteraciones a nivel de los plexos capilares superficial,

profundo y coriocalpilaris, incluyendo enfermedades retinianas hereditarias con degeneración de los fotorreceptores. En relación a la A-OCT y distrofia de conos, es escasa la literatura que reporte hallazgos mediante éste estudio.

El propósito de nuestro estudio es evaluar el estado de la estructura microvascular de la retina y coriocalpilaris de forma cuantitativa con la A-OCT, valorar el estado de la coroides mediante EDI-OCT, así como corroborar los hallazgos estructurales cualitativos en el OCT en una cohorte de pacientes con distrofias de conos estacionarias y progresivas. De esta manera, buscamos correlacionar los hallazgos de vascularización y alteración en la estructura retiniana con la función visual, así como integrar la cuestionable relación entre la alteración microvascular como origen contribuyente del daño a la patología en cuestión.

### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1 INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hereditarias de la retina son grupo de condiciones clínica y genéticamente heterogéneas que ocasionan discapacidad y ceguera legal. En específico, las enfermedades hereditarias de la función de los conos pueden clasificarse en dos subtipos: estacionarias y progresivas [1, 2].

Las enfermedades estacionarias de la función de los conos, también denominadas como síndromes de disfunción de conos, son una alteración congénita o de inicio temprano en la infancia con afección únicamente de conos, mientras que las distrofias progresivas de los conos son de inicio tardío y usualmente involucran a los fotorreceptores de tipo bastón. En algunos casos ambos subtipos pudieran solaparse. De acuerdo a la afectación de los fotorreceptores tipo cono a nivel macular, los pacientes manifiestan de forma global con fotofobia, disminución de la agudeza visual central, discromatopsia o nistagmo en mayor o menor grado [1, 3].

#### 3.2 DISTROFIAS ESTACIONARIAS

Los síndromes de disfunción de conos o distrofias estacionarias, son un grupo de condiciones hereditarias similares respecto a su curso clínico y base genética molecular. En Reino Unido, es una causa importante de ceguera legal en infantes y en población de edad laboral [4].

Se caracterizan por presentarse al nacimiento o en la infancia temprana con pérdida de visión y anomalías variables en la visión cromática, nistagmo y fotofobia. La base de la clínica refleja una disfunción de la concentración de los conos a nivel foveal, cuyo alto impacto radica en la calidad de vida

de los pacientes en situaciones de la vida diaria como el reconocimiento facial, lectura y visión diurna. La acromatopsia completa e incompleta, monocromatismo de bastones, tricromacia de oligocono, bradiopsia y la enfermedad ocular de Bornholm son las distrofias que involucran éste espectro [1].

### 3.2.1 ACROMATOPSIA

La acromatopsia es una enfermedad disfuncional de los conos con un modo de herencia autosómica recesiva. Afecta aproximadamente a 1 de 30,000 nacimientos a nivel mundial [1]. Se considera predominantemente una enfermedad estacionaria caracterizada por la disfunción de las tres clases de conos en edades tempranas o al nacimiento con función de bastones normal. Se conocen múltiples mutaciones en genes de las cuales seis son responsables del 90% de los casos de acromatopsia: CNGA3, CNGB3, GNAT2, PDE6H, PDE6C y ATF6 [5].

La clínica de los pacientes con acromatopsia corresponde con ceguera a los colores, por ende, su visión es en escalas de grises. Se presentan desde infancia con nistagmo pendular, fotofobia y escotoma central. La agudeza visual es 20/80 o peor; tienen error refractivo de tipo hipermetrópico. Algunos manifiestan afección pupilar paradójica. El examen del fondo de ojo es normal, sin embargo puede presentarse con pigmentación moteada o cambios atróficos a nivel de la mácula (raro) y disminución del brillo foveolar [6].

La acromatopsia se puede definir como completa o incompleta, dependiendo de la extensión de la disfunción de los conos y con esto la severidad de los síntomas. Personas con acromatopsia completa tienen poca o ninguna función de conos, la agudeza visual es 20/200 o menos y ausencia total de percepción cromática. Es característico en estos pacientes con acromatopsia completa una constricción pupilar paradójica en la oscuridad, signo denominado fenómeno de Flynn. Aquellos pacientes con acromatopsia incompleta tienen función residual de los conos, por lo que presentan un fenotipo más leve con agudezas visuales entre 20/80 y 20/120 con discriminación residual al color. Los pacientes con la variedad incompleta pueden no presentar nistagmo pendular y fotofobia, sin embargo cuando lo desarrollan éstos tienden a ser leves a comparación de la variedad completa. La visión suele ser estable, de aquí corresponde la característica de ser estacionaria no progresiva funcionalmente, y además el nistagmo y fotofobia pudieran mejorar con el tiempo [5].

El electroretinograma muestra falta de respuesta mediada por conos que generalmente es no registrable o marcadamente reducida en acromatopsia, con respuesta normal o casi normal de los bastones [7].



### 3.2.2 MONOCROMATISMO CONO AZUL (S)

Ésta condición recesiva ligada al X es caracterizada por una ausencia de función de los conos sensibles a las **longitudies** de onda medianas (M) para el color verde y largas (L) para el rojo. Las opsinas de ambos tipos de conos son codificadas a partir del cromosoma X, mientras que el gen de la opsina sensible a longitud de onda corta (S) para el color azul se localiza en el cromosoma siete [8].

La prevalencia es aproximadamente 1 en 100,000 nacimientos, los pacientes masculinos afectados presentan de forma congénita o temprano en la infancia una agudeza visual reducida entre 20/80 y 20/200; fotofobia; nistagmo, y con frecuencia; miopía. En el fondo de ojo se observa una retina normal de apariencia miópica, atrofia y alteración del EPR macular se ha descrito en pacientes de mayor edad. La visión se mantiene únicamente por los conos tipo S y los bastones, por consiguiente mantienen discriminación cromática de tipo tritán que se ha reportado su deterioro ante iluminación creciente [9].

Para su distinción con acromatopsia se utiliza la evaluación clínica, historia familiar y mediante electroretinograma, en cuyo caso se demuestra una respuesta profundamente reducida (pero detectable) de las fases fotópicas con una preservada integridad de la función específica de los conos-S. Las pruebas genéticas hoy en día ayudan a clarificar el diagnóstico [1].

### 3.2.3 OTRAS DISTROFIAS ESTACIONARIAS

La tricromacia de oligoconos se caracteriza por una discapacidad severa de la función de los conos en el electroretinograma en conjunto con una discriminación al color normal o casi normal. Van Lith reportó por primera vez en 1973 el caso de un infante masculino con pobre agudeza visual, reducida respuesta fotópica en el electroretinograma y función de visión cromática cerca de lo normal [10].

Se cree es una condición autosómica recesiva en la cual se tiene la hipótesis de la existencia de los tres tipos de conos cuya distribución proporcional y función son normales pero su número es menor. Se presenta en infancia temprana con leve fotofobia, nistagmo que puede o no estar presente, agudeza visual reducida entre 20/40 y 20/80, fondo de ojo normal y respuesta normal de bastones en el electroretinograma. La base genética de ésta patología permanece incierta, se ha asociado a mutaciones hipomórficas de los mismos genes asociados a acromatopsia [11].

La bradiopsia es una condición donde existe una anormalmente prolongada supresión de la respuesta a un segundo estímulo de dos destellos de luz en las fases fotópicas del electroretinograma. Se explicaba su posible relación a un déficit en la regeneración (normalmente rápida) dentro del proceso de señalización de la vía visual [12].

El término bradiopsia hace referencia a “visión lenta” para nombrar a esta patología retiniana estacionaria donde los pacientes afectados manifiestan dificultad en adaptación a cambios súbitos en los

niveles de luminancia mediado por conos, así como dificultad en observar objetos en movimiento. Se presenta temprano en la infancia y se asocia con adaptación retardada a la luz y oscuridad, fotofobia leve, moderada reducción de la agudeza visual, visión cromática normal y fondo normal. Se observa una reducción generalizada o ausencia de respuesta de conos (electroretinograma en patrón, flicker y fases fotópicas). Se han descrito mutaciones recesivas en los genes que codifican para las proteínas RGS9 y R9AP. Es posible diferenciar ésta patología de la tricomacia de oligoconos mediante oftalmoscopia de luz de barrido con óptica adaptativa (AOSLO) [13, 14].

La enfermedad ocular de Bornholm, es una enfermedad recesiva ligada al X en infantes con miopía y astigmatismo, alterada agudeza visual con signos de hipoplasia del nervio óptico, cambios retinianos pigmentarios, deuteranopia y una reducida respuesta de conos en el electroretinograma. La base genética es un intercambio de posición de exones dentro de los genes de las opsinas L y M [15].

### 3.3 DISTROFIAS PROGRESIVAS

Son parte del grupo de las enfermedades hereditarias retinianas que se caracteriza por la degeneración primaria de conos, cuyo caso corresponde a las distrofias de conos (COD) y en degeneración de conos con involucro tardío de los bastones, llamada distrofia cono-bastón (CORD), la incidencia de estas patologías se estima en 1 caso por cada 20,000 a 100,000 nacimientos vivos. Actualmente, se han descrito mutaciones en 32 genes donde se ha reportado se asocian a COD y CORD. Existen 6 genes implicados que predominantemente generan COD, mientras que se han detectado 22 para producir CORD. Dependiendo de los genes implicados, existen patrones de herencia autosómicos recesivos, dominantes y ligados al X en ambas enfermedades [16].

#### 3.3.1 DISTROFIA DE CONOS Y DISTROFIA CONO-BASTÓN

Se presenta con pérdida de la visión central, fotofobia y alteraciones en la percepción del color. Debido a que la función de los conos al inicio es normal, el nistagmo comúnmente está ausente. Una manera práctica de distinguir entre COD y CORD es la falta de nictalopia, cuyo hallazgo clínico ocurre de forma tardía una vez que la degeneración de bastones inicia. Los pacientes con COD conforme la enfermedad avanza desarrollarán pérdida de la función de los bastones [1].

Tanto en COD como CORD, presentan afección en la visión cromática por una degeneración paralela de los 3 subtipos de opsinas en los conos. El inicio de síntomas en CORD es aproximadamente a los 12 años, mientras que en COD a los 16 años. La agudeza visual se deteriora hasta ceguera legal para la edad de 23 años en pacientes con CORD, mientras que el deterioro visual ocurre hasta los 48 años de edad

en pacientes con COD, observándose a su vez un grado muy variable y solapamiento del deterioro clínico [17].

La manifestación inicial en ambas entidades es la reducción de la agudeza visual, ocurriendo de forma predominante en la primera década de la vida [18].

El hallazgo de un escotoma central aislado en el campo visual es típico de COD, más no suficiente para diferenciarlo de CORD. Los pacientes con CORD mantienen la visión periférica una vez iniciada la enfermedad, sin embargo 10 años después desarrollan escotoma periférico. Ambas desarrollan una marcada pérdida visual en edades más tempranas que en retinitis pigmentosa o distrofia bastón-cono [17].

En el electroretinograma está presente la función escotópica en etapas tempranas, predomina el deterioro de la fase de flicker y de fases fotópicas [19].

En la exploración de fondo de ojo en pacientes con COD clásicamente se observa una maculopatía en ojo de buey y atrofia o alteración simétrica del EPR mientras progresa la enfermedad, aunado a una periferia retiniana típicamente sin alteraciones. En el caso de CORD, se observa atrofia periférica y pigmentación en forma de espículas óseas en estadios avanzados de la entidad [2].

### 3.4 HIPOPLASIA FOVEAL

La hipoplasia foveal (HF) es una alteración en el desarrollo de la fovea que se divide en HF típica y atípica de acuerdo a sus características. La HF típica ha sido descrita en múltiples patologías como albinismo, nistagmo infantil idiopático, mutaciones PAX6, prematuridad e hipoplasia del nervio óptico, en el caso de HF atípica se ha descrito en acromatopsia y otras distrofias cono-bastón. La principal característica de la HF típica es una continuidad de las capas internas de la retina a nivel de la foveola. La HF atípica (o malformación foveal) se caracteriza por una disrupción de las capas externas de la retina (zona elipsoide) o alteraciones en la segmentación de las mismas asociado degeneración de fotorreceptores [47].

Se estadifica por OCT mediante un sistema de grados; el grado 1 consiste en una depresión foveal poco profunda con ensanchamiento de la capa nuclear externa y alargamiento de los segmentos externos de los conos cuando es comparado con el área parafoveal; el grado 2 presenta los mismos hallazgos que el grado previo aunado a una falta completa de la depresión foveal; el grado 3 contiene los hallazgos previos excepto el ensanchamiento de los segmentos externos en los conos; y el grado 4 consta de los hallazgos del grado 3 sin el ensanchamiento de la capa nuclear externa a nivel de la fovea [48].

La implicación clínica y funcional de la HF es la asociación del sistema de estadificación y la AVMC. El grado 1 de HF se asocia a mejor AVMC comparado con los grados 2, 3 y 4. Esto se hipotetiza es por la detención del desarrollo a diferentes niveles de la formación foveal y por lo tanto una densidad de conos variable entre los grados de FH [48].

## 3.5 HALLAZGOS EN OCT DE LAS DISTROFIAS DE CONOS

### 3.5.1 ACROMATOPSIA

Con el advenimiento de la **tomografía de coherencia óptica (OCT)** se han descrito cambios variables en la estructura retiniana externa en el centro de la mácula en pacientes con acromatopsia, tales alteraciones se sitúan a nivel del segmento interno de los fotorreceptores en la zona elipsoide **(ISe)** y a nivel del epitelio pigmentario de la retina (EPR) [20].

En 2014, Sundaram et al. describieron cinco cambios morfológicos en el OCT de dominio espectral que incluían: (1) continuidad de la zona elipsoide del **segmento interno (ISe)**, (2) interrupción de la **ISe**, (3) ausencia de la **ISe**, (4) presencia de una zona hiporrefléctica y (5) atrofia de la retina externa incluyendo pérdida del EPR. Estos cambios estructurales no se correlacionaron con edad y genotipo, el 50% presentaba hipoplasia foveal [21].

Diversos estudios han utilizado esta clasificación para valorar a pacientes con **el** acromatopsia con fines de seguimiento para reportar cambios durante la evolución. En 2017 se publicó un estudio longitudinal por Langlo et al donde se les realizó estudio de OCT a 41 pacientes con el diagnóstico de acromatopsia congénita durante 26 meses de los cuales 15 presentaron una zona elipsoide intacta (grado I), 12 una interrupción focal de la zona elipsoide (grado II), 1 paciente presentó ausencia de la zona elipsoide (grado III) y 13 pacientes presentaron una región hiporrefléctica por debajo de la membrana limitante externa (grado IV). Ningún paciente presentó atrofia de la retina externa (grado V). Un hallazgo a destacar fue que 7 pacientes de la muestra tuvieron un cambio en el OCT respecto al basal con el de seguimiento. En tres pacientes hubo un cambio del grado I al grado II, dos pacientes del grado II al grado IV y dos pacientes tuvieron regresión de la estadificación basal [22].

Hirji et al, en 2018 publicaron un estudio longitudinal donde incluyeron a 50 pacientes con un seguimiento entre 32 y 86 meses, se categorizó en base a la estadificación de Sundaram y se midieron variables como el grosor foveal total y la capa nuclear externa. Se observó que 8 pacientes se encontraron de forma basal en grado I, 15 en grado II, 8 en grado III, 14 en grado IV y 3 en grado V. Seis de los pacientes (12%) mostraron una progresión cualitativa bilateral. El resto de hallazgos significativos fue un discreto incremento en el grosor de la capa nuclear externa [23].

Mastey et al en 2019 realizaron un estudio para analizar la simetría interocular del grosor de la capa nuclear externa en 76 pacientes con el diagnóstico de acromatopsia, se incluyeron a 42 controles. La media de grosor de capa nuclear externa en los pacientes con acromatopsia fue de  $79.7 \pm 18.3$   $\mu$ m para el ojo derecho y  $79.2 \pm 18,7$   $\mu$ m para el ojo izquierdo, comparado con los controles de  $112.9 \pm 15.2$  (ojo derecho)

y  $112.1 \pm 13.9$  um (ojo izquierdo). El grosor no difirió entre los ojos con acromatopsia y tampoco en los controles [24].

En cuanto acromatopsia e HF, se ha reportado dicho hallazgo por OCT en el 52 al 80% de casos con acromatopsia. En particular en pacientes con mutaciones en el gen ATF6 se ha observado HF en todos los casos (21, 49). Kuht et al analizaron 907 pacientes con HF y confirmación diagnóstica molecular de diferentes patologías asociadas incluyendo acromatopsia. Observaron HF atípica en el 67% de los casos con acromatopsia, a su vez éstos tuvieron peor agudeza visual que los casos con HF típica (50).

### 3.5.2 MONOCROMATISMO CONO AZUL (S)

Se ha descrito mediante OCT de dominio espectral en pacientes con monocromatismo de conos S un variable adelgazamiento macular, con disrupción focal de la zona elipsoide. A pesar de describirse ésta enfermedad como una condición estacionaria, autores han descrito un incremento progresivo del adelgazamiento de la capa nuclear externa foveal en pacientes añosos, y de igual forma, pacientes con fenotipos no progresivos [25, 26].

En un reporte de caso de una paciente femenina con monocromatismo cono azul se reportó mediante OCT de dominio espectral hipoplasia foveal aunado a irregularidades focales a nivel de la zona elipsoide en el área fovea así como engrosamiento de los vasos coroideos profundos (capa de Haller) y fragmentación de la MLE. Se describe como el primer caso de hipoplasia foveal en un paciente con monocromatismo cono azul y se asoció a una mutación en los genes OPN1LW/OPN1MW y GPR143, la cual no se había reportado previamente en otros estudios [27].

### 3.5.3 OTRAS DISTROFIAS ESTACIONARIAS

En la tricomacia de oligoconos, los hallazgos reportados mediante OCT de dominio espectral son una aparente reducción de la longitud del segmento externo de los fotorreceptores, junto a una disminuida intensidad de la zona elipsoide por fuera de la fovea de un fondo de ojo con apariencia normal en estos pacientes [28].

En una serie de casos de niños con retinopatía asociada a RGS9/R9AP (bradiopsia) se describió en todos los pacientes: fondo de ojo normal; reducida agudeza visual; visión cromática normal y sin anomalías estructurales demostradas mediante OCT de dominio espectral o autofluorescencia [29].

En la enfermedad ocular de Bornholm se ha descrito un reducido grosor retiniano como hallazgo en el OCT de dominio espectral [15].

En cuanto a hipoplasia foveal en distrofias de cono-bastón, el hallazgo principal es una alteración en el patrón de laminación de las capas de la retina lo cual se ha sugerido es resultado de una malformación foveal secundaria a interrupción de apoptosis durante su formación (51).

### 3.5.4 DISTROFIAS PROGRESIVAS DE CONOS Y CONO-BASTÓN

Se ha descrito en la OCT como hallazgo temprano una ausencia de la zona de interdigitación de los fotorreceptores en pacientes con COD y CORD. Otro hallazgo es la progresiva pérdida de la zona elipsoide. En la enfermedad avanzada se manifiesta una atrofia de la retina externa del área macular y del EPR [30].

En 2013, Lima et al describieron los hallazgos mediante OCT de dominio espectral de 24 ojos de 12 pacientes con el diagnóstico de distrofia de cono-bastón. Observaron una ausencia de la zona de interdigitación (región de interdigitación entre el segmento externo y el proceso apical del EPR) en toda el área evaluada mediante OCT incluyendo el área foveal de los 24 ojos. A nivel de la fovea, se observó una pérdida de la membrana limitante externa en 20 ojos (83%) y ausencia de la zona elipsoide en 22 ojos (92%). Fuera de la fovea, la intensidad de la reflectividad en la zona elipsoide se encontró disminuida. El complejo EPR fue identificado en todos los pacientes, no se reportó edema macular quístico [31].

Sisk et al en 2018 describieron los hallazgos tomográficos de 3 pacientes con distrofia periférica de conos, observaron una pérdida de los elementos externos de la retina, en particular del segmento interno de la zona elipsoide y de la membrana limitante externa específicamente dentro de las zonas de hiperautofluorescencia en el área macular [32].

La coroides es un tejido vascular complejo que proporciona oxígeno y nutrientes a las células del EPR y a los fotorreceptores cuya demanda metabólica es alta. Dados los hallazgos en funduscopia relacionados a atrofia coriorretiniana se cree la coriocapilaris pudiera tener un papel en los estadios avanzados de éstas enfermedades [33].

En 2019, Wei et al realizaron un estudio retrospectivo para valorar cambios estructurales a nivel de la coroides utilizando una herramienta denominada índice de vascularidad coroidea (CVI) mediante OCT-EDI (enhanced depth imaging) e incluyeron a 26 pacientes con el diagnóstico de retinitis pigmentosa, enfermedad de Stargardt, distrofia cono-bastón, enfermedad de best y distrofia de Bietti, además de un grupo control de 32 pacientes sanos. La CVI media de los pacientes con alguna distrofia retiniana fue de  $52 \pm 9\%$  la cual fue significativamente menor a la observada en los controles sanos ( $70 \pm 3\%$ ). En los pacientes con distrofia cono-bastón la CVI fue de  $46 \pm 10\%$  y aunque no hubo diferencias significativas entre los subgrupos de distrofias, todas ellas asociaron una menor CVI una vez ajustado para la edad, género, agudeza visual y tiempo de síntomas [34].

El grosor coroideo se ha abordado en otros trabajos recientes como por Sabbaghi et al en 2020, donde realizaron un estudio comparativo en 503 ojos con retinitis pigmentosa (n=264), distrofia cono-bastón (n=109), enfermedad de Stargardt (n=76) y el síndrome de Usher (n=54) contra 109 ojos sanos como control. A diferencia de la retinitis pigmentosa y el síndrome de Usher donde se encontró una marcada disminución estadísticamente significativa en el grosor coroido, contrario a lo observado en la distrofia cono-bastón donde no hubo diferencias significativas [35].

A comparación del estudio previo donde no se encontraron alteraciones del grosor coroideo, Ayyildiz et al realizaron un estudio en 40 ojos de 20 pacientes con distrofia de conos a los cuales realizó EDI-OCT y se comparó con un grupo control. Observaron que al grosor coroideo era significativamente más delgado en pacientes con distrofia de conos a comparación del estudio control. A su vez, mostraron que el grosor foveal central se encontraba también disminuido en el grupo de las distrofias [36].

Boulanger-Scemama et al en 2019 estudiaron los hallazgos en OCT de dominio espectral en una cohorte de 58 pacientes con el diagnóstico molecular de distrofia de conos o distrofia de cono-bastón y se asociaron los cambios estructurales a mutaciones genéticas en particular. Las anomalías más frecuentemente observadas fueron una interrupción focal retrofoveal asociada a mutaciones en el gen GUCY2D (50%), atrofia retiniana externa con puntos hiperreflécticos asociado a mutaciones en ABCA4 (69%) y preservación foveal sin involucro anormal en aquellos con mutaciones en el gen CRX (50%). Las alteraciones estructurales las dividieron respecto al sitio afectado. A nivel de la retina interna: quistes maculares hiporreflécticos en el 4%; a nivel de la retina externa, disrupción de la MLE a nivel foveal (80%), fuera de la fovea (50%); disrupción de la zona elipsoide a nivel foveal (94%), fuera de la fovea (61%); disrupción de la zona de interdigación a nivel foveal (100%), fuera de la fovea (86%); a nivel del EPR (0%); cavitación hiporrefléctica foveal (6%); no involucro foveal (12%); depósitos hiperreflécticos por encima del EPR (28%); tubulaciones en la retina externa (2%); atrofia de la capa nuclear externa en la región macular (73%); atrofia difusa de la retina externa por fuera de las arcadas vasculares (41%). Los autores describen que las anomalías de las bandas hiperreflécticas externas se observan más frecuentemente en las regiones foveales y perifoveales, donde la densidad de conos es más alta. En estadios avanzados, se observó una atrofia de la capa nuclear externa con un defecto de ventana que provoca una hiperreflectividad coroidea subyacente, limitado a nivel macular o extendido hacia retina periférica [37].

Oh et al en 2020 realizaron un estudio retrospectivo sobre 36 pacientes, de los cuales 12 presentaban acromatopsia y 3 con distrofia de conos, el resto contaba con el diagnóstico diferente a distrofia de conos. Utilizaron el término “*optical gap*” (o espacio óptico) previamente descrito por Leng et al en 2012 en el OCT de dominio espectral para referirse a un fenotipo de diagnósticos diferenciales que incluye a la enfermedad de Stargardt, acromatopsia, distrofias de conos (asociadas a deficiencia de ciclasas), entre otras distrofias retinianas hereditarias, toxicidad química y lesiones ocupacionales o ambientales. El “*optical*

*gap*” fue evaluado en un análisis longitudinal para describir su progresión en los pacientes con las enfermedades descritas. Se definió como una pérdida focal de la zona elipsoide en el área foveal y parafoveal. El ancho del *optical gap* se definió como la longitud contigua más larga de interrupción en la línea elipsoide además de la presencia de un espacio vacante en su lugar. La altura del *optical gap* se definió como la distancia entre la MLE y el EPR-Bruch en la fovea. Los hallazgos más representativos fueron a nivel de la anchura del *optical gap*, cuyo aumento fue mayor en los pacientes con distrofia de conos (31.9  $\mu\text{m}/\text{año}$ ) comparado con pacientes con acromatopsia (16.2 $\mu\text{m}/\text{año}$ ). Concluyeron que la naturaleza progresiva del *optical gap* sugiere que es un biomarcador para entender la progresión de las enfermedades [38].

Se documentó en un reporte de caso de una paciente femenina de 4 años de edad con el diagnóstico de distrofia cono-bastón asociada a ABCA-4 que desarrolló quistes maculares, los cuales durante la vigilancia persistieron por 24 meses hasta su resolución completa desarrollando adelgazamiento retiniano y atrofia macular con la consiguiente baja visual. Se correlacionó directamente la formación del edema macular y la baja visual con la distrofia asociada al ABCA-4, así como la aparición del edema para predecir una eventual pérdida visual [39].

### 3.6 HALLAZGOS POR A-OCT EN LAS DISTROFIAS DE CONOS

La angiografía por tomografía de coherencia óptica (A-OCT) es una técnica de imagen no invasiva que presenta de forma cualitativa y cuantitativa la estructura microvascular en las diferentes capas de la retina así como del nervio óptico sin la necesidad de utilizar material de contraste [40].

Debido a su utilidad en la visualización de la microvasculatura retiniana in vivo, se ha realizado una extensa investigación para encontrar la utilidad en múltiples patologías incluyendo retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad o uveítis. Se le considera un estudio científicamente novedoso y relevante para una mejor comprensión de la fisiopatología de dichas entidades [41].

Son pocos los estudios realizados en las distrofias estacionarias y progresivas de conos, de entre los cuales no existen sobre la distrofia de conos estacionaria más prevalente de ellas; la acromatopsia. Se resumen a continuación algunos de ellos.

Toto et al en 2020 describieron el primer trabajo sobre A-OCT y distrofias de conos progresivas. Se realizó un estudio prospectivo de casos-contrroles donde se incluyeron a 20 pacientes (40 ojos) con distrofia de conos y a 20 pacientes control sanos (20 ojos). Se les realizó abordaje exploratorio clínico, microperimetría, ERG total, en patrón y multifocal, así como A-OCT. Se documentaron las densidades vasculares (DV) del plexo capilar superficial y profundo (PCS y PCD), y la coriocapilaris (CC), divididas en región foveal y parafoveal. Observaron que el grosor foveal y parafoveal; las DV del PCS foveal y PCD



parafoveal, mostraron una reducción cuantitativa significativa en los pacientes con distrofia de conos comparado con los controles. Además, observaron un incremento en la zona foveal avascular. La DV de la CC no mostró diferencias significativas entre los dos grupos. Concluyeron que ojos con distrofia de conos muestran una significativa reducción en el grosor retiniano relacionado a una reducida densidad vascular, posiblemente ocasionado por una disminución en las demandas metabólicas. Adicional a esto, se encontró una correlación significativa en la densidad vascular y la pérdida de la función [42].

Alper et al en 2021 realizaron un estudio destinado a evaluar la perfusión macular utilizando el A-OCT en pacientes con distrofia de conos para determinar hallazgos cuantitativos del A-OCT y comparar con parámetros funcionales. Se obtuvieron a partir del A-OCT la densidad vascular del plexo capilar superficial y profundo a nivel de la mácula, también la densidad del flujo de la zona foveal avascular (ZFA) y coriocapilaris. Se compararon 36 ojos de pacientes con distrofia de conos y 38 ojos de pacientes sanos. La DV fue significativamente menor en todas las áreas a excepción de la fovea en el PCS en el grupo de distrofias de conos comparado con el grupo control. La agudeza visual se asoció a la DV del PCS y PCP excepto a nivel del PCS en la fovea. Concluyeron que el A-OCT mostró datos cuantitativos de una disminuida perfusión en las distrofias de conos en comparación con pacientes sanos [43].

Sabbaghi et al, realizaron un estudio comparativo transversal sobre hallazgos en A-OCT de 59 pacientes confirmados genéticamente con alguna distrofia hereditaria de la retina, de los cuales 9 pacientes contaban con el diagnóstico de distrofia cono-bastón (18 ojos), y se compararon con pacientes sanos como control. En el caso de las distrofias cono-bastón, se observó una DV de la PCP parafoveal significativamente menor que los controles, a su vez la media de DV perifoveal también mostró menores valores de forma significativa [44].

D'Esposito et al observaron en su estudio de imagen multimodal en pacientes con distrofia conos una disminución de la densidad de la coroides, en específico de la coriocapilaris [45].

Monferrer-Adusara et al describen un reporte de caso sobre una paciente de 34 años de edad con el diagnóstico de distrofia de conos asociada a ABCA4, se abordó mediante imagen multimodal en cuyo caso el OCT de dominio espectral mostró una cavitación focal incompleta en ambas foveas y en A-OCT observaron una reducción de la densidad del plexo capilar superficial y profundo, aumento del área foveal avascular, así como áreas de vacío sutil en el flujo vascular de la coriocapilaris [46].

### 3.6.1 A-OCT E HIPOPLASIA FOVEAL

Kaivon et al han reportado en pacientes con HF idiopática y secundaria a albinismo cambios por A-OCT principalmente en el PCP en grado variable, PCS intacto y ZFA ausente en todos los pacientes. Grados menores de HF se asociaron a agudeza visual intacta mientras que grados más severos de HF a peor

agudeza visual. Concluyen que una ZFA intacta a nivel del PCP permite una adecuada diferenciación de capas externas de la retina para preservar la agudeza visual, contrario a un PCP ausente que inhibe la especialización de los fotorreceptores [52].

Mai Le et al evaluaron la DV por A-OCT en pacientes con HF idiopática comparado con un grupo control. Observaron una disminución de la DV tanto en el PCS como PCP en los casos de HF [53]. Linderman et al evaluaron la ZFA en pacientes con acromatopsia e hipoplasia foveal, 31 de 42 pacientes tenían una ZFA presente (74%), el área en mm<sup>2</sup> no variaba respecto a valores normativos previamente publicados, sin embargo, observaron una disminución en la circularidad de la ZFA en comparación con una cohorte normativa. Concluyeron que es posible observar una ZFA presente en ausencia de depresión foveal en pacientes con acromatopsia, contrario a lo reportado en otros estudios con HF asociada a otras patologías donde generalmente existe ausencia total de la ZFA. Se hipotetiza que, en acromatopsia, la formación de la ZFA no parece ser el único factor que determina la completa formación de la depresión foveal [54].

## 4. JUSTIFICACIÓN

Las observaciones obtenidas en éste proyecto de investigación contribuyen a fortalecer el conocimiento teórico basado en evidencia científica sobre la relación entre en la microvasculatura retiniana y las distrofias de conos para proporcionar un mejor entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad y abrir camino a futuras opciones terapéuticas, de igual forma describimos los hallazgos estructurales por tomografía de coherencia óptica más comunes en los pacientes con distrofia de conos lo cual resulta relevante ya que lo observado y analizado permitirá demostrar los resultado teóricos de una patología de suma rareza por parte de una institución de referencia como la nuestra.

## 5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La distrofia de conos es una patología rara hereditaria que provoca una importante discapacidad asociada a ceguera legal involucrando de forma importante la calidad de vida y el entorno de los pacientes que la padecen, por su prevalencia se desconoce de forma global la patogenia de la enfermedad, así como los hallazgos en estudios de imagen ante una inicial duda diagnóstica. Es por esto que resulta relevante indagar en hallazgos estructurales a nivel de la OCT que pudieran orientar hacia la patología en cuestión, así como obtener un mayor entendimiento de la vasculatura mediante A-OCT y OCT EDI que subyace en las distrofias de conos, con el fin de contribuir conocimiento que pudiera potencialmente dirigir o crear nuevas líneas de tratamiento en estas enfermedades hereditarias retinianas que cuentan con un alto impacto

en la visión de los pacientes que las padecen. La presente propuesta intenta observar, comparar y correlacionar cambios estructurales a nivel de la OCT y diferencias cuantitativas mediante A-OCT con la función visual.

## 6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen hallazgos significativos en la microvasculatura retiniana y coriocapilar, por A-OCT, y en la arquitectura de las capas de la retina y grosor coroideo por OCT de dominio espectral en pacientes con distrofías de conos?

## 7. OBJETIVOS

### 7.1 OBJETIVO GENERAL

Describir los cambios vasculares y estructurales de la retina y coroides mediante OCT-SD y A-OCT en pacientes con distrofia de conos.

### 7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar los hallazgos de la microvasculatura superficial (PCS) foveal mediante A-OCT en pacientes sanos y pacientes con el diagnóstico de distrofia de conos.
- Analizar cambios en la arquitectura de las capas internas y externas de la retina mediante OCT-SD en pacientes con distrofia de conos.
- Valorar el grosor coroideo mediante OCT-EDI en pacientes con distrofia de conos.
- Correlacionar los hallazgos cuantitativos y cualitativos observados en los estudios de imagen con la agudeza visual mejor corregida (logMAR) en pacientes con distrofías de conos.

## 8. HIPÓTESIS

Los pacientes con distrofia de conos estacionaria y progresiva tienen alteraciones en la estructura y microvasculatura retiniana por OCT-SD y A-OCT que se correlacionan con la agudeza visual mejor corregida.

## 9. MATERIAL Y MÉTODOS

### 9.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional con diseño transversal, analítico y ambispectivo. Se realizó una revisión de expedientes de los 10 años previos que cumplieran con los criterios de inclusión, la corroboración diagnóstica en el expediente clínico contuvo exploración completa, electroretinograma total (ERG-t) y OCT-SD. Se incluyeron ambos ojos del total de pacientes incluidos, así como la misma cantidad de ojos de pacientes sanos que formaron parte de un grupo control. Previo a llevar a cabo cualquier tipo de examinación, los procedimientos a realizar se explicaron en detalle a los pacientes y sus respectivos familiares (en menores de 18 años de edad) y todos firmaron un consentimiento informado. Éste estudio se adhirió a los principios de la Declaración de Helsinki.

Los pacientes admitidos en el estudio contenían en su historial clínico una examinación oftalmológica completa que incluye refracción, agudeza visual mejor corregida (AVMC) medida con carta de Snellen y trasladada a escala LogMAR (logaritmo del ángulo de resolución mínimo), toma de presión intraocular (tonometría de Goldmann), exploración bajo lámpara de hendidura, dilatación del fondo de ojo, electroretinograma total (RetiPort System, Roland Consult, Brandenburg Germany). A todos los pacientes se les realizó A-OCT del área macular bajo las mismas condiciones. Las imágenes obtenidas por A-OCT de los pacientes y el grupo control sano se realizaron con un equipo Cirrus HD-OCT modelo 5000 (Zeiss Angioplex™). A los pacientes del grupo control se les realizó estudio de A-OCT al momento de admisión. No se le realizó nuevo ERG-t al grupo en cuestión y grupo control.

Las imágenes a obtener mediante el equipo de A-OCT se basan en un algoritmo de angiografía por decorrelación de amplitud en espectro dividido. Se otorgó la información necesaria a cada paciente para completar la prueba. Todas las valoraciones se realizaron bajo las mismas condiciones y en la misma localización. Se obtuvieron imágenes del área macular de 6x6 mm<sup>2</sup>. El sistema del equipo posee una velocidad de 68,000 escaneos tipo A por segundo utilizando una fuente de luz centrada a 840 nm y ancho de banda de 45 nm. El valor de la densidad vascular (DV) del plexo superficial capilar (PSC) se obtuvo a partir de la imagen completa, así como del área foveal, parafoveal y perifoveal se obtuvo mediante segmentación automática. Se obtuvo el grosor retiniano de estas áreas anatómicas y la medida de la zona foveal avascular (ZFA). El área de la ZFA se define como el área macular foveal sin señal de flujo sanguíneo, calculada en toda la retina. La medición del PCS se realizó a 3 µm por debajo del límite de la membrana limitante interna (MLI) hacia 15 µm por debajo del límite de la capa plexiforme interna (CPI).

Las imágenes de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (OCT-SD) se tomaron en ambos ojos posterior a dilatación pupilar con colirio de tropicamida al 1% y fenilefrina al 2.5%. Los escaneos lineales y de volumen retiniano se adquirieron mediante un equipo Spectralis (Heidelberg

Engineering, Heidelberg, Germany). La evaluación cualitativa y cuantitativa de la conformación foveal se realizó en las imágenes tomadas. La zona elipsoide (ZE) se identifica como una segunda banda hiperrefléctica en la retina externa y se localiza justo por debajo de la membrana limitante externa (MLE), normalmente se observa como una línea continua de reflectividad homogénea, cuya alteración va desde la disrupción (irregularidad de la banda con pérdida de sus contornos y variaciones en la reflectividad) a la ausencia (pérdida completa de alguna sección a nivel foveal).

Se utilizó la técnica de profundidad de imagen mejorada o *enhanced depth imaging* (EDI) en las imágenes de OCT-SD para permitir una examinación tanto de la retina y coroides usando técnicas de enfoque específicas. Todos los pacientes se examinaron bajo dilatación pupilar como parte de la valoración por OCT-SD. Cada sección obtenida utilizó un programa de rastreo ocular para mejorar la tasa de ruido-señal. Se obtuvo en cada sujeto una imagen horizontal a través de la fovea. El grosor coroideo (GC) se midió de forma manual en dirección vertical desde la interface EPR/membrana de Bruch hacia la interface esclerocoroidea. La coroides fue medida de forma independiente por un técnico experimentado a nivel del centro de la fovea y a 750  $\mu\text{m}$  desde las regiones nasal y temporal al centro de la fovea.

Para minimizar los artefactos en los escaneos relacionados al nistagmo, se alentó a los pacientes que podían controlar voluntariamente su nistagmo a que lo hicieran durante la toma de imágenes. Aquellos con dificultad para mantener la mirada estable se les solicitó fijar a un objetivo externo adjunto al equipo. Se instruyó en fijar al objetivo con un ojo mientras el ojo contrario fue escaneado con el fin disminuir el nistagmo. La fuerza de la señal se definió con la puntuación de calidad generada por el equipo. Sólo se aceptaron imágenes con una calidad mayor de  $\geq 25$  dB.

## 9.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con el diagnóstico de distrofia de conos, de cualquier edad y género, diagnosticados o atendidos en el departamento de retina del Hospital de la Luz durante el año 2012 a 2022.
- Pacientes con expediente clínico completo (antecedentes patológicos y oftalmológicos, refracción, agudeza visual mejor corregida, sensorialidad, valoración de la percepción al color por Ishihara y Farnsworth; electroretinograma total y tomografía de coherencia óptica) y que corrobore el diagnóstico de distrofia de conos.
- Pacientes con el diagnóstico de distrofia de conos que acepten realizarse los estudios complementarios para realizar el trabajo de investigación.

### 9.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Opacidad de medios que impida realización de OCT-SD y A-OCT.
- Otras enfermedades oculares como glaucoma, patología de retina, etc.
- Historia de cirugía ocular.

### 9.4 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que nieguen realizarse los estudios complementarios planteados en este trabajo de investigación y con examinación oftalmológica incompleta.
- Nistagmo prominente que impida la realización de los estudios.
- Pobre señal de imagen mediante OCT-A (fuerza de señal <70)
- Artefactos de movimiento
- Errores de segmentación asociados.

### 9.5 VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
DISTROFIA DE CONOS	Los síndromes de disfunción de conos o distrofias estacionarias, son un grupo de condiciones hereditarias que presentan al nacimiento o en la infancia temprana con pérdida de visión y anormalidades variables en la visión cromática, nistagmo y fotofobia. Las distrofias progresivas son enfermedades hereditarias caracterizadas por degeneración primaria de conos y se presenta pérdida de la visión central, fotofobia y alteraciones en la percepción del color y se presentan después de los 12 años.	Se registran pacientes con los datos clínicos de Distrofia de conos.	Cualitativa	1.- Si 2.- No
EDAD	Tiempo transcurrido entre el nacimiento hasta el momento de la primera intervención.	Tiempo transcurrido entre el nacimiento hasta el momento de la primera intervención calculada en años.	Cuantitativa	Años
SEXO	Condición que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres.	Sexo consignado en la hoja de registro	Cualitativa	1.- Hombre 2.- Mujer
AGUDEZA VISUAL	Medida de agudeza visual con corrección refractiva.	Agudeza visual consignada en hoja de registro valorada por	Cuantitativa	Snellen LogMAR

MEJOR CORREGIDA		carta de Snellen aplicada refracción respectiva.		
DENSIDAD VASCULAR SUPERFICIAL (DVS)	Proporción de área vascular con flujo sanguíneo superficial sobre el total de área medida.	Porcentaje de área con tejido y flujo vascular en el área superficial.	Cuantitativa	Porcentaje (%)
ZONA FOVEAL AVASCULAR (ZFA)	Región dentro de la fovea en el centro de la retina en la cual hay ausencia de vascularización.	Tamaño de ausencia vascular a nivel del centro del área macular.	Cuantitativa	Milímetros cuadrados
GROSOR RETINIANO	Grosor de la retina entre la membrana limitante interna y la membrana de Bruch.	Grosor de la retina registrado automáticamente por OCT.	Cuantitativa	Micrómetros
GROSOR COROIDEO	Grosor coroides medido a partir del complejo interface EPR/membrana de Bruch e interface esclerocoroidea.	Grosor de la coroides registrado manualmente por OCT-EDI.	Cuantitativa	Micrómetros
ESTRUCTURA RETINIANA	Volumen y escaneo lineal cuantitativa y cualitativa del área macular en la retina por OCT-SD.	Características cualitativas de la estructura retiniana en el área macular.	Cualitativa	Zonas hiper e hipo-refréticas.

## 9.6 ANÁLISIS DE DATOS

Las variables cualitativas se resumieron en valores absolutos y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas previamente fueron probadas con la prueba de Shapiro Wilk para conocer si su distribución era o no paramétrica; aquellas variables con distribución paramétrica se resumieron con medias y desviación estándar y en caso contrario con mediana y rango intercuartílico. Se realizó análisis comparativo de las variables cuantitativas entre los pacientes con distrofia de conos y un grupo control. En aquellas variables con distribución paramétrica se empleó la prueba t de Student para grupos independientes y en caso contrario la prueba U de Mann Whitney. Finalmente se realizó análisis de correlación entre la agudeza visual y las variables cuantitativas obtenidas por OCT. Aquellas con distribución paramétrica se calculó el coeficiente de correlación de Pearson y en caso contrario, se calculó el coeficiente de correlación de Spearman. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró como estadísticamente significativo. Para el procesamiento de datos utilizó el programa SPSS v. 26 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

## 10. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 9 casos y 9 controles, por lo que se analizaron un total de 36 ojos. La mediana de edad de los pacientes fue de 20 años (17-22 años), la mayor parte fueron hombres (relación hombre:mujer de 2:1).

En relación a los casos, la variante más común fue la acromatopsia completa, seguida de la distrofia de conos/**distrofia cono-bastón** (ver figura 1); mientras que la principal variante patogénica fue la de CNGA3 seguida de POC1B (ver figura 2), siendo el mecanismo de herencia más común la forma autosómica recesiva (88.9%).

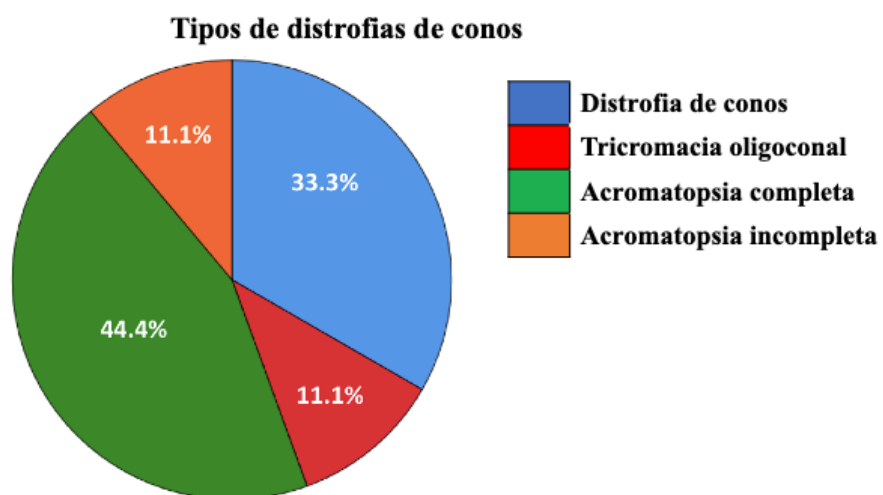


Figura 1. Tipos de distrofias de conos en la población de estudio.

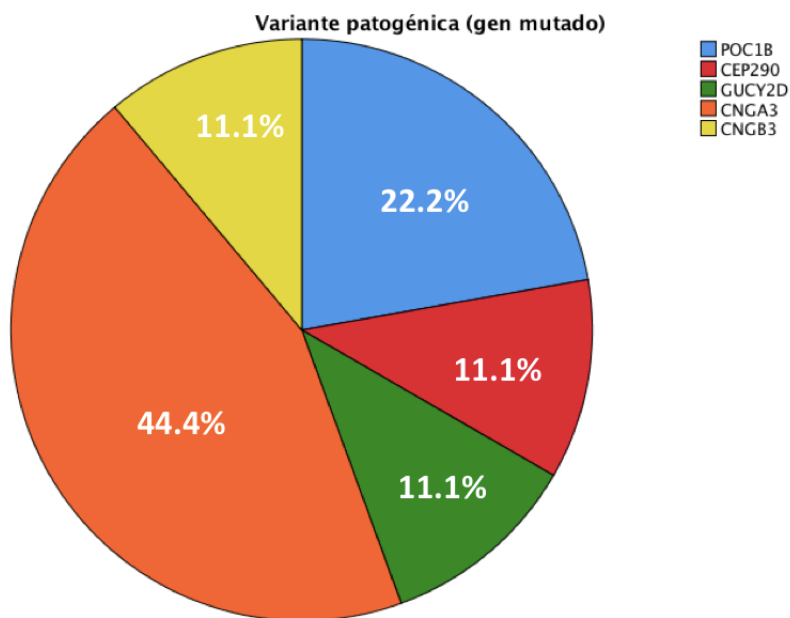


Figura 2. Variantes patogénicas en la población de estudio.



En relación a la agudeza visual mejor corregida evaluada por LogMAR, la media de los pacientes afectados fue de  $0.786 \pm 0.196$ .

En relación a los hallazgos cualitativos evaluados por OCT-SD del área macular, las alteraciones más frecuentemente encontradas fueron la disrupción focal, el aspecto irregular o atenuado de la zona elipsoide y una lesión pseudoviteliforme por encima del epitelio pigmentado de la retina. Las características cualitativas se resumen en la tabla 1.

<b>Características cualitativas por OCT-SD de área macular</b>	<b>Resultados (n=18)</b>
<b>Disrupción focal (ZE)</b>	<b>15 (83%)<sup>^</sup></b>
Ausencia de banda (ZE)	6 (33%) <sup>^</sup>
Región hiporreflectiva sub-MLE	4 (22%) <sup>^</sup>
Atrofia retina externa	2 (11%) <sup>^</sup>
<b>Aspecto irregular (ZE)</b>	<b>10 (55%)<sup>^</sup></b>
Disrupción MLE	5 (28%) <sup>^</sup>
Disrupción ZI	5 (28%) <sup>^</sup>
Disrupción EPR	5 (28%) <sup>^</sup>
Cavitación foveal hiporreflectiva	8 (44%) <sup>^</sup>
<b>Lesión pseudoviteliforme supra-EPR</b>	<b>10 (55%)<sup>^</sup></b>
Hipoplasia foveal (presencia plexiforme interna)	6 (33%) <sup>^</sup>
Tubulaciones de retina externa	1 (6%) <sup>^</sup>
Atrofia CNE	7 (39%) <sup>^</sup>
Quistes maculares hiporreflectivos	2 (11%) <sup>^</sup>

**Tabla 1. Características cualitativas por OCT-SD de la población en estudio.** *Las variables cualitativas se resumieron con frecuencias absolutas (frecuencias relativas)<sup>^</sup>. Abreviaturas: ZE zona elipsoide; MLE membrana limitante externa; ZI zona de interdigitación; EPR epitelio pigmentado de la retina; CNE capa nuclear externa. Se resaltan en negritas las variables más frecuentes.*

Los aspectos destacables infundados como hallazgos de la enfermedad en la tabla previa ofrecen una variabilidad en el daño del tejido retiniano. Englobamos los hallazgos de dicha tabla con el patrón degenerativo de toda el área macular en cada paciente de la serie de casos con la finalidad de encontrar un probable orden en la manifestación patológica principalmente por sus frecuencias (Tabla 2).

Hallazgos estructurales maculares destacados y agrupados por OCT-SD	Resultados (n=18)
Atenuación de líneas externas hiperreflectivas (MLE, ZE)	17 (94%) <sup>^</sup>
Perdida focal de líneas externas hiperreflectivas (MLE, ZE)	10 (55%) <sup>^</sup>
Lesión pseudoviteliforme supra-EPR	10 (55%) <sup>^</sup>
Cavitación foveal	8 (44%) <sup>^</sup>
Hipoplasia foveal asociada	6 (33%) <sup>^</sup>

**Tabla 2. Hallazgos cualitativos estructurales del área macular de forma agrupada acorde a sus frecuencias en la población en estudio.** Las variables cualitativas se resumieron con frecuencias absolutas (frecuencias relativas)<sup>^</sup>. Abreviaturas: ZE zona elipsoide; MLE membrana limitante externa; ZI zona de interdigitación; EPR epitelio pigmentado de la retina.

En relación a las variables cuantitativas evaluadas por OCT-SD del área macular se comparó el grosor en micrómetros entre casos y controles. El grosor fue significativamente menor en todas las regiones del área macular en los casos comparada con los controles ( $p < 0.001$ ). Los resultados de la comparación de ambos grupos se muestran en la tabla 3.

Grosos del área macular	Total (n=36)	Distrofia de conos (n=18)	Controles (n=18)	Valor de p
Foveal ( $\mu\text{m}$ )	233 (194-270.5) <sup>o</sup>	194 (172-225) <sup>o</sup>	270.5 (256-279) <sup>o</sup>	<0.001 (S) <sup>v</sup>
Parafoveal ( $\mu\text{m}$ )	311.5 (278-343.5) <sup>o</sup>	278 (263-284) <sup>o</sup>	343.5 (331-349) <sup>o</sup>	<0.001 (S) <sup>v</sup>
Perifoveal ( $\mu\text{m}$ )	288.5 (262-301.5) <sup>o</sup>	262 (256-267) <sup>o</sup>	301.5 (298-309) <sup>o</sup>	<0.001 (S) <sup>v</sup>

**Tabla 3. Características cuantitativas del área macular evaluados por OCT-SD entre los pacientes con distrofia de conos y el grupo control.** Las variables cuantitativas con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico)<sup>o</sup>; el valor de p se obtuvo empleando la prueba U de Mann Whitney<sup>v</sup>. Abreviaturas:  $\mu\text{m}$  Micrómetros; S Significativo.

Del mismo modo se hizo la comparación del grosor coroideo evaluado por OCT-EDI entre los pacientes con distrofia de conos y el grupo control en donde no se encontraron diferencias significativas en el grosor coroideo entre los pacientes con distrofia de conos y los controles (ver tabla 4).

Grosor coroideo en $\mu\text{m}$	Total (n=36)	Distrofia de conos (n=18)	Controles (n=18)	Valor de p
Subfoveal	304.4 $\pm$ 70.1*	299.5 $\pm$ 89.1*	309.3 $\pm$ 46.1*	0.68 (NS) <sup>r</sup>
Parafoveal	287.7 $\pm$ 65.8*	281.8 $\pm$ 82.8*	289.6 $\pm$ 45.1*	0.73 (NS) <sup>r</sup>

**Tabla 4. Características cuantitativas del grosor coroideo evaluados por OCT-EDI entre los pacientes con distrofia de conos y el grupo control.** Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se resumieron con media $\pm$ desviación estándar\*; el valor de p se obtuvo empleando la prueba t de Student<sup>r</sup>. Abreviaturas:  $\mu\text{m}$  Micrómetros; NS No significativo.

En cuanto a la densidad vascular del plexo capilar superficial evaluada por A-OCT, se comparó el porcentaje entre la población con distrofia de conos y el grupo control encontrándose que solo la densidad vascular a nivel central se encontraba significativamente menor comparada con el grupo control ( $p=0.01$ ), la densidad vascular parafoveal, perifoveal y total no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. Los resultados comparativos se resumen en la tabla 5.

Densidad vascular del PCS (%)	Total (n=36)	Distrofia de conos (n=18)	Controles (n=18)	Valor de p
<b>Central (1 mm)</b>	<b>7.5 (3.8-10.65)<sup>o</sup></b>	<b>4.2 (2.5-9.5)<sup>o</sup></b>	<b>9.3 (7.0-11.2)<sup>o</sup></b>	<b>0.01 (S)<sup>v</sup></b>
Parafoveal (3 mm)	17 (15.85-18.65) <sup>o</sup>	16.8 (15.6-17.7) <sup>o</sup>	18.45 (16.7-19.0) <sup>o</sup>	0.064 (NS) <sup>v</sup>
Perifoveal (6 mm)	17.7 $\pm$ 1.45*	17.1 (16.7-18.3) <sup>o</sup>	18.65 (16.9-19.2) <sup>o</sup>	0.133 (NS) <sup>v</sup>
Total (6 mm)	17.2 $\pm$ 1.6*	16.8 (16.1-17.5) <sup>o</sup>	18.3 (16.5-19.0) <sup>o</sup>	0.068 (NS) <sup>v</sup>

**Tabla 5. Características cuantitativas de la densidad vascular evaluadas por A-OCT entre los pacientes con distrofia de conos y el grupo control.** Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se resumieron con media $\pm$ desviación estándar\*; las variables cuantitativas con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico)<sup>o</sup>; el valor de p se obtuvo empleando la prueba U de Mann Whitney<sup>v</sup>. Abreviaturas: PCS Plexo capilar superficial; NS No significativo; S Significativo. Se marcan en negritas las variables que mostraron significancia estadística.

Por último en relación a la zona foveal avascular evaluada por A-OCT se realizó la comparación del área en milímetros cuadrados, **no encontrándose diferencias** significativas entre los pacientes con distrofia de conos y el grupo control (ver tabla 6).

Área de la zona foveal avascular (mm <sup>2</sup> )	Total (n=36)	Distrofia de conos (n=18)	Controles (n=18)	Valor de p
Área	0.205 (0.105-0.32) <sup>o</sup>	0.165 (0.07-0.41) <sup>o</sup>	0.205 (0.14-0.25) <sup>o</sup>	0.748 (NS) <sup>υ</sup>

**Tabla 6.** Área de la zona foveal evaluada por A-OCT entre los pacientes con distrofia de conos y el grupo control. Las variables cuantitativas con distribución no paramétrica se resumieron con mediana (rango intercuartílico)<sup>o</sup>; el valor de p se obtuvo empleando la prueba U de Mann Whitney<sup>υ</sup>. Abreviaturas: NS No significativo; S Significativo.

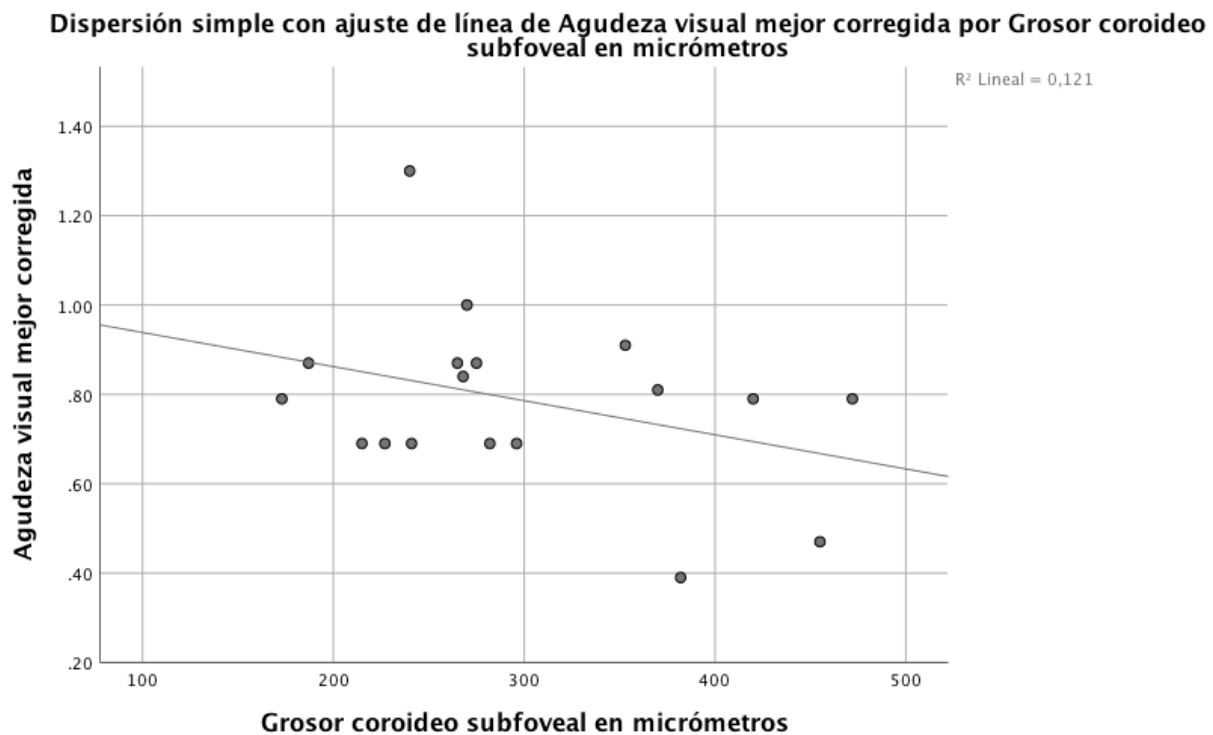
Posteriormente se procedió a realizar análisis de correlación para evaluar los cambios en la agudeza visual mejor corregida (LogMAR) en los pacientes con distrofia de conos. Ninguno de los parámetros cuantitativos evaluados por OCT mostró significancia estadística en la búsqueda de correlación con la agudeza visual. La determinación de los coeficientes de correlación y sus valores de p se resumen en la tabla 7.

Parámetro cuantitativo evaluado por OCT	Coefficiente de correlación	Valor de p
Grosor foveal (mm <sup>2</sup> )	0.024	0.921 (NS) <sup>σ</sup>
Grosor parafoveal (mm <sup>2</sup> )	0.135	0.592 (NS) <sup>σ</sup>
Grosor perifoveal (mm <sup>2</sup> )	0.241	0.336 (NS) <sup>σ</sup>
Densidad vascular del plexo capilar superficial central (%)	-0.262	0.293 (NS) <sup>σ</sup>
Densidad vascular del plexo capilar superficial parafoveal (%)	0.148	0.558 (NS) <sup>σ</sup>
Densidad vascular del plexo capilar superficial perifoveal (%)	0.017	0.947 (NS) <sup>σ</sup>
Densidad vascular del plexo capilar superficial total (%)	0.08	0.753 (NS) <sup>σ</sup>

<b>Área de la zona foveal avascular (mm<sup>2</sup>)</b>	-0.046	0.856 (NS) <sup>σ</sup>
<b>Grosor coroideo subfoveal (μm)</b>	-0.347	0.158 (NS) <sup>ρ</sup>
<b>Grosor coroideo parafoveal (μm)</b>	-0.323	0.191 (NS) <sup>ρ</sup>

**Tabla 7. Correlación entre los parámetros cuantitativos evaluados por OCT con la agudeza visual determinada por logMAR en los pacientes con distrofia de conos.** El valor de p y el coeficiente de correlación se obtuvieron estimando el coeficiente de correlación de Pearson<sup>ρ</sup>; el valor de p y el coeficiente de correlación se obtuvieron estimando el coeficiente de correlación de Spearman<sup>σ</sup>. Abreviaturas: NS No significativo.

A continuación, se muestran los gráficos de correlación de los parámetros cuantitativos con los valores de p más pequeños.



**Figura 3. Gráfico de dispersión entre la agudeza visual determinada por logMAR y el grosor coroideo subfoveal.**

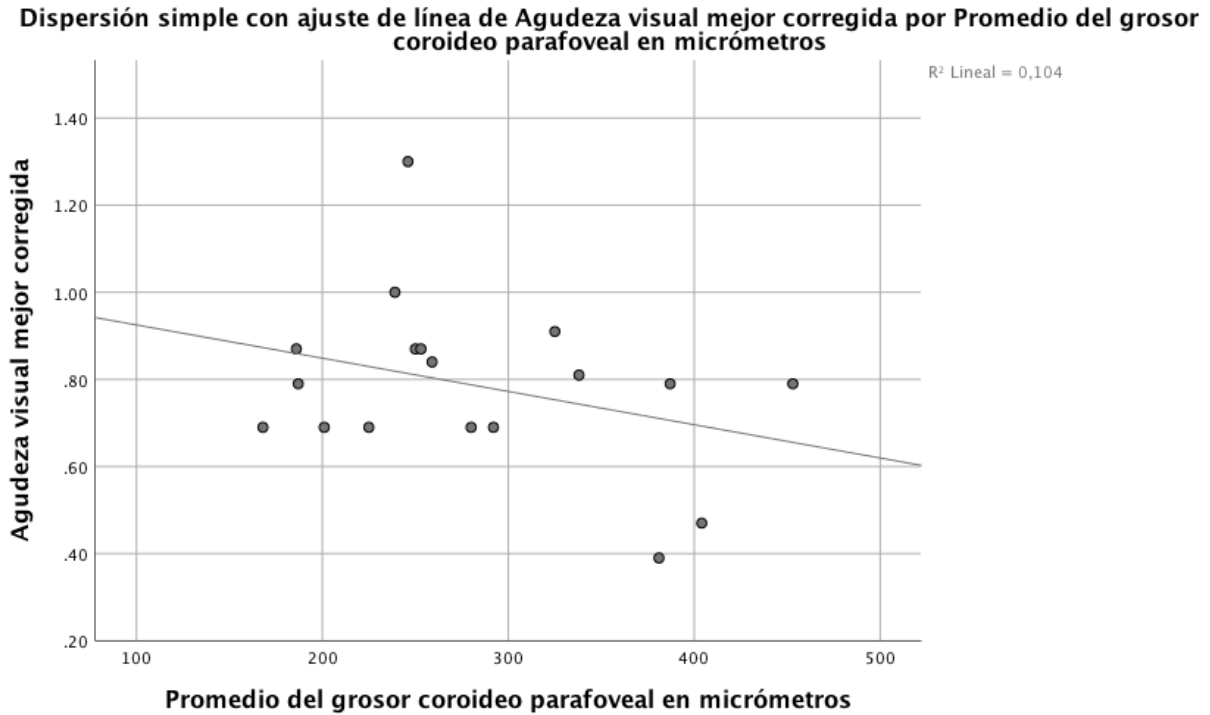


Figura 4. Gráfico de dispersión entre la agudeza visual determinada por logMAR y el grosor coroideo parafoveal.

## 11. DISCUSIÓN

La OCT-SD resulta ser una herramienta útil para representar el daño sectorial de los fotorreceptores en los pacientes con distrofia de conos. En este trabajo describimos las anomalías estructurales más comúnmente observadas en dicho grupo de enfermedades hereditarias de la retina, cuyo fin es dirigir la sospecha diagnóstica ante pacientes con la clínica correspondiente y los hallazgos estructurales por OCT. A su vez, evaluamos la microvasculatura retiniana y vasculatura coroidea mediante A-OCT y OCT-EDI respectivamente con el propósito de proponer un mejor entendimiento de la patogénesis en las distrofias de conos y contribuir a futuras líneas de tratamiento.

Se ha descrito en enfermedades hereditarias de la retina, como retinosis pigmentaria, cambios disfuncionales asociados a la hemodinamia retino-coroidea donde se ha observado disminución del flujo coroideo y retiniano aunado a disminución del calibre vascular. Un estudio realizado en 2010 en pacientes con retinosis pigmentaria encontró niveles elevados de endotelina en plasma y menor flujo de la arteria oftálmica y arterias ciliares posteriores comparado con controles [55].

En la literatura se argumenta un posible efecto vascular en la patogenia de las enfermedades hereditarias de la retina con la idea de que la degeneración en la retina externa inicia por un decremento en

el soporte sanguíneo, por lo cual se intenta aclarar si la pérdida del soporte vascular es una causa o un efecto de la menor demanda metabólica [56, 57, 58].

Se conoce la dependencia de los fotorreceptores y epitelio pigmentado de la retina a la vasculatura retiniana, pero se desconoce si en las distrofias de conos se ve comprometido el flujo sanguíneo de forma primaria o es secundario a la degeneración de las células, acorde a lo reportado en diversas series donde corroboran alteraciones de la microvasculatura retiniana y coroidea [35, 36, 42, 43].

Un estudio de 2013 valoró hallazgos cualitativos por OCT en 30 ojos de 15 pacientes con diagnóstico de distrofia de conos y observaron en la mayoría cambios morfológicos principalmente en las capas externas de la retina, el 73% mostraba alteraciones de la zona elipsoide [59]. Comparado con este estudio donde observamos alguna alteración de la zona elipsoide en el 89%, principalmente por disrupción. Estos hallazgos sugieren que la patología de las distrofias de conos ocurre principalmente en la retina externa, en particular en la zona elipsoide de los fotorreceptores.

El grosor foveal central total observado por Cho y colaboradores fue de 172.3  $\mu\text{m}$ , grosor disminuido significativamente al comparar con controles [59]. De igual forma corroborado con significancia estadística por otra serie donde reportaron un grosor en 162  $\mu\text{m}$  [42]. En este trabajo observamos de igual forma un grosor foveal central disminuido con media de 194  $\mu\text{m}$  el cual fue estadísticamente significativo en comparación con el grupo control. La disminución del grosor a nivel foveal es un hallazgo común de observar en pacientes con distrofia de conos.

Yilmaz y colaboradores en 2021 evaluaron la densidad vascular por A-OCT en 22 pacientes con distrofia de conos. Observaron que la densidad vascular parafoveal y perifoveal del plexo capilar superficial fue significativamente menor comparado con el grupo control, excepto en el área foveal la cual no fue significativa. A su vez, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la zona foveal avascular y los controles [43]. De forma contraria, Toto y colaboradores observaron una densidad vascular disminuida en el área foveal del plexo capilar superficial y una diferencia estadísticamente significativa en la zona foveal avascular [42]. En nuestros resultados observamos que la densidad vascular foveal del plexo capilar superficial fue significativamente menor, excepto en el área parafoveal y perifoveal, hallazgo contrario a lo observado por Yilmaz y colaboradores, una posible explicación de esta diferencia podría deberse al menor número de muestra y equipo de A-OCT utilizado, el cual es diferente entre ambos estudios. Una similitud fue en la zona foveal avascular donde tampoco observamos diferencias significativas. Nuestros resultados de la densidad vascular del plexo superficial fueron similares a los descrito por Toto y colaboradores. A pesar de la similitud en el resultado, difiere su tamaño de muestra y equipo utilizado a nuestro estudio.

Se ha valorado en otros estudios el grosor coroideo subfoveal en pacientes con distrofias de conos y se ha comparado con los controles. Ayyildiz y colaboradores observaron una media del grosor de 240  $\mu\text{m}$

en el grupo de casos y fue estadísticamente significativo por lo que se demostró un adelgazamiento importante de la coroides de pacientes con distrofia de conos, justificando la destrucción progresiva de los segmentos externos en la retina como causa de la reducción de la demanda de oxígeno y por ende una reducción del flujo retiniano y coroideo. No hubo una correlación significativa con la agudeza visual mejor corregida [36]. En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en el grosor coroideo de los pacientes sanos al comparar con los controles. **Tomamos con cautela lo observado por Ayyildiz et al sobre la diferencia de resultados debido a que no confirmaron genéticamente el diagnóstico de distrofia de conos.** Otra serie además de evaluar datos de A-OCT también realizó OCT-EDI en pacientes con distrofia de conos y comparó con controles, sin embargo, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grosor coroideo [42]. De igual forma, tampoco observamos una correlación con la agudeza visual, sin embargo, el grosor coroideo en el análisis de dispersión fueron las variables más cercanas de correlación significativa en cuanto a la agudeza visual. **El tamaño de la muestra podría ser una posible justificación de este acontecimiento.**

La agudeza visual mejor corregida de los pacientes con distrofia de conos reportada en otras series es de 0.70 a 0.71 en la escala logMAR [43, 59]. La agudeza visual mejor corregida en este trabajo fue de 0.78, sin embargo, no hubo correlación estadística con los hallazgos por A-OCT y OCT-EDI. A diferencia de nuestros resultados, otras series han reportado una asociación entre la agudeza visual y las alteraciones vasculares observadas por A-OCT, en particular con el porcentaje de la densidad vascular del plexo capilar superficial y la zona foveal avascular [34, 43].

Los hallazgos particulares por medio de OCT-SD en los pacientes con degeneración de conos de nuestro hospital denotan una tendencia de patrones que pudieran indicar una secuencia de daño con o sin interrupción en la normalidad de la circulación sanguínea adyacente; una categorización posible para estos cambios tan denotables por su frecuencia son: grado 1; atenuación de líneas externas hiperreflectivas (MLE y ZE), grado 2; pérdida focal de líneas externas hiperreflectivas; grado 3, una lesión pseudoviteliforme por encima del EPR, grado 4; cavitación foveal, a cualquiera de estos hallazgos con la posibilidad de tener coadyuvantemente, hipoplasia foveal. La observación detallada de los estudios de imagen, nos lleva a la conclusión en que posiblemente sigan el patrón categorizado, sin embargo, es posible no tenga una correlación pronóstica al hablar de agudeza visual. Y aunque es posible que sea evidente que el hallazgo de pérdida importante de tejido de la porción más funcional del fotorreceptor; como las zonas externas, tenga peso en la agudeza visual del paciente, es posible que la mutación específica de la distrofia sea lo que más carga tenga en cuanto a peor pronóstico visual a informar a pacientes y familiares, esto por lo observado en la teórica alta gravedad del daño estructural y una agudeza visual mejor corregida no tan atenuada. Estos hallazgos y diferencias constatan que las distrofias de conos probablemente manifiesten un peor pronóstico visual acorde a la mutación en particular de cada una de ellas; y no ser justificado únicamente por lo



observado mediante OCT estructural, más sin embargo, es claro que aporta una fuerte inclinación al diagnóstico de degeneración de conos como coadyuvante clínico para su identificación.

## 12. CONCLUSIONES

Las variables cualitativas más frecuentes encontradas por OCT-SD fueron la disrupción focal y el aspecto irregular o atenuado de la zona elipsoide y una lesión pseudoviteliforme por encima del epitelio pigmentado de la retina; con estos hallazgos, el análisis integral de los datos clínicos con los de imagen nos permitieron categorizar en una línea progresiva como posible secuencia de degeneración en los conos.

El grosor foveal, parafoveal y perifoveal evaluados por OCT-SD fueron significativamente más bajos en los pacientes con distrofia de conos. Sin embargo, por OCT-EDI no se observaron diferencias significativas en el grosor coroideo subfoveal y parafoveal evaluados por OCT-EDI entre los pacientes con distrofia de conos y los controles. Tampoco se observó una correlación estadísticamente significativa entre los hallazgos cuantitativos y la agudeza visual mejor corregida de los pacientes con distrofia de conos.

Debido a que el grosor retiniano disminuido es un dato significativo y constante reportado en las diferentes series incluyendo este trabajo, es posible que su hallazgo se relacione con la propia degeneración de la retina en pacientes con distrofia de conos y secundariamente puedan existir o no alteraciones vasculares descritas en A-OCT y OCT-EDI lo cual apoya la teoría de una disminución de la vasculatura y flujo retino-coroideo secundario a una demanda metabólica reducida.

La hipótesis de un peso relevante al desarrollo circulatorio de la retina como parte de la fisiopatología y origen de las distrofias de conos, podría no ser la línea adecuada de seguimiento; las comparaciones entre estudios y el nuestro nos permiten considerar que el daño degenerativo inherente del tejido propicia la falta de función y consiguiente disminución en el volumen circulatorio. Los cambios son constantes al hablar de alteraciones del área macular, una variable que al ser permanente nos indica la probabilidad de un origen que radica dentro del fotorreceptor secundario al gen mutado en cuestión; y éste portando un posible mayor peso para obtener otro pronóstico visual para informar a los pacientes.

Con esto, es posible estimular la búsqueda genética etiológica de los pacientes con degeneración de los conos de nuestro medio. Más mutaciones reportadas de pacientes con la misma clínica y genética aunado a lo reportado en este trabajo, podría ser posible a futuro correlacionar directamente el pronóstico visual del paciente con la mutación encontrada, de tal forma así concientizar, informar adecuadamente y dirigir futuras propuestas diagnóstico-terapéuticas.

## 13. RECURSOS FINANCIEROS Y DE FACTIBILIDAD

La Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P. cuenta con el equipamiento necesario para realizar los estudios, por lo que no se requerirá financiamiento adicional o insumos.

## 14. BIOSEGURIDAD

Se utilizó la base de datos de La Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P. únicamente para fines estadísticos, no se pondrá en peligro los datos de identificación del paciente.

## 15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

FECHA	MARZO 2022	ABRIL 2022	MAY 2022	JUN 2022	JUL 2022	AGO 2022	SEP 2022	OCT 2022	NOV 2022	DIC 2022	ENE 2023	FEB 2023
REVISIÓN E IMPLEMENTACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO	X	X										
DISEÑO DE LA BASE ELECTRÓNICA PARA ALMACENAMIENTO DE LOS DATOS		X	X	X	X							
PRIMER CORTE (ENTREGA DE AVANCES)						X						
ANÁLISIS							X	X				
REVISIÓN Y DEPURACIÓN DE LOS DATOS CAPTURADOS									X			
ANÁLISIS FINAL DEL ESTUDIO										X	X	
ENTREGA DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN												X

## 16. REFERENCIAS

- Aboshiha, J.,** Dubis, A. M., Carroll, J., Hardcastle, A. J., & Michaelides, M. (2015). The cone dysfunction syndromes: Table 1. *British Journal of Ophthalmology*, 100(1), 115–121.
- Michaelides, M.,** Hardcastle, A. J., Hunt, D. M., & Moore, A. T. (2006). Progressive Cone and Cone-Rod Dystrophies: Phenotypes and Underlying Molecular Genetic Basis. *Survey of Ophthalmology*, 51(3), 232–258.
- Thiadens, A. A. H. J.,** Roosing, S., Collin, R. W. J., van Moll-Ramirez, N., van Lith-Verhoeven, J. J. C., van Schooneveld, M. J., Klaver, C. C. W. (2010). Comprehensive Analysis of the Achromatopsia Genes CNGA3 and CNGB3 in Progressive Cone Dystrophy. *Ophthalmology*, 117(4), 825–830.e1.

4. **Liew, G., Michaelides, M., & Bunce, C.** (2014). A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16–64 years), 1999–2000 with 2009–2010. *BMJ Open*, 4(2), e004015.
5. **Hirji, N., Aboshiha, J., Georgiou, M., Bainbridge, J., & Michaelides, M.** (2018). Achromatopsia: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Ophthalmic Genetics*, 39(2), 149–157.
6. **Tsang, S. H., & Sharma, T.** (2018). Rod Monochromatism (Achromatopsia). *Atlas of Inherited Retinal Diseases*, 119–123.
7. **Andréasson, S., & Tornqvist, K.** (1991). Electroretinograms in patients with achromatopsia. *Acta Ophthalmologica*, 69(6), 711–716.
8. **Nathans, J., Piantanida, T., Eddy, R., Shows, T., & Hogness, D.** (1986). Molecular genetics of inherited variation in human color vision. *Science*, 232(4747), 203–210.
9. **Gardner JC, Michaelides M, Holder GE, et al** (2009). Blue cone monochromacy: causative mutations and associated phenotypes. *Mol Vis*;15:876.
10. **Van Lith G.** General cone dysfunction without achromatopsia (19739. Xth ISCERG Symposium;175–80.
11. **Andersen, M. K. G., Christoffersen, N. L. B., Sander, B., Edmund, C., Larsen, M., Grau, T., Rosenberg, T.** (2010). Oligocone Trichromacy: Clinical and Molecular Genetic Investigations. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(1), 89.
12. **Kooijman, A. C., Houtman, A., Damhof, A., & Van Engelen, J. P. M.** (1991). Prolonged Electroretinal Response Suppression (PERRS) in patients with stationary subnormal visual acuity and photophobia. *Documenta Ophthalmologica*, 78(3-4), 245–254.
13. **Michaelides, M., Li, Z., Rana, N. A., Richardson, E. C., Hykin, P. G., Moore, A. T., Webster, A. R.** (2010). Novel Mutations and Electrophysiologic Findings in RGS9- and R9AP-Associated Retinal Dysfunction (Bradyopsia). *Ophthalmology*, 117(1), 120–127.e1.
14. **Cheng, J. Y. C.** (2007). Bradyopsia in an Asian Man. *Archives of Ophthalmology*, 125(8), 1138.
15. **Jay Neitz, Melissa Wagner-Schuman, Alfredo Dubra, Stacy A. Sjoberg, Anthony T. Moore, Terri L. Young, Maureen Neitz, Joseph Carroll, Michel Michaelides;** Cone Mosaic Disruption Caused by L/M Opsin Mutations in Bornholm Eye Disease (2011). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* ;52(14):4896.
16. **Gill, J. S., Georgiou, M., Kalitzeos, A., Moore, A. T., & Michaelides, M.** (2019). Progressive cone and cone-rod dystrophies: clinical features, molecular genetics and prospects for therapy. *British Journal of Ophthalmology*, bjophthalmol–2018–313278.
17. **Thiadens, A. A. H. J., Phan, T. M. L., Zekveld-Vroon, R. C., Leroy, B. P., van den Born, L. I., Hoyng, C. B., Lotery, A. J.** (2012). Clinical Course, Genetic Etiology, and Visual Outcome in Cone and Cone–Rod Dystrophy. *Ophthalmology*, 119(4), 819–826.

- 18. Hamel, C. P.** (2007). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2(1), 7.
- 19. Langwińska-Wośko, E., Szulborski, K., Zaleska-Żmijewska, A., & Szaflik, J.** (2015). Electrophysiological testing as a method of cone-rod and cone dystrophy diagnoses and prediction of disease progression. *Documenta Ophthalmologica*, 130(2), 103–109.
- 20. Thomas, M. G., McLean, R. J., Kohl, S., Sheth, V., & Gottlob, I.** (2012). Early signs of longitudinal progressive cone photoreceptor degeneration in achromatopsia. *British Journal of Ophthalmology*, 96(9), 1232–1236.
- 21. Sundaram, V., Wilde, C., Aboshiha, J., Cowing, J., Han, C., Langlo, C. S., ... Michaelides, M.** (2014). Retinal Structure and Function in Achromatopsia. *Ophthalmology*, 121(1), 234–245.
- 22. Langlo, C. S., Erker, L. R., Parker, M., Patterson, E. J., Higgins, B. P., Summerfelt, P., Carroll, J.** (2017). REPEATABILITY AND LONGITUDINAL ASSESSMENT OF FOVEAL CONE STRUCTURE IN CNGB3-ASSOCIATED ACHROMATOPSIA. *Retina*, 37(10), 1956–1966.
- 23. Hirji, N., Georgiou, M., Kalitzeos, A., Bainbridge, J. W., Kumaran, N., Aboshiha, J., Carroll, J., & Michaelides, M.** (2018). Longitudinal Assessment of Retinal Structure in Achromatopsia Patients With Long-Term Follow-up. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 59(15), 5735.
- 24. Mastey, R. R., Gaffney, M., Litts, K. M., Langlo, C. S., Patterson, E. J., Strampe, M. R., Carroll, J.** (2019). Assessing the Interocular Symmetry of Foveal Outer Nuclear Layer Thickness in Achromatopsia. *Translational Vision Science & Technology*, 8(5), 21.
- 25. Cideciyan, A. V., Hufnagel, R. B., Carroll, J., Sumaroka, A., Luo, X., Schwartz, S. B., Jacobson, S. G.** (2013). Human Cone Visual Pigment Deletions Spare Sufficient Photoreceptors to Warrant Gene Therapy. *Human Gene Therapy*, 24(12), 993–1006.
- 26. Gardner, J. C., Liew, G., Quan, Y.-H., Ermetal, B., Ueyama, H., Davidson, A. E., ... Hardcastle, A. J.** (2014). Three Different Cone Opsin Gene Array Mutational Mechanisms; Genotype-Phenotype Correlation and Functional Investigation of Cone Opsin Variants. *Human Mutation*, n/a–n/a.
- 27. Iarossi, Giancarlo, Andrea M. Coppè, Chiara Passarelli, Paolo E. Maltese, Lorenzo Sinibaldi, Alessandro Cappelli, Sarah Cetola, Antonio Novelli, and Luca Buzzonetti.** 2021. "Blue Cone Monochromatism with Foveal Hypoplasia Caused by the Concomitant Effect of Variants in OPN1LW/OPN1MW and GPR143 Genes" *International Journal of Molecular Sciences* 22, no. 16: 8617.
- 28. Michaelides, M., Rha, J., Dees, E. W., Baraas, R. C., Wagner-Schuman, M. L., Mollon, J. D., Carroll, J.** (2011). Integrity of the Cone Photoreceptor Mosaic in Oligocone Trichromacy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(7), 4757.
- 29. Khan, A. O.** (2017). The clinical presentation of bradyopsia in children. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 21(6), 507–509.e1.

- 30. Inui, E., Oishi, A., Oishi, M., Ogino, K., Makiyama, Y., Gotoh, N., Yoshimura, N. (2014).** Tomographic comparison of cone-rod and rod-cone retinal dystrophies. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 252(7), 1065–1069.
- 31. Lima, L. H., Sallum, J. M. F., & Spaide, R. F. (2013).** OUTER RETINA ANALYSIS BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN CONE-ROD DYSTROPHY PATIENTS. *Retina*, 33(9), 1877–1880.
- 32. Sisk, R. A., Hufnagel, R. B., Laham, A., Wohler, E. S., Sobreira, N., & Ahmed, Z. M. (2018).** Peripheral Cone Dystrophy: Expanded Clinical Spectrum, Multimodal and Ultrawide-Field Imaging, and Genomic Analysis. *Journal of Ophthalmology*, 2018, 1–13.
- 33. Yeoh, J., Rahman, W., Chen, F., Hooper, C., Patel, P., Tufail, A., ... DaCruz, L. (2010).** Choroidal imaging in inherited retinal disease using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 248(12), 1719–1728.
- 34. Wei, X., Mishra, C., Kannan, N. B., Holder, G. E., Khandelwal, N., Kim, R., & Agrawal, R. (2018).** Choroidal structural analysis and vascularity index in retinal dystrophies. *Acta Ophthalmologica*.
- 35. Sabbaghi, H., Ahmadi, H., Jalili, J., Behnaz, N., Fakhri, M., Suri, F., Kheiri, B., Rajabpour, M., Entezari, M., & Daftarian, N. (2020).** Choroidal Thickness in Different Types of Inherited Retinal Dystrophies. *Journal of ophthalmic & vision research*, 15(3), 351–361.
- 36. Ayyildiz, O., Ozge, G., Kucukcilioglu, M., Ozgonul, C., Mumcuoglu, T., Durukan, A. H., & Mutlu, F. M. (2016).** Is there a relationship between outer retinal destruction and choroidal changes in cone dystrophy? *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 79(5).
- 37. Boulanger-Scemama, Elise, Saddek Mohand-Saïd, Said El Shamieh, Vanessa Démontant, Christel Condroyer, Aline Antonio, Christelle Michiels, Fiona Boyard, Jean-Paul Saraiva, Mélanie Letexier, José-Alain Sahel, Christina Zeitz, and Isabelle Audo. 2019.** "Phenotype Analysis of Retinal Dystrophies in Light of the Underlying Genetic Defects: Application to Cone and Cone-Rod Dystrophies" *International Journal of Molecular Sciences* 20, no. 19: 4854.
- 38. Oh, J. K., Ryu, J., Lima de Carvalho, J. R., Levi, S. R., Lee, W., Tsamis, E., ... Tsang, S. H. (2020).** Optical Gap Biomarker in Cone-Dominant Retinal Dystrophy. *American Journal of Ophthalmology*, 218, 40–53.
- 39. Leung, K., & Ko, T. (2020).** Childhood cone-rod dystrophy with macular cyst formation in ABCA4 mutation identified by serial spectral-domain optical coherence tomography. *Taiwan journal of ophthalmology*, 11(3), 312–316.
- 40. Spaide, R. F., Klancnik, J. M., & Cooney, M. J. (2015).** Retinal Vascular Layers Imaged by Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmology*, 133(1), 45.
- 41. Greig, E. C., Duker, J. S., & Waheed, N. K. (2020).** A practical guide to optical coherence tomography angiography interpretation. *International Journal of Retina and Vitreous*, 6(1).

- 42. Toto, L., Battaglia Parodi, M., D'Aloisio, R., Mercuri, S., Senatore, A., Di Antonio, L., Mastropasqua, R. (2020).** Cone Dystrophies: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), 1500.
- 43. Yilmaz, A. C., Durukan, A. H., Yilmaz, H., & Karaca, U. (2021).** Optical Coherence Tomography Angiography in Patients with Cone Dystrophy. *Seminars in ophthalmology*, 1–6. Advance online publication.
- 44. Sabbaghi, H., Daftarian, N., Hassanpour, K., Fekri, S., Nourinia, R., Suri, F., Kheiri, B., Yaseri, M., Rajabpour, M., Sheibani, K., & Ahmadieh, H. (2021).** Retinal Vascular Abnormalities in Different Types of Inherited Retinal Dystrophies Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography. *Journal of current ophthalmology*, 33(2), 189–196.
- 45. D'Esposito, F., Cennamo, G., de Crecchio, G., Maltese, P. E., Cecchin, S., Bertelli, M., Cordeiro, M. F. (2018).** Multimodal Imaging in Autosomal Dominant Cone-Rod Dystrophy Caused by Novel CRX Variant. *Ophthalmic Research*, 1–7.
- 46. Monferrer-Adsuara, C., Montero-Hernández, J., Castro-Navarro, V., Remolí-Sargues, L., & Cervera-Taulet, E. (2022).** Case Report: Multimodal Imaging Features of an ABCA4 Cone Dystrophy. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*, 99(2), 195–201.
- 47. Thomas, M. G., Papageorgiou, E., Kuht, H. J., & Gottlob, I. (2020).** Normal and abnormal foveal development. *British Journal of Ophthalmology*, bjophthalmol–2020–316348.
- 48. Thomas MG, Kumar A, Mohammad S, et al.** Structural grading of foveal hypoplasia using spectral-domain optical coherence tomography a predictor of visual acuity? *Ophthalmology* 2011;118:1653–60.
- 49. Kohl S, Zobor D, Chiang WC, et al.** Mutations in the unfolded protein response regulator ATF6 cause the cone dysfunction disorder achromatopsia. *Nat Genet* 2015;47:757–65.
- 50. Kuht HJ, Maconachie GDE, Han J, Kessel L, van Genderen MM, McLean RJ, Hisaund M, et al.** Genotypic and Phenotypic Spectrum of Foveal Hypoplasia: A Multicenter Study. *Ophthalmology*. 2022 Jun;129(6):708-718.
- 51. Jacobson SG, Cideciyan AV, Aleman TS, et al.** Crumbs homolog 1 (CRB1) mutations result in a thick human retina with abnormal lamination. *Hum Mol Genet*2003;12:1073–8.
- 52. Pakzad-Vaezi K, Keane PA, Cardoso JN, Egan C, Tufail A.** Optical coherence tomography angiography of foveal hypoplasia. *Br J Ophthalmol*. 2017 Jul;101(7):985-988.
- 53. Le HM, Souied EH, Pedinielli A, Zambrowski O, Miere A.** IDIOPATHIC FOVEAL HYPOPLASIA: Quantitative Analysis Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*. 2020 Dec;40(12):2325-2331.

- 54.** Linderman RE, Georgiou M, Woertz EN, Cava JA, Litts KM, Tarima S, Rajendram R, Provis JM, Michaelides M, Carroll J. Preservation of the Foveal Avascular Zone in Achromatopsia Despite the Absence of a Fully Formed Pit. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020 Aug 3;61(10):52.
- 55.** Cellini, M., Strobbe, E., Gizzi, C., & Campos, E. C. (2010). ET-1 plasma levels and ocular blood flow in retinitis pigmentosa. This article is one of a selection of papers published in the two-part special issue entitled 20 Years of Endothelin Research. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 88(6), 630–635.
- 56.** Battaglia Parodi, M., Cicinelli, M. V., Rabiolo, A., Pierro, L., Gagliardi, M., Bolognesi, G., & Bandello, F. (2016). Vessel density analysis in patients with retinitis pigmentosa by means of optical coherence tomography angiography. *British Journal of Ophthalmology*, 101(4), 428–432.
- 57.** Alnawaiseh, M., Schubert, F., Heiduschka, P., & Eter, N. (2019). OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN PATIENTS WITH RETINITIS PIGMENTOSA. *Retina*, 39(1), 210–217.
- 58.** Konieczka, K., Flammer, A. J., Todorova, M., Meyer, P., & Flammer, J. (2012). Retinitis pigmentosa and ocular blood flow. *EPMA Journal*, 3(1).
- 59.** Cho, S. C., Woo, S. J., Park, K. H., & Hwang, J.-M. (2013). Morphologic Characteristics of the Outer Retina in Cone Dystrophy on Spectral-domain Optical Coherence Tomography. *Korean Journal of Ophthalmology*, 27(1), 19.