

## Manifestaciones neurooftalmológicas en la enfermedad de Steinert

### Neurophthalmological manifestations in Steinert's disease

Tamara Juvier Riesgo<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5954-7233>

Yanelis Maimó Gallego<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2829-1076>

Dania Farias Piñeiro<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2559-598X>

Tatiana Zaldivar Vaillant<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6024-2592>

Asdrúbal Arias Morales<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5351-6009>

Rosaralis Santiesteban Freixas<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1189-6036>

<sup>1</sup>Instituto de Neurología y Neurocirugía “Dr. Prof. Rafael Estrada”. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario “Manuel Fajardo”. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [tamyjuvier@gmail.com](mailto:tamyjuvier@gmail.com)

---

### RESUMEN

**Objetivo:** Describir las manifestaciones neurooftalmológicas y el estado funcional de la retina en pacientes con enfermedad de Steinert.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, a una serie de 29 pacientes, desde 18 de enero 2016 a 15 de enero 2018, en el servicio de Neurooftalmología, del Instituto de Neurología y Neurocirugía “Prof. Rafael Estrada González”. Se tuvieron en cuenta variables demográficas, clínicas y de evaluación funcional de la retina por electrofisiología. Se realizó análisis estadístico univariado y multivariado.

**Resultados:** La edad media de los pacientes fue de 37,69 años ( $\pm 11,48$ ); el grupo etario más frecuente, de 40 a 49 años (44,8 %) y la composición fue similar en cuanto a sexo. La agudeza visual media fue de 87,2 VAR ( $\pm 2,842$ ), y considerada buena en un 74,1 %, al igual que la visión al color (72,4 %), la sensibilidad al contraste a 1 metro (63,8 %) y 3 metros (62,1 %). Se detectó hipotensión ocular (82,8 %), cataratas (58,64 %), ptosis palpebral (51,7 %), oftalmoparesias (34,5 %),

membranas epirretinianas (12,1 %) y maculopatías (8,64 %). El electroretinograma mesópico resultó alterado en 75,9 % de los pacientes y el electrocugrama en 39,7 %.

**Conclusiones:** Se encontraron alteraciones oftalmológicas estructurales y funcionales en pacientes con enfermedad de Steinert. La afectación evidente, detectada en las pruebas de electrofisiología visual, sugiere una disfunción importante de la capa de fotorreceptores de la retina y de su epitelio pigmentario (mayor en la primera), a diferencia de lo descrito históricamente en esta enfermedad.

**Palabras clave:** catarata en árbol de navidad; distrofia del epitelio pigmentario de la retina; distrofia de retina; distrofia miotónica tipo 1; electrocugrama; electroretinograma; enfermedad de Steinert; manifestaciones neurooftalmológicas; oftalmoparesia; ptosis palpebral.

## ABSTRACT

**Objective:** To describe the neuro-ophthalmological manifestations and the functional state of the retina in patients with Steinert's disease.

**Methods:** An observational, descriptive study was carried out on a series of 29 patients, from January 18, 2016 to January 15, 2018, in the Neurophthalmology service at Prof. Rafael Estrada González Neurology and Neurosurgery Institute. Demographic, clinical variables, as well as functional electrophysiological evaluation variables of the retina were taken into account. Univariate and multivariate statistical analysis was performed.

**Results:** The mean age of the patients was 37.69 years ( $\pm 11.48$ ); the most frequent age group was 40 to 49 years (44.8%) and the composition was similar in terms of sex. Mean visual acuity was 87.2 VAR ( $\pm 2.842$ ), and 74.1% considered good, as was color vision (72.4%), contrast sensitivity at 1 meter (63.8 %) and 3 meters (62.1%). Ocular hypotension (82.8%), cataracts (58.64%), palpebral ptosis (51.7%), ophthalmoparesis (34.5%), epiretinal membranes (12.1%) and maculopathies (8.64%) were detected. The mesopic electroretinogram was altered in 75.9% of the patients and the electrocugrama in 39.7%.

**Conclusions:** Structural and functional ophthalmological alterations were found in patients with Steinert's disease. The evident affectation, detected in the visual

electrophysiology tests, suggests an important dysfunction of the photoreceptor layer of the retina and its pigment epithelium (greater in the former), unlike that described historically in this disease.

**Keywords:** Christmas tree cataract; retinal pigment epithelium dystrophy; retinal dystrophy; myotonic dystrophy type 1; electroculogram; electroretinogram; Steinert's disease; neurophthalmological manifestations; ophthalmoparesis; eyelid ptosis.

Recibido: 15/10/2020

Aprobado: 04/12/2020

---

## Introducción

La diferenciación entre las enfermedades distróficas del músculo y las secundarias a degeneración neuronal, fue un gran logro de los neurólogos de la segunda mitad del siglo XIX. Erb, en 1891, definió el concepto clínico e histológico de un grupo de enfermedades reconocibles por degeneración primarias del músculo y a las cuales llamó distrofias musculares.<sup>(1)</sup> Dentro de estas, ocupan un acápice importante las distrofias miotónicas, de las que existen dos formas clínicas, la tipo 1 y la tipo 2.<sup>(2,3,4)</sup> Afectan a 1 de cada 8000 personas en todo el mundo y la prevalencia varía según las regiones geográficas; la tipo 1 es la más frecuente.<sup>(2,5)</sup>

La distrofia miotónica tipo 1 (DM1), descrita por Steinert, Batten y Gibbs en 1909, es conocida como enfermedad de Steinert, distrofia miotónica de Steinert (DMS) o enfermedad de Batten-Curshman. Es una enfermedad genética autosómica dominante con un alto nivel de penetrancia,<sup>(1)</sup> causada por una expansión de tripletes citosina-tiamina-guanina (CTG), en el cromosoma 19q13.3, el que ostenta una asociación positiva con el número o tamaño de las repeticiones y la gravedad de las manifestaciones.<sup>(2,6)</sup> Según la edad de inicio se divide en diferentes formas clínicas: 1) congénita (desde el nacimiento); 2) infantil (antes de los 10 años); 3) juvenil (entre 10 y 20 años); 4) adulta (entre 20 y 40 años); y 5) de inicio tardío (después de los 40 años).<sup>(7,8)</sup>

El aspecto clínico más evidente de las distrofias miotónicas son la debilidad y atrofia muscular, así como la presencia de miotonías. Históricamente, los pacientes con DM1 presentan *facies* miopática caracterizada por debilidad facial que incluye: ptosis palpebral, cara alargada, atrofia muscular temporal, alopecia frontal y debilidad de la mandíbula. La debilidad de la flexión y extensión del cuello se acompaña, generalmente, de debilidad distal con una predilección por los extensores/flexores de los dedos y dorsiflexores del pie.<sup>(2,8,9)</sup> A ello se suman manifestaciones endocrinas,<sup>(2,8)</sup> gastrointestinales,<sup>(8,10)</sup> cardiovasculares,<sup>(8,11,12)</sup> respiratorias,<sup>(8)</sup> neuropsiquiátricas,<sup>(13)</sup> y del neurodesarrollo.<sup>(8,14,15)</sup> Alteraciones cocleares, uterinas y cierta predisposición al cáncer también han sido reportadas.<sup>(8)</sup>

En los pacientes con DM1, existen evidencias de afectación ocular. Los cambios pigmentarios a nivel de la retina periférica, las membranas epirretinianas (MER), la atrofia óptica, las cataratas<sup>(16)</sup> y la hipotensión ocular son hallazgos frecuentes en la vía visual aferente,<sup>(17)</sup> mientras que los trastornos eferentes más comunes son la ptosis palpebral y disminución de la función del elevador del párpado superior.<sup>(17)</sup> Otras alteraciones como la presencia de melanoma uveal han sido reportadas aunque de manera inusual.<sup>(18)</sup>

A pesar de que se encuentran en la literatura varias observaciones aisladas de muchos de estos hallazgos, estudios completos sobre el tema no han sido publicados. En Cuba, el único reporte previo fue realizado por *Santiesteban* y otros, en el que los resultados electrofisiológicos visuales ya sugerían afectación de la retina externa y de su epitelio pigmentario.<sup>(19)</sup>

El objetivo de la presente investigación fue describir las manifestaciones neurooftalmológicas más frecuentes y el estado funcional de la retina en pacientes con enfermedad de Steinert.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, a una serie de 29 pacientes con diagnóstico clínico y electromiográfico de la DM1, atendidos en el Servicio de Neurooftalmología, del Instituto de Neurología y Neurocirugía “Prof. Dr. Rafael

Estrada González”, en el período comprendido de 18 de enero de 2016 a 15 de enero de 2018.

Todos los pacientes con diagnóstico de DM1 que asistieron a consulta en el periodo de tiempo mencionado fueron incluidos en la investigación, ya que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. Finalmente, la muestra estuvo constituida por 29 pacientes. Teniendo en cuenta las características de los estudios en oftalmología, se analizan 58 ojos por separado.

#### Criterios de inclusión:

- Pacientes que presentaron diagnóstico clínico y electromiográfico de DM1, previa evaluación por equipo multidisciplinario.
- Consentimiento informado dado por el paciente. En el caso de los menores de edad, la aprobación fue solicitada a uno de los padres o, en su defecto, al tutor.

#### Criterios de exclusión:

- Evidencia de enfermedad oftalmológica o cualquier otro trastorno sistémico con manifestación ocular.
- Trastornos neuropsicológicos que limitaran la realización de las pruebas.
- Uso de psicofármaco o cualquier otro tratamiento que pudiera afectar significativamente a las funciones cognitivas durante el mes precedente a los estudios oftalmológicos.

## Variables

Se aplicó una encuesta diseñada para esta investigación en la que se tuvieron en cuenta 10 variables distribuidas en 3 grupos: 3 demográficas, 5 clínicas y 2 de evaluación funcional de la retina por electrofisiología.

Las variables demográficas fueron el sexo (femenino o masculino), color de la piel (autoreportada por el paciente) y la edad (años cumplidos en el momento del estudio); esta última dividida en 7 grupos cada 10 años (el grupo de menor edad fue el de <10 años; y el superior, los >60 años).

Las variables clínicas fueron:

- Agudeza visual (AV). Cuantitativa (1 - 100) y cualitativa (buena: 91 - 100; regular: 90 - 61; mala: <60).
- Visión de colores (VC). Cuantitativa (1 - 21) y cualitativa (normal: 18 - 21; leve: 14 - 17; moderado: 8 - 13; grave:  $\leq 7$ ).
- Test de sensibilidad al contraste (TSC). Cuantitativa (0,00 - 1,65) y cualitativa (normal:  $\geq 1,35$ ; leve: 1,05 - 1,20; moderado: 0,60 - 0,90; grave:  $\leq 0,45$ ).
- Tensión ocular (normal: 10-21mmHg; hipotonía: <10).
- Manifestaciones oftalmológicas: ptosis, oftalmoparesias, maculopatías, hipotensión ocular, cataratas, MER, otros.

Para la evaluación funcional de la retina las variables fueron:

- Amplitud de las ondas a y b en la respuesta combinada del electroretinograma (ERG) a luz difusa: onda a (normal: 209 - 369; alterado:  $\leq 209$  o  $\geq 369$ ); onda b (normal: 193-432; alterado:  $\leq 193$  o  $\geq 432$ ).
- Coeficiente de Arden en el electrocugrama (EOG) (normal:  $\geq 1,85$ ; alterado: <1,85).

### Técnicas y procedimientos

Todos los pacientes fueron evaluados neurooftalmológicamente. Además, se les realizó el examen con lámpara de hendidura de la córnea, segmento anterior, cristalino y medios transparentes. El segmento posterior fue explorado por oftalmoscopia directa e indirecta y biomicroscopia de polo posterior con lente de 90D. Fue medida la tensión ocular con tonómetro de aplanación (aire) y no contacto (NIDEK co., LTD./RKT-7700, 2006, Japón), la cual fue corregida por paquimetría.

Se examinó la motilidad ocular, la respuesta pupilar y la función del elevador del párpado superior, así como las mensuraciones de la hendidura palpebral (HP) para determinar la presencia o no de ptosis palpebral (HP <9 mm).

La agudeza visual se estudió mediante el optotipo de LogMar (medida en VAR). Se utilizó la unidad de refracción (NIDEK co., LTD./RKT-7700, 2006, Japón), la cual fue efectuada por la misma optometrista para todos los casos, para obtener la mejor AV corregida mediante refracción.

La visión de colores se exploró a través de las 21 láminas del test de Ishihara (KANEHARA TRADING INC., 2006, Tokyo, Japón), el cual se realizó con la corrección para la visión cercana y en cada ojo por separado; se descartaron los que padecían defectos congénitos de la visión de colores.

Para el estudio de la sensibilidad al contraste se empleó la cartilla de Pelli-Robson (HS Clement Clarke International, Hagg Streit, Edinburgh Way Cartel, UK), que permite practicar la exploración a sujetos con mala AV. Se exploró a las distancias de tres metros (frecuencias espaciales medias) y un metro (frecuencias espaciales bajas). Se tomaron los valores en notación de triadas; se consideró el valor óptimo 1,65.

Se realizó el electroretinograma con luz difusa, según protocolos de la ISCEV; se tomó de este solo la respuesta combinada de conos-bastones. Los registros fueron realizados con el sistema Retiscan-Retiport de la firma Roland Consult, y el estimulador empleado fue el Ganzfeld con una intensidad luminosa del flash de 2,4 cand/m<sup>2</sup>/seg. Para el registro se empleó como electrodo positivo uno corneal ERGjet, colocado con gel oftálmico. El electrodo negativo y el de tierra fueron de superficie EEG Grass, colocados en el canto externo de cada ojo y en la frente, respectivamente. Se empleó como medio conductor pasta Elefix. Se garantizó que las impedancias de registro se encontrarán por debajo de 5 K $\Omega$ . La ganancia fue de 10 000; y el tiempo de análisis de la señal, de 200 milisegundos, después de la presentación del estímulo.

Los registros electroretiniográficos se realizaron con dilatación pupilar máxima de manera binocular, y se emplearon dos canales para las respuestas. Las señales se filtraron con un ancho de banda entre 0,5 y 300 Hz. A las respuestas combinadas de conos y bastones se les midió el tiempo implícito al pico de sus componentes a y b, expresados en milisegundos (ms), y la amplitud pico a línea de base y a pico en microvoltios ( $\mu$ V).

Las respuestas del EOG fueron obtenidas con el estimulador Ganzfeld (Retiscan-Retiport, Roland Consult), bajo los protocolos de la ISCEV, con las siguientes condiciones de registro: 15 minutos de oscuridad (fondo apagado) y 15 minutos de iluminación (iluminación de fondo de 100 candelas/m<sup>2</sup>), previa dilatación pupilar máxima. Los electrodos positivos y negativos empleados fueron de superficie EEG Grass, colocados con pasta conductora Elefix, en los cantos

externos e internos respectivamente de cada ojo; el electrodo de tierra se colocó en la frente. Se mantuvo durante el estudio una impedancia por debajo de 5 K $\Omega$ . Los pacientes fueron instruidos, previo al examen, a seguir con la mirada los diodos emisores de luz a ambos lados del punto central, alternando durante 15 ocasiones cada minuto, y se graficó el registro de las sacadas resultantes. Se construyó una curva con el registro obtenido por el equipo, que mostró el valor medio de la amplitud de las sacadas, en la cual se midió con precisión el valor mínimo de amplitud en condiciones de oscuridad (valle de oscuridad) y el valor máximo de amplitud en condiciones de iluminación de fondo (pico de iluminación). A estos resultados o valores de amplitud se aplicó un análisis matemático de obtención de cociente, conocido como coeficiente de Arden, el cual fue utilizado en una segunda fase del estudio.

### Procesamiento estadístico

Se empleó Microsoft Office Word® 2016 para los informes, la correspondencia y el tratamiento de textos en general. Para evitar pérdida de información, el seguimiento de los datos se realizó mediante un formulario en Microsoft Office Excel® 2016, en donde se registró toda la información obtenida de las historias clínicas.

Se efectuó el análisis y procesamiento de la información mediante el paquete estadístico SPSS Statistics® 22.0. Se calcularon las frecuencias relativas y absolutas de las variables cualitativas, y las medias, medianas, moda y desviación estándar en las cuantitativas.

Para establecer la asociación entre las diferentes variables, se realizó inicialmente un análisis univariado entre cada una de las explicativas o independientes y la variable de respuesta o dependiente. Se empleó la prueba de Chi-cuadrado en el caso de tabla de contingencia de 2 x 2 en aquellas variables nominales no ordinales y para las ordinales se utilizó la U de Mann-Whitney. A las variables cuantitativas se les aplicó el test de correlación Pearson y el test de t-Student. Para la selección de las pruebas siempre se corroboró que ninguno de los valores esperados fuera  $<5$ , y en todo el estudio se trabajó con un nivel de significación  $\alpha = 0,05$ .



## Ética

El proyecto previo fue aprobado por el Consejo Científico y el Comité de Ética de la institución. Se tuvieron en cuenta los principios de la Bioética Médica: el respeto a la persona, la beneficencia, la no maleficencia y el de justicia. Además, estuvo guiada por declaraciones de principios internacionales como fueron el código de Núremberg y la declaración de Helsinki en su última versión.

A los pacientes incluidos se les informó sobre el estudio, los objetivos y beneficio que reportaba esta investigación para el conocimiento de su enfermedad y para el sistema nacional de salud. Se les solicitó su disposición para colaborar en la investigación, hecho que quedó recogido en la planilla de consentimiento informado.

## Resultados

La edad media al momento del estudio fue de 37,69 años ( $\pm 11,48$ ) con un mínimo de 10 años, un máximo de 57 y una mediana de 41. El grupo etario mayormente representado fue el de los 40 a 49 años con un 44,8 % del total de la muestra (N= 26), tanto para el sexo femenino (40 %) como masculino (50 %), cuya moda fue de 46 años. Fueron del sexo masculino 48,7 % (N= 14) de los pacientes y 51,72 % (N= 15) del femenino. El color de la piel de todos los pacientes fue blanco. La agudeza visual media fue de 87,2 VAR ( $\pm 2,842$ ) con un máximo de 100 VAR y un mínimo de 0; la desviación estándar fue de 21,64. La VC media fue de 16,81 ( $\pm 0,921$ ), con un máximo de 21 y un mínimo de 0; la desviación estándar, de 7,917. Se detectó asociación significativa entre estas dos variables ( $t= 18,244$ ;  $gl= 57$ ;  $p= ,000$ ) con el t-Student, aunque esta asociación no fue tan significativa en el modelo de regresión lineal simple.

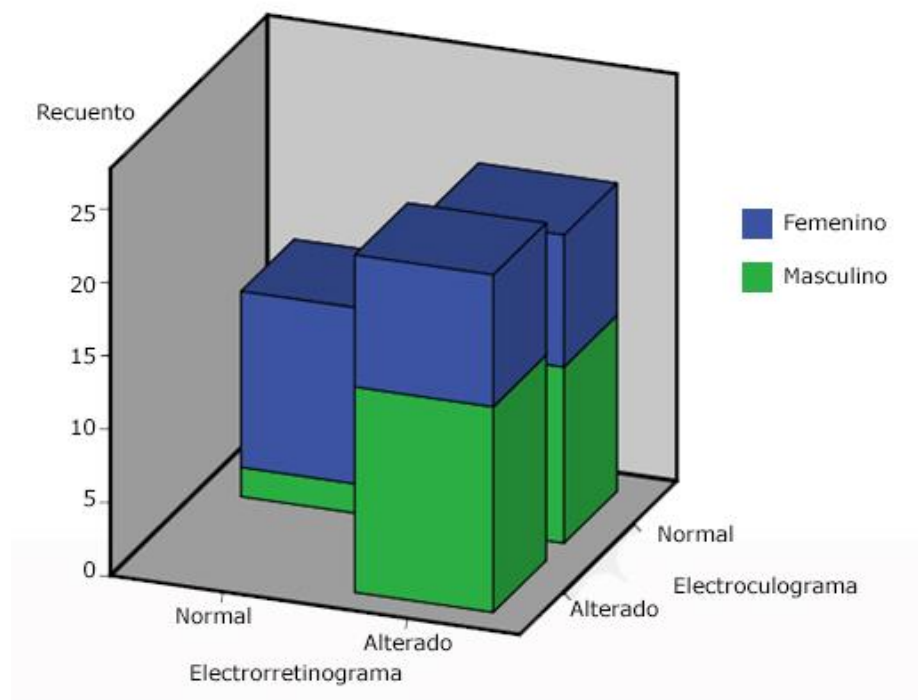
La sensibilidad al contraste a un metro tuvo una media de 1,27 ( $\pm 0,56$ ), con una mínima de 0,00 y una máxima de 1,65; hubo una desviación estándar de 0,429. Un comportamiento similar se obtuvo con el TSC a tres metros con una media de 1,20 ( $\pm 0,65$ ), con una mínima de 0,00, una máxima de 1,65 y una desviación estándar 0,495. También se encontró asociación significativa entre la AV y la sensibilidad al contraste tanto a 1 m ( $t= 22,628$ ;  $gl= 57$ ;  $p= ,000$ ), como a 3 m ( $t= 18,499$ ;  $gl= 57$ ;  $p= ,000$ ) con el t-Student.

La tensión ocular media fue de 8,97 ( $\pm$  0,247), con un rango de 8, una mínima de 6, una máxima de 14 y una desviación estándar de 1,882. Los resultados de esta y otras variables clínicas como la AV, la VC y el TSC a 1 m y 3 m no mostraron asociación significativa con el sexo, al utilizar el t-Student, al igual que las seis variables restantes por el test de Mann-Whitney como se muestra en la **tabla**.

**Tabla - Resultados de las variables demográficas y clínicas**

Variables		Sexo		Valor de P
		Femenino No. (%)	Masculino No. (%)	
Agudeza visual (grados)	Buena (91 - 100)	21 (36,2)	22 (37,9)	,069
	Regular (61 - 90)	4 (6,8)	6 (10,3)	
	Mala (menor de 60)	5 (8,6)	0	
Visión de colores (grados)	Normal (18 - 21)	24 (41,3)	18 (31)	,344
	Leve (14 - 17)	3 (5,1)	2 (3,4)	
	Moderado (8 - 13)	1 (1,7)	2 (3,4)	
	Grave (menor de 7)	2 (3,4)	6 (10,3)	
Test Sensibilidad al Contraste a 1m (grados)	Normal (mayor 1,35)	18 (31)	19 (32,7)	,231
	Leve (1,05 - 1,20)	3 (5,1)	6 (10,3)	
	Moderado (0,60 - 0,90)	5 (8,6)	1 (1,7)	
	Grave (menor de 0,45)	4 (6,8)	2 (3,4)	
Test de sensibilidad al contraste a 3m (grados)	Normal (mayor 1,35)	17(29,3)	19 (32,7)	,081
	Leve (1,05 - 1,20)	2 (3,4)	6 (10,3)	
	Moderado (0,60 - 0,90)	5 (8,6)	1 (1,7)	
	Grave (menor de 0,45)	6 (10,3)	2 (3,4)	
Hipotensión ocular	No hipotensión ocular	7 (12)	3 (5,1)	,204
	Hipotensión ocular	23 (39,6)	25 (43,1)	
Cataratas	No catarata	14 (24,1)	10 (17,2)	,397
	Catarata	16 (27,5)	18 (31)	
Ptosis palpebral	No Ptosis	14 (24,1)	14 (24,1)	,800
	Ptosis	16 (27,5)	14 (24,1)	
Oftalmoplejía	No oftalmoplejía	18 (31)	20 (34,4)	,360
	Oftalmoplejía	12 (20,6)	8 (13,7)	
Membrana epirretiniana	No MER	25 (43,1)	26 (44,8)	,266
	MER	5 (8,6)	2 (3,4)	
Maculopatía	No maculopatía	28 (48,2)	25 (43,1)	,583
	Maculopatía	2 (3,4)	3 (5,1)	

El EOG se encontró alterado en 39,7 % (N= 23) de los casos; el ERG resultó con un 75,9 % (N= 44) de los estudios alterados (**Fig. 1**).



Chi-cuadrado de Pearson= 12,127; gl= 1; p= ,000 y OR= 2,095 (IC 95 %: 1,538 - 2,854).

**Fig. 1** - Comparación entre los resultados del electroretinograma y el electroculograma agrupados por sexo.

Los estudios electrofisiológicos fueron, además, relacionados con el resto de las variables clínicas por estudios de regresión logística y no mostraron asociación alguna, a excepción del sexo que resultó ser significativo para el ERG. Pacientes con DM1 del sexo femenino parecen tener algún factor protector para el desarrollo de alteraciones en el ERG (Chi-cuadrado de Pearson= 8,539; gl= 1; p= 0,003; OR= 8,667; IC 95 %: 1,727 - 43,491).

## Discusión

La forma clásica, en edad adulta, es la más frecuente según se describe en las bibliografías consultadas,<sup>(8)</sup> igual a lo que aconteció en la muestra tratada en este trabajo. Con edades extremas al momento del diagnóstico solo se encontraron dos niñas entre los 10 y los 19 años, y dos adultos entre los 50 y los 59, que aunque modifican la edad media de nuestros resultados, se mantienen muy cercanos a la edad mayormente hallada de 46 años. En la literatura se plantea que típicamente la DM1 se presenta entre la segunda y cuarta década de la vida,<sup>(2)</sup> hecho que no

puede ser del todo contrastado con nuestros resultados puesto que la edad recogida al momento del diagnóstico no necesariamente coincidió con el debut de los síntomas debido al diseño del estudio. Las edades de los 20 pacientes con esta enfermedad estudiados por *Santiesteban* y otros en el año 1995 oscilaban entre los 17 y los 52 años,<sup>(19)</sup> aunque otros autores han notificado mayor rango de edad.<sup>(20,21)</sup>

En cuanto al sexo, los resultados muestran una discreta superioridad femenina, resultados similares a los de otros investigadores.<sup>(19,22)</sup> La mayoría de los autores coinciden en que la enfermedad afecta tanto a mujeres como a hombres;<sup>(14,21)</sup> sin embargo, en algunos estudios el grupo de pacientes analizados es predominantemente del sexo masculino.<sup>(20,23,24)</sup>

La AV estuvo relativamente conservada, con una media de 87,2 VAR ( $\pm 2,842$ ), y muy similar en ambos sexos. Estos resultados denotan que, a pesar de que la afectación visual es de grado variable, se mantiene sobre valores aceptables para realizar las labores cotidianas simples. Los cambios en el cristalino podrían justificar en parte este déficit visual pero no completamente, así como los hallazgos retinianos que se describen más adelante pudieran ser la causa de la mala AV con valores por debajo de los 60 VAR. Otros autores reportan resultados similares a los nuestros,<sup>(21,22)</sup> aunque *Pagoulatos* y otros detectaron mejor visión en los 23 pacientes con DM1 estudiados.<sup>(25)</sup>

Es importante destacar que, en esta serie, se usó la mejor AV corregida por lo que los trastornos refractivos presentes en estos pacientes, por no ser objetivo de esta investigación, no fueron mencionados; sin embargo, pudieran ser una causa importante de baja visión. En otras investigaciones, se ha encontrado que la mayoría de los enfermos con DMS tienen algún defecto refractivo.<sup>(21,22)</sup> Para conocer y prevenir la ambliopía en ellos, *Ekström* y otros realizaron un estudio durante la niñez; detectaron que pacientes con mayores expansiones de tripletes de CTG tenían defectos refractivos de mayor grado. Esto fue corroborado por potenciales evocados visuales y se descartó además, la presencia de cualquier otra afectación ocular que pudiera justificar la mala visión.<sup>(26)</sup>

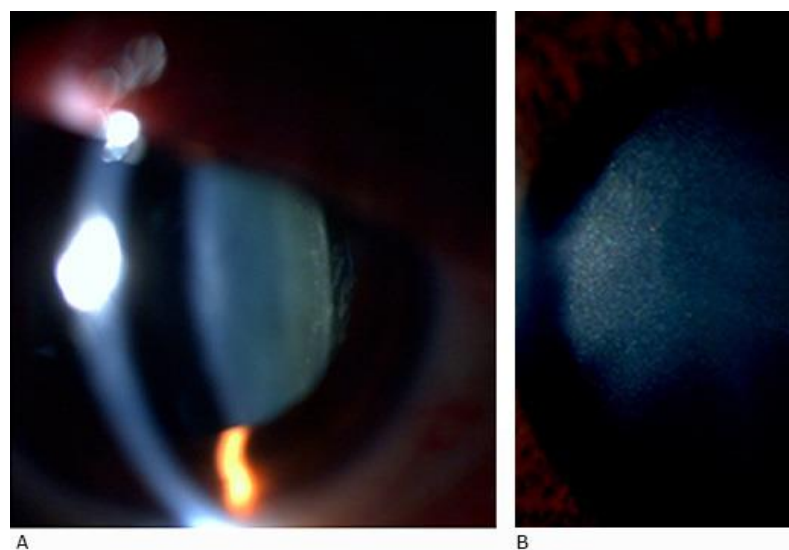
La exploración de la VC con el test de Ishihara demostró una afectación leve en la mayoría de los pacientes lo que puede estar relacionado con la disminución moderada de la AV, que se demostró en los estudios de correlación. Para otros

autores, en la DM1 no parece estar alterada la función visual al color, según han reportado Ikeda y otros, al usar el mismo test en 14 pacientes.<sup>(22)</sup> Este y otros hechos nos hacen considerar la influencia que podrían ejercer otras afecciones oculares asociadas como las cataratas y los trastornos retinales en nuestros casos. El TSC a tres metros de distancia explora las frecuencias espaciales medias y a un metro las bajas. Más de 60 % de los ojos, al ser explorados, resultó normal a ambas frecuencias y un menor porcentaje denotó daño leve, lo que coincide con la caída de la AV y como fue demostrado por la asociación significativa entre estas variables. La literatura consultada así lo refleja; refiere que la afectación de la AV, de la VC y de la sensibilidad al contraste se afectan proporcionalmente.<sup>(27)</sup> También es importante señalar que se esperaría encontrar una caída más notable en las altas frecuencias, daño comúnmente observado en las maculopatías.

Las manifestaciones oftalmológicas en los pacientes con DM1 han sido pobremente tratadas en la literatura como se mencionó. Algunos estudios recientes muestran resultados singulares en cuanto a la presencia de hipotensión ocular, MER y alteraciones pigmentarias del fondo de ojo.<sup>(19,21,22)</sup> Estos mismos hallazgos han resultado frecuentes en nuestra investigación, y la hipotensión ocular fue la más notable. La serie cubana que anteriormente lo evaluó, notificó su presencia en 35 % de los pacientes,<sup>(19)</sup> pero esos resultados no son comparables con los nuestros, pues se utilizó un tonómetro distinto y los valores no fueron corregidos según el grosor corneal.

Estudios más recientes han descrito presiones intraoculares medias muy similares a las encontradas por otros investigadores.<sup>(21,22)</sup> La mayoría de los autores ya refieren dicho signo como algo frecuente en la DM1, incluso, se han realizado comparaciones en cuanto a los métodos de las mensuraciones (tonómetro de aplanación de Goldmann y tonometría de contorno dinámico-Pascal) para evaluar si existe alguna diferencia entre estos que puedan influir en la tensión ocular final, las cuales no han sido significativas.<sup>(28)</sup> Se han encontrado corneas ligeramente más gruesas en estos pacientes al compararlas con la población normal, pero no asocian dicho hallazgo a la hipotensión ocular.<sup>(29)</sup> En la teoría aceptada más reciente sobre la base fisiopatológica de esta alteración, está en el desprendimiento del cuerpo ciliar, de tamaño y grado variable.<sup>(30)</sup>

La ocurrencia de catarata de inicio temprano es la manifestación extramuscular típica más frecuente en la DM1. Esta alteración ha sido descrita en la mayor parte de la bibliografía consultada. Se plantea que, inicialmente, la catarata consiste en opacidades puntiformes, iridiscentes, blancas y/o policromáticas (catarata en copos de nieve y/o en árbol de navidad, respectivamente), localizadas principalmente en región de la cápsula posterior, con preservación de la porción central del cristalino, lo que puede progresar a un tipo de catarata en roseta, radiada, con espículas, por lo que el cristalino adquiere un aspecto reticular en la corteza<sup>(2,17,31,32)</sup> (Fig. 2).



**Fig. 2** - Fotografía de biomicroscopía de segmento anterior. A) Catarata subcapsular posterior presente en la mayoría de los pacientes con DMS. B) Puntos iridiscentes policromáticos (catarata en árbol de navidad).

Los mecanismos subyacentes en la fisiopatología de la catarata no son bien conocidos aunque existen algunas hipótesis al respecto.<sup>(8)</sup> Estudios rigurosos han propuesto que la expresión de genes vecinos podría explicar lo que la afectación del gen de la *DMPK* por sí solo no justifica. Una variación en la estructura de la cromatina producida por la expansión causaría, según esta hipótesis, una estructura alterada de la cromatina y una unión anormal a los nucleosomas, lo cual tendría como resultado modificaciones en la transcripción multigénica.<sup>(33,34)</sup> La posibilidad de una variabilidad clínica de la enfermedad podría explicarse por una relación entre el tamaño de la mutación y el número de genes vecinos

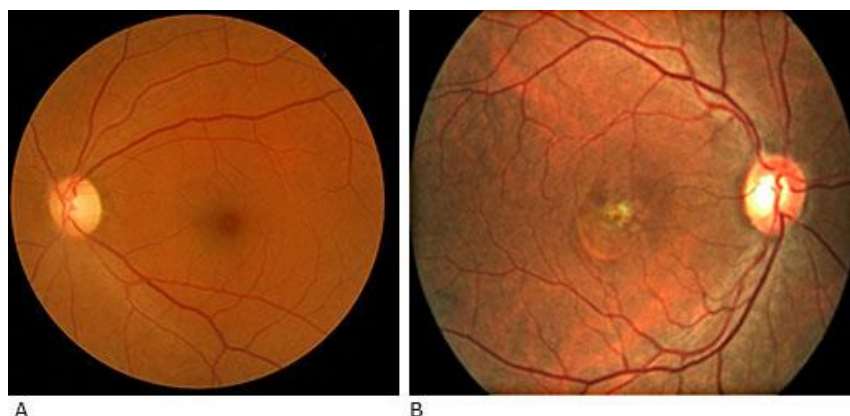
afectados donde la cercanía al gen *SIX5* (estrechamente vinculado a la presencia de catarata en el humano) justificaría la misma en una alta frecuencia. En este estudio se visualizaron opacidades del cristalino en más de la mitad de los ojos explorados, lo cual coincidió con los resultados de otros autores.<sup>(25,35)</sup> Sin embargo, investigaciones similares han reportado porcentajes superiores y de características diferentes.<sup>(19,21,22)</sup> Al igual que en nuestro estudio, se evidencia el diagnóstico temprano (antes de los 50 años) de la catarata en la mayoría de los reportes<sup>(2,25,36)</sup> y, aunque en esta serie no hubo una diferencia significativa según el sexo, se detectó un discreto incremento en los hombres, a diferencia de lo hallado por otros investigadores que han reportado el sexo femenino como dominante.<sup>(37)</sup>

La ptosis palpebral ocupó el tercer lugar de las manifestaciones oftalmológicas en este estudio, presente en más de 50 % de los ojos explorados y seguido por las oftalmoparesias. Resultados similares fueron descritos por otros autores.<sup>(19,20,22)</sup> Se afirma que la ptosis es uno de los signos más llamativos en esta enfermedad y que constituye un elemento importante de la descrita facie miopática. Su presencia se revela por la propia naturaleza de la enfermedad<sup>(19)</sup> y, aunque otros autores han reportado valores inferiores,<sup>(21)</sup> sigue siendo el déficit más descrito según la función muscular en el adulto con DMS.<sup>(21,22)</sup> Al ser evaluado un grupo de pacientes por *Ikeda* y otros, reportaron un porcentaje inferior de la afectación de la motilidad, comparados con las oftalmoparesias reportadas en nuestra serie, pero la relación con valores elevados de trinucleótidos CTG, superiores a 1000 repeticiones, fueron halladas en todos los casos que lo padecieron.<sup>(22)</sup>

La DM1 está también asociada a anomalías de la interfaz vítreo-retinal, particularmente a la presencia de MER.<sup>(38)</sup> Mediante oftalmoscopia se diagnosticó esta alteración en pocos pacientes estudiados y a pesar de que algunos autores reportaron porcentajes similares a los nuestros,<sup>(21,35)</sup> otros hallaron valores superiores.<sup>(38)</sup> *Abed* y otros detectaron, mediante tomografía de coherencia óptica (OCT), una elevada prevalencia en pacientes con DMS, al compararlos con los controles; se obtuvo, además, una correlación significativa respecto a la edad.<sup>(38)</sup> La no disponibilidad de un análisis por OCT macular limitó el alcance de esta investigación, pues aquellos pacientes sin cambios evidentes al fondo de ojo podrían quedar enmascarados en nuestra serie, y se crearía un

subregistro de esta enfermedad. Por otra parte, en pacientes con DM1, las MER tienen una fisiopatología precaria aún; no obstante, es conocido que la regulación aumentada de *Rab3A* en el sistema nervioso central de ratones transgénicos expresa la enfermedad (por expansión de trinucleótidos de CTG).<sup>(39)</sup> El *Rab3A* se piensa que está involucrado en la exocitosis y presenta una gran actividad en la retina de las salamandras,<sup>(40)</sup> por lo que es probable que cambios en su regulación puedan estar relacionados con el desarrollo de las MER.

Por otra parte, la DMS ha sido asociada a alteraciones pigmentarias en la retina, principalmente maculares, denominadas distrofias a patrón del epitelio pigmentario.<sup>(38)</sup> Estas presentan una base genética común, progresión lenta y un pronóstico menos sombrío desde el punto de vista visual, comparado con la mayoría de las distrofias maculares.<sup>(41)</sup> En este estudio se detectó que un porcentaje considerable de pacientes presentó maculopatías (**Fig. 3**) a tipo distrofia a patrón, similar a lo encontrado por algunos autores;<sup>(21,22)</sup> aunque *Santiesteban* y otros reportaron porcentajes superiores.<sup>(19)</sup> Algunas alteraciones al fondo de ojo de estos casos han sido descritas con aspecto de mariposa, reticular o, sencillamente, cambios pigmentarios inespecíficos.<sup>(35,38)</sup> A pesar de que esta es la presentación de fondo mayormente descrita, se conoce que los pacientes con DM1 pueden mostrar una variabilidad fundoscópica singular con cambios pigmentarios centrales o periféricos e, incluso, con cambios electrofisiológicos que anteceden los cambios anatómicos retinales.<sup>(19,21)</sup>



**Fig. 3** - Biomicroscopía de polo posterior de dos pacientes con DMS. A) Cambios pigmentarios maculares iniciales. B) Distrofia a patrón del epitelio pigmentario de la retina totalmente establecida.



En la evaluación de la retina, más allá del aspecto clínico fundoscópico, al realizar los estudios electrofisiológicos apropiados se puede conocer cuáles son las capas retinales involucradas y su grado de afectación. La mayoría de los autores refiere una alteración mayoritaria del EOG, basados en el compromiso del epitelio pigmentario principalmente;<sup>(42)</sup> sin embargo, se ha descrito anteriormente la modificación no solamente del ya mencionado estudio, sino también del ERG.<sup>(19,21,42)</sup>

Los resultados obtenidos en este trabajo son notables respecto a la afectación del EOG en más de un tercio de los pacientes; no obstante, el ERG reportó cifras muy superiores con alrededor de 80 % de los exámenes alterados. Las ondas a y b estuvieron disminuidas; denotaron un compromiso de los fotorreceptores y las células bipolares de manera subsecuente. Resultados similares se reportaron en estudios anteriores,<sup>(19,21)</sup> lo que sugiere la posibilidad de una afectación no solo del epitelio pigmentario retiniano, sino también de los fotorreceptores.

El daño primario del epitelio pigmentario podría explicar los cambios en el EOG, sin embargo, no explicaría el compromiso marcadamente superior de los conos y los bastones mostrado por el ERG. La posibilidad de que a partir del daño primario de las células fotorreceptoras exista un deterioro subsecuente en las células pigmentarias parecería una teoría mucho más acertada al analizar estos hallazgos. Por otra parte, en cuanto a los estudios de riesgo, un resultado interesante se observó en esta serie, donde al parecer, algún factor protector para el desarrollo de alteraciones en el ERG parece estar presente en las mujeres, ya que estas tuvieron 8,6 veces más probabilidades de tener un ERG normal que los pacientes masculinos. Aunque estudios sobre manifestaciones oculares de esta índole no fueron encontrados, este hecho podría tener relación con los múltiples mecanismos genéticos mencionados anteriormente que condicionan la expresividad variable de esta enfermedad.

Estos resultados sugieren que las clasificaciones existentes sobre las distrofias de retina y su relación con algunas enfermedades, en especial la DMS, aún pudieran ser insuficientes. La posibilidad de que las alteraciones retinianas encontradas no constituyan una verdadera distrofia a patrón, a pesar de la gran similitud morfológica con ellas, es una realidad. No se encontraron estudios similares que nos permitan comparar los resultados; no obstante, sí parece claro que la

afectación del gen *DMPK* no justifica por sí solo la presencia de estas manifestaciones, lo que podría sugerir la existencia de otros genes involucrados. Constituye una limitación en nuestro estudio la no disponibilidad actual del diagnóstico molecular en estos pacientes, cuyos estudios en Cuba no se realizan; no obstante, al ser una enfermedad monogénica, permite evaluarlos con mayor confianza, pues la incertidumbre de heterogeneidad genética no existe. Son pacientes que, para su diagnóstico, fueron rigurosamente evaluados clínico y electromiográficamente, por lo que se disminuyó el sesgo de clasificación en este sentido. No obstante, cabría preguntarse si al realizar el diagnóstico molecular a estos pacientes, podríamos relacionar el número de tripletes expandidos con cada una de estas manifestaciones oftalmológicas encontradas como muestra de la expresividad variable de cualquier enfermedad monogénica y de otros mecanismos genéticos complejos. Este hecho, tal vez, pueda ser resuelto en investigaciones futuras.

A manera de conclusión, los pacientes con DM1 estudiados en esta serie de casos cursaron con afectación moderada de las funciones visuales (AV, VC, TSC) y fueron hallazgos clínicos importantes la hipotensión ocular, las cataratas, la ptosis palpebral, la oftalmoplejía, las maculopatías y las MER. La electrofisiología visual estuvo alterada de manera significativa; predominó la afectación del ERG sobre el EOG, lo que sugiere una disfunción de conos y bastones, y no solamente del epitelio pigmentario, como se había descrito hasta la fecha, lo que podría contribuir a futuras clasificaciones de las enfermedades distróficas de la retina. Es recomendable para próximos estudios tener en cuenta el tiempo de evolución de la DM1 en los pacientes evaluados y su relación con las manifestaciones neurooftalmológicas, ya que podría aportar más elementos para la comprensión de la fisiopatología de la afectación retiniana y a la interpretación de estos hallazgos. El papel del sexo y de la herencia en estos pacientes no es despreciable para el análisis de la variabilidad en la expresión de la DM1 y, aunque una limitante sería no disponer de estudios genéticos, es seguro que un buen diseño investigativo permitirá evaluar con mayor certeza algunos de sus mecanismos aún desconocidos.

## Referencias bibliográficas

1. Ropper AH, Samuels MA. Adams y Victor. Principios de Neurología. 9 Ed. Boston: McGraw-Hill's Inc.; 2011. p. 1366-83.
2. Hahn C, Salajegheh MK. Myotonic disorders: A review article. Iran J Neurol. 2016 [citado: 30/08/2020];15(1):46-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4852070/>
3. Sellier C, Cerro-Herreros E, Blatter M, Freyermuth F, Gaucherot A, Ruffenach F, et al. rbFOX1/MBNL1 competition for CCUG RNA repeats binding contributes to myotonic dystrophy type 1/type 2 differences. Nat Commun. 2018;9(1):2009. Doi: 10.1038/s41467-018-04370-x.
4. Johnson NE. Myotonic Muscular Dystrophies. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(6):1682-95. Doi: 10.1212/CON.0000000000000793.
5. U.S. National Library of Medicine. Myotonic dystrophy; 2020 [citado: 26/08/2020]. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/myotonic-dystrophy#>
6. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. MYOTONIC DYSTROPHY 2; DM2. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. Número MIM: 160900; 2017. [citado: 26/08/2020]. Disponible en: <https://omim.org/entry/602668?search=myotonic%20dystrophy&highlight=%28myotonia%7Cmyotonic%29%20dystrophy>
7. Kevin Yum K, Wang ET, Kalsotra A. Myotonic Dystrophy: Disease Repeat Range, Penetrance, Age of Onset, and Relationship Between Repeat Size and Phenotypes. Curr Opin Genet Dev. 2017;44:30-7. Doi: 10.1016/j.gde.2017.01.007
8. Wenninger S, Montagnese F, Schoser B. Core Clinical Phenotypes in Myotonic Dystrophies. Front Neurol. 2018;9:303. Doi: 10.3389/fneur.2018.00303
9. LoRusso S, Weiner B, Arnold WD. Myotonic Dystrophies: Targeting Therapies for Multisystem Disease. Neurotherapeutics. 2018;15(4):872-84. Doi: 10.1007/s13311-018-00679-z
10. Hilbert JE, Barohn RJ, Clemens PR, Luebke EA, Martens WB, McDermott MP, et al. High frequency of gastrointestinal manifestations in myotonic dystrophy type 1 and type 2. Neurology. 2017;89(13):1348-54. Doi: 10.1212/WNL.0000000000004420

11. Knight AK, Tidehag L, Mattsson G, Magnusson P. Myotonic dystrophy type 1 - a rare cause of bradycardia in the young. *Lakartidningen*. 2020 [citado: 20/08/2020];117:FR47. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/31961442>
12. Comas-Valdespino RL, Landrian-Davis A, Serra Ruíz M. Distrofia miotónica de Steinert. Presentación de un caso. *Medisur*. 2017 [citado: 20/08/2020];15(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2017000100016&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2017000100016&nrm=iso)
13. van der Velden BG, Okkersen K, Pc Kessels R, Groenewoud J, van Engelen B, Knoop H, et al. Affective symptoms and apathy in myotonic dystrophy type 1 a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2019;250:260-9. Doi: 10.1016/j.jad.2019.03.036.
14. Lagrue E, Dogan C, De Antonio M, Audic F, Bach N, Barnerias C. A large multicenter study of pediatric myotonic dystrophy type 1 for evidence-based management. *Neurology*. 2019;92(8):e852-e865. Doi: 10.1212/WNL.0000000000006948.
15. Angeard N, Huerta E, Jacquette A, Cohen D, Xavier J, Gargiulo M, et al. Childhood-onset form of myotonic dystrophy type 1 and autism spectrum disorder: Is there comorbidity? *Neuromuscul Disord*. 2018;28(3):216-21. Doi: 10.1016/j.nmd.2017.12.006.
16. Kersten H, Roxburgh R, Danesh-Meyer H. Ophthalmic manifestations of inherited neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*. 2019 [citado: 20/08/2020];10:349-62. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrneurol.2014.79>
17. Kang MJ, Yim HB, Hwang HB. Two cases of myotonic dystrophy manifesting various ophthalmic findings with genetic evaluation. *Indian J Ophthalmol*. 2016;64(7):535-7. Doi: 10.4103/0301-4738.190157
18. Dalvin LA, Shields CL, Pulido JS, Sioufi K, Cohen V, Shields JA. Uveal Melanoma Associated with Myotonic Dystrophy. A Report of 6 Cases. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(5):543-7. Doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.0554.
19. Santiesteban-Freixas R, Aguilera-Pacheco O, Francisco-Plasencia M, Luis-Gonzalez S. Enfermedad de Steinert. Manifestaciones oftalmológicas. *Rev. Cubana Oftalmol*. 1995;8(1):8-12.

20. Landfeldt E, Nikolenko N, Jimenez-Moreno C, Cumming S, Monckton DG, Gorman G, et al. Disease burden of myotonic dystrophy type 1. *J Neurol*. 2019;266(4):998-1006. Doi: [10.1007/s00415-019-09228-w](https://doi.org/10.1007/s00415-019-09228-w).
21. Choi SH, Yang HK, Hwang JM, Park KS. Ocular Findings of Myotonic Dystrophy Type 1 in the Korean Population. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254:1189-93. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-016-3266-5>
22. Ikeda KS, Iwabe-Marchese C, França MC, Nucci N, Monteiro de Carvalho K. Myotonic dystrophy type 1: frequency of ophthalmologic findings. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2016;74(3). Doi: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150218>
23. Vanacore N, Rastelli E, Antonini G, Bianchi MLE, Botta A, Bucci E, et al. An Age-Standardized Prevalence Estimate and a Sex and Age Distribution of Myotonic Dystrophy Types 1 and 2 in the Rome Province, Italy. *Neuroepidemiology*. 2016;46:191-7. Doi: <https://doi.org/10.1159/000444018>
24. Spaziani M, Semeraro A, Bucci E, Rossi F, Garibaldi M, Papassifachis MA, et al. Hormonal and metabolic gender differences in a cohort of myotonic dystrophy type 1 subjects: a retrospective, case-control study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2020;43:663-75. Doi: [10.1007/s40618-019-01156-w#citeas](https://doi.org/10.1007/s40618-019-01156-w#citeas)
25. Pagoulatos D, Kapsala Z, Makri OE, Georgakopoulos CD. Christmas tree cataract and myotonic dystrophy type 1. *Eye (Lond)*. 2018;32(11):1794-5. Doi: [10.1038/s41433-018-0161-9](https://doi.org/10.1038/s41433-018-0161-9).
26. Ekström AB, Tulinius M, Aring E. Visual Function in Congenital and Childhood Myotonic Dystrophy Type 1. *Ophthalmology*. 2011;117(5):976-82. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.01.055>
27. Rubin GS. Visual Acuity and Contrast Sensitivity. In: Schachat AP editor. *Ryan's Retina*. 6th Edition. China: Elsevier Inc.; 2018. p. 340-6.
28. Garcia Filho CA, Santos T, Siqueira AK, Doi M, Soares LA. Intraocular pressure, corneal thickness, and corneal hysteresis in Steinert's myotonic dystrophy. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74(3):161-2. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27492011000300002>.
29. Rosa N, Lanza M, Borrelli M, Filosa ML, De Bernardo M, Ventriglia VM, et al. Corneal thickness and endothelial cell characteristics in patients with myotonic dystrophy. *Ophthalmology*. 2010;117(2):223-5. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.07.003>

30. De Bernardo M, Russo V, Rosa N. OPINION Ophthalmological findings in myotonic dystrophy. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2017;75(5). Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x20170045>.
31. Rao RC, Choudhry N. A Christmas Tree Cataract. *J Ophthalmol.* 2016;51(6):e160-e161. Doi: 10.1016/j.jcjo.2016.03.005
32. Natung T, Thangkhiew L, Kreditsu A, Shullai W. Christmas Tree Cataract - A Cataract that Glitters. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(4):NJ01-NJ02. Doi: 10.7860/JCDR/2016/18923.7580
33. Huguet A, Medja F, Nicole A, Vignaud A, Guiraud-Dogan C, Ferry A, et al. Molecular, Physiological, and Motor Performance Defects in DMSXL Mice Carrying >1,000 CTG Repeats from the Human DM1 Locus. *PLoS Genetics.* 2012;8(11):e1003043. Doi: 10.1371/journal.pgen.1003043
34. Magaña JJ, Leyva-García N, Cisneros B. Pathogenesis of myotonic dystrophy type 1. *Gac Med Mex.* 2009 [citado: 08/09/2020];145(4):331-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20073433/>
35. Rodríguez N, Solís A, Rodríguez D, González VC. Structural and functional findings measured with macular OCT and microperimetry in presymptomatic patients with myotonic dystrophy type 1. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018 [citado: 08/09/2020];59(9):1537. Disponible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2689948>
36. Bird TD. Myotonic Dystrophy Type 1. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. 2019 [citado: 07/09/2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/>
37. Dogan C, De Antonio M, Hamroun D, Varet H, Fabbro M, Rougier F, et al. Gender as a Modifying Factor Influencing Myotonic Dystrophy Type 1 Phenotype Severity and Mortality: A Nationwide Multiple Databases Cross-Sectional Observational Study. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148264. Doi: <10.1371/journal.pone.0148264>.
38. Abed E, D'Amico G, Rossi S, Perna A, Bianchi MLE, Silvestri G. Spectral domain optical coherence tomography findings in myotonic dystrophy. *Neuromuscular Disorders.* 2020;30(2):144-50.

39. Hernandez-Hernandez O, Guiraud-Dogan C, Sicot G, Huguet A, Luilier S, Steidl E, et al. Myotonic dystrophy CTG expansion affects synaptic vesicle proteins, neurotransmission and mouse behaviour. *Brain*. 2013 [citado: 08/09/2020];136(3):957-70. Disponible en: <https://academic.oup.com/brain/article/136/3/957/318229>
40. Tian M, Xu CS, Montpetit R, Kramer RH. Rab3A mediates vesicle delivery at photoreceptor ribbon synapses. *J Neurosci*. 2012 [citado: 08/09/2020];32(20):6931-6. Doi: [10.1523/JNEUROSCI.0265-12.2012](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0265-12.2012)
41. Sohn EH, Mullins RF, Stone EM. Macular Dystrophies. In: Schachat AP editor. *Ryan's Retina*. 6th Edition. China: Elsevier Inc.; 2018. p. 953-96
42. Constable PA, Bach M, Frishman LJ, Jeffrey BG, Robson AG; International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. ISCEV Standard for clinical electro-oculography (2017 update). *Doc Ophthalmol*. 2017 Feb;134(1):1-9. Doi: [10.1007/s10633-017-9573-2](https://doi.org/10.1007/s10633-017-9573-2).

### Conflicto de intereses

No se declaran conflictos de intereses en esta investigación.

### Contribución de los autores

*Tamara Juvier Riesgo*. Conceptualización del estudio, revisión bibliográfica, selección de la muestra, obtención e interpretación datos, elaboración del instrumento de medición, análisis estadístico, redacción del documento original, preparación de figuras, revisión y correcciones al documento.

*Yanelis Maimó Gallego*. Búsqueda de información actualizada, redacción del documento original, revisión y correcciones al documento.

*Dania Farias Piñeiro*. Búsqueda de información actualizada, obtención de los datos.

*Tatiana Zaldivar Vaillant*. Búsqueda de información actualizada, obtención de los datos, revisión y correcciones al documento.

*Asdrúbal Arias Morales*. Búsqueda de información actualizada, obtención de los datos.

*Rosaralis Santiesteban Freixas*. Búsqueda de información actualizada, revisión y correcciones al documento.