

# Actualidades en el tratamiento de la retinosis pigmentaria

Dr. Víctor Achar, Dr. Juan Carlos Zenteno

## RESUMEN

La retinosis pigmentaria es la distrofia de retina de tipo hereditario más frecuente. La enfermedad es una causa común de ceguera irreversible y en la actualidad no se dispone de un tratamiento curativo. En los últimos años se han desarrollado varias estrategias terapéuticas encaminadas a disminuir la progresión del curso clínico de la enfermedad con resultados alentadores. En este artículo se revisan los avances logrados con tratamiento a base de vitaminas, trasplante de retina, prótesis retinianas, terapia génica y terapia hiperbárica, entre otros.

**Palabras clave:** Retinosis pigmentaria, tratamiento.

## SUMMARY

Retinitis pigmentosa is the most common inherited retinal dystrophy. The disease is a common cause of irreversible blindness and no definitive treatment is available to date. In the recent past years, a number of therapeutic modalities aimed to slow the degenerative process of the retina have been developed. In several of these therapies, results are promising. In this article, the results reached using vitaminotherapy, retinal tissue transplant, retinal prostheses, gene therapy, and hyperbaric therapy, among others, are revised.

**Key words:** Retinitis pigmentosa, treatment.

Las retinosis pigmentarias son un grupo de distrofias retinianas hereditarias, generalmente bilaterales y simétricas, que exhiben gran heterogeneidad genética y variaciones sustanciales tanto en edad de inicio como en severidad. Las retinosis pigmentarias son una de las principales causas de ceguera en el humano y tienen una frecuencia de 1 en 3500 a 5000 individuos (1). Son originadas por la degeneración de las células fotorreceptoras de la retina y clínicamente los afectados manifiestan ceguera nocturna (nictalopía), durante la tercera década de la vida, pérdida gradual de los campos visuales periféricos, respuestas electrorretinográficas reducidas o abolidas, seguidas de pérdida de la visión central, que puede llevar a la ceguera total. En la actualidad se conocen al menos 30 genes responsables de formas autosómicas dominantes, autosómicas recesivas o recesivas ligadas al cromosoma X de retinosis pigmentaria (2).

Los defectos genéticos que llevan a la muerte de fotorreceptores en la retinosis pigmentaria alteran diversas vías del metabolismo de la retina (fototransducción, apoptosis, transporte) o afectan proteínas necesarias para la estructura de los fotorreceptores (cilio intermedio, membranas). Por esta razón, no se ha podido establecer una terapia efectiva contra la retinosis pigmentaria y en la actualidad no existe

una cura para la enfermedad. Sin embargo, en los últimos años se han logrado avances notables en la investigación de terapias encaminadas a tratar o disminuir la progresión de la enfermedad. En este artículo se revisan los avances recientes en esta área.

## 1. Vitamina A

La deficiencia de vitamina A inhibe la formación de rodopsina y puede ocasionar ceguera nocturna. Por esta razón, se ha propuesto desde hace muchos años el tratamiento con vitamina A de los pacientes con retinosis pigmentaria para retrasar los efectos degenerativos de la enfermedad. Existen pocos estudios clínicos controlados publicados y el más importante es el realizado por Berson y cols. en 1993 a 601 pacientes de entre 18 y 49 años de edad (3, 4). En este estudio, se integraron cuatro grupos: 1. pacientes en tratamiento solamente con 15,000 UI/día de vitamina A; 2. pacientes con 15,000 UI/día de vitamina A más 400 UI/día de vitamina E; 3. Pacientes con dosis mínimas de ambas vitaminas (75 UI/día de vitamina A más 3 UI/día de vitamina E) y, 4. Pacientes con vitamina E exclusivamente. Se realizó un seguimiento de 4 a 6 años y se tomaron en cuenta parámetros de electrorretinograma, campimetría y agudeza visual, de-

terminados al menos una vez por año. Se identificó que los grupos que fueron tratados con Vitamina A presentaron un menor decremento en las amplitudes mostradas en el electroretinograma ( $p=0.01$ ), pero no hubo cambios importantes con respecto a la campimetría y la agudeza visual. Sin embargo, el análisis posterior de un subgrupo de 125 pacientes demostró que aquellos que fueron asignados al tratamiento de vitamina A mostraron una pérdida de campos significativamente más lenta en comparación con los que no recibieron vitamina A (5).

## 2. Ácido docosahexaenoico (ADH)

Es un derivado de los ácidos grasos que se encuentra abundantemente en el salmón, atún, sardinas y arenque, entre otros peces, y es fundamental para el funcionamiento de los fotorreceptores. En 2004 se realizó un estudio con el objetivo de determinar la efectividad del ADH en el tratamiento de la retinosis pigmentaria. Este estudio, aleatorizado, doble ciego, se realizó con 221 pacientes de entre 18 y 55 años de edad que ingerían 15,000 UI/día de vitamina A y fueron evaluados en un periodo de 4 años. Se crearon dos grupos: un grupo control al que se administró un placebo y un grupo de pacientes a los que se les administró 1200 mg/día de ADH. En el estudio se concluyó que los pacientes que ya recibían 15,000 UI/día de vitamina A, la suplementación de 1200 mg/día de ADH a un seguimiento de 4 años no hizo más lento el curso de la retinosis pigmentaria (6). Sin embargo, los mismos autores analizaron un subgrupo y demostraron que en los pacientes con retinosis pigmentaria que iniciaron al mismo tiempo vitamina A (15,000 UI/día) y el DHA (1200 mg/día) el curso de la enfermedad se hizo significativamente más lento a 2 años (7). De manera interesante, en los pacientes que ya habían iniciado vitamina A por los menos 2 años antes del estudio, una dieta rica en ácidos grasos omega 3 (pescado rico en DHA) hizo más lenta la disminución de la agudeza visual (7), en comparación con pacientes con dietas bajas en omega 3. Los autores concluyen que si esta tasa lenta de disminución de AV fuera mantenida por un largo periodo, el beneficio combinado de la vitamina A y pescado rico en DHA podría favorecer al paciente con 20 años adicionales de preservación de la agudeza visual, si el régimen es iniciado en los 30 años (8).

Tomando en cuenta los datos encontrados en los estudios anteriores, la recomendación actual es que los adultos con retinosis pigmentaria típica que ya tienen tratamiento con 15,000 UI/día de palmitato de vitamina A deben continuar el tratamiento con vitamina A y deben iniciar dieta de dos porciones semanales de 3 onzas de pescado rico en omega 3. Se recomienda que 3 meses después del inicio de esta dieta se realice una medición de los niveles de DHA los cuales deben ser de por lo menos 4% del total de ácidos grasos en células rojas. Si los niveles de DHA son mayores a 4%, las mediciones se realizarán cada año. En adultos con retinosis pigmentaria típica que iniciarán tratamiento con 15,000 UI/día de palmitato de vitamina A y que tienen pruebas de funcionamiento hepático normales, se recomienda agregar al

tratamiento 1200 mgs/día de DHA (divididas en dos tomas con las comidas). El tratamiento con DHA deberá descontinuarse después de dos años ya que se ha demostrado que después de este tiempo no ofrece beneficios. Después de descontinuar el DHA, los pacientes deben continuar con el palmitato de vitamina A a 15,000 UI/día e iniciar una dieta con una a dos porciones semanales de 3 onzas de pescado rico en omega 3. Tres meses después de iniciar esta dieta, se debe realizar una medición de los niveles de DHA los cuales deben ser de por lo menos 4% del total de ácidos grasos en células rojas. Si es mayor a 4%, las mediciones se realizarán solamente cada año.

Por ejemplo, un paciente de 37 años de edad con retinosis pigmentaria típica tiene pérdida de la visión central a los 59 años pero si se sigue el régimen de tratamiento mencionado tendrá esta pérdida hasta la edad de 78 años (8). Es importante recordar que el beta caroteno es un precursor de la vitamina A pero no se convierte a esta vitamina. En los pacientes que sigan este régimen de tratamiento deben realizarse mediciones de los niveles de retinol sérico, triglicéridos y pruebas de función hepática al menos cada año.

## 3. Protección contra la luz

Se ha demostrado en diversos modelos animales que la exposición a la luz induce degeneración de los fotorreceptores mediante alteración metabólica y aumento de la apoptosis (9). En consecuencia, la privación de luz se ha considerado como un tratamiento potencial para pacientes con degeneraciones retinianas hereditarias como la retinosis pigmentaria (10). En casos de retinosis pigmentaria secundarios a ciertas mutaciones en el gen de la rodopsina, se ha demostrado una aceleración de la degeneración secundaria a la exposición luminosa (9-11). Este efecto es mayor en la retina inferior debido que las fuentes luminosas, naturales y artificiales, se localizan principalmente en el campo visual superior del paciente.

Hasta que se sepa más acerca de la contribución de la luz al fenotipo de los pacientes con retinosis pigmentaria es prudente minimizar la exposición a la luz durante las exploraciones, fotografías de fondo de ojo y cirugía ocular. Además, se debe indicar el uso de sombreros y lentes oscuros al salir a la calle. Los lentes de color amarillo o naranja pueden ayudar a prevenir la fotofobia y la protección lateral evita el ingreso de los rayos de luz laterales y el deslumbramiento (12). Este efecto protector de la privación de luz no parece funcionar en formas no asociadas a mutación de rodopsina (13,14). Tomando en cuenta que aproximadamente 25% de los pacientes con retinosis pigmentaria autosómica dominante se deben a mutaciones en el gen de la rodopsina, se recomienda que en cualquier caso con este tipo de herencia se realice privación o protección luminosa hasta que se demuestre la mutación específica.

## 4. Terapia hiperbárica

Los fotorreceptores retinianos son muy sensibles al aporte de oxígeno. Diversos estudios indican que la disponibilidad del oxígeno en la retina es un punto crítico para el desarro-

llo de degeneración retiniana (15). De acuerdo con Stone y cols. (16) la hiperoxia transitoria puede ser benéfica para los fotorreceptores ayudándoles a completar sus requerimientos metabólicos y esto traducirse en aumento de las respuestas máximas en el ERG. De acuerdo con estas observaciones, la terapia con oxígeno hiperbárico parece modificar favorablemente el curso natural de la retinosis pigmentaria. En un estudio publicado en 2007 se analizaron 88 pacientes con retinosis pigmentaria divididos en dos grupos. Al grupo A o control (44 sujetos) se le administró Vitamina A mientras que el grupo B (experimental) fue tratado con terapia hiperbárica. En el estudio se midieron agudeza visual, campimetría de Goldmann, perimetría estática de Humphrey y electroretinograma (17). Al principio no hubo cambios importantes, pero a los 5 años se encontró una diferencia significativa ya que 87.5% de los pacientes de grupo B preservaron 80% de la agudeza visual, mientras que en el Grupo control solamente 70.4% de los pacientes preservaron ese porcentaje (17). A 10 años, 63.33% del grupo B preservó 80% de la AV inicial comparado con 40% de pacientes del grupo control. A 10 años, la campimetría de Goldmann no varió en 31.6% de pacientes del grupo experimental y en 10.5% del grupo control. El análisis de la perimetría de Humphrey mostró que 53% de pacientes en el grupo experimental tenían sensibilidad residual de 80% comparado con sólo 23.5% del grupo control (17). Los valores medios de la onda b del electroretinograma fueron significativamente mayores en el grupo con terapia hiperbárica que en los controles. En conjunto, los autores sugieren que la terapia hiperbárica puede preservar algunos parámetros visuales en pacientes con retinosis pigmentaria.

Además de los tratamientos que ya han sido probados en humanos con retinosis pigmentaria y descritos anteriormente, existen diversos tratamientos que sólo han sido probados en pocos sujetos con retinosis pigmentaria, que se encuentran en etapa preclínica o que se han realizado en modelos animales de la enfermedad. A continuación se mencionan algunos de estas terapias que han demostrado resultados efectivos.

### 1. Células madre (stem cells)

Experimentos en modelos animales han concluido que bajo ciertos estímulos, las células madre pueden repoblar retinas dañadas, regenerar axones neuronales, reparar vías corticales superiores y restaurar reflejos pupilares (18). Se han realizado algunos protocolos que utilizan células madre para lograr la regeneración de células fotorreceptoras en modelos de retinosis pigmentaria. Los resultados obtenidos hasta la fecha indican que el trasplante a la retina de células madre provenientes de médula ósea ofrece un tratamiento promisorio en esta enfermedad y otras degeneraciones retinianas hereditarias (19, 20).

### 2. Prótesis de retina o "chip" retinal

Se han diseñado prótesis microelectrónicas implantables para estimular la retina neural, el nervio óptico o la corteza visual como terapia de pacientes con retinosis pigmentaria

u otras enfermedades degenerativas de la retina. En un estudio realizado en el año 2006, la estimulación crónica subretiniana vía microelectrodos permitió la discriminación de patrones consistentes en puntos brillantes pequeños que pudieron ser identificados individualmente y combinados en líneas y figuras por dos pacientes con ceguera por retinosis pigmentaria (21). Mas recientemente, se realizó un implante epirretiniano de una prótesis de retina en tres sujetos con retinosis pigmentaria y disminución severa de la agudeza visual; la prótesis tenía un grupo de electrodos de platino y estaba controlada de manera inalámbrica por una computadora o por una cámara de video colocada sobre la cabeza del paciente. Los resultados mostraron una mejoría evidente en la realización de diversas tareas visuales (22).

### 3. Terapia génica

El fundamento de la terapia génica es insertar un gen normal, como reemplazo de un gen mutante, para evitar el desarrollo de los efectos de la enfermedad. De esta forma se induciría la producción de la proteína normal y se evitarían los efectos perjudiciales de la proteína defectuosa o mutante. Este procedimiento se ha probado de forma experimental en diferentes especies con retinosis pigmentaria (23-26) y ya se inició su aplicación en humanos. Otros proyectos interesantes en la terapia génica consisten en atacar la cascada apoptótica por medio de proteínas inhibitoras de la apoptosis, moléculas que desempeñan una función fundamental en el proceso de muerte celular (27, 28). En 2008 se publicaron los primeros resultados de terapia génica en pacientes con una forma congénita de retinosis pigmentaria conocida como amaurosis congénita de Leber. En este estudio se incluyeron tres pacientes cuya enfermedad se debía a mutaciones del gen *RPE65* y a quienes se les inyectó una versión normal del gen utilizando un adenovirus como vector (vehículo transportador) genético. Los resultados fueron muy alentadores ya que en un caso el paciente pudo realizar tareas visuales, especialmente de movilidad, que antes del tratamiento no le eran posibles (29).

### 4. Trasplante de retina fetal

En 2004 se reportó un caso de un paciente que padecía retinosis pigmentaria y quien se le trasplantó una capa neural de retina fetal con epitelio pigmentario. Los cambios fueron interesantes ya que de una visión inicial de 20/800, se mejoró a 20/400 a los 7 meses del trasplante, a 20/250 a los 9 meses y a 20/160 al año del trasplante. No se presentó rechazo al tejido trasplantado al menos durante el primer año de seguimiento (30). En la actualidad se están realizando diversos estudios en modelos animales para perfeccionar el trasplante de retina fetal (31). Recientemente se publicó un estudio clínico fase 2 en el que se analizó la eficacia y seguridad del trasplante de retina y epitelio pigmentario en 6 pacientes con retinosis pigmentaria. Tres de estos sujetos mejoraron su agudeza visual y uno de ellos logró una mejoría de 20/800 a 20/200 y un aumento de 22% de la sensibilidad a la luz después de 5 años de seguimiento (32).

## 5. Inhibición de la caspasa 1

La proteína caspasa 1 desempeña un papel importante en el proceso de apoptosis de fotorreceptores. Se han realizado investigaciones en modelos animales de retinosis pigmentaria en los que la inhibición de la caspasa 1 disminuye la tasa de pérdida de fotorreceptores y en consecuencia se ha propuesto que este tratamiento puede ser útil en humanos con retinosis pigmentaria (33).

## 6. Otros

Se ha identificado que una proteína llamada factor de viabilidad de conos derivado de bastones retrasa de manera significativa la muerte de los conos en un modelo de retinosis pigmentaria en ratón, y se están desarrollando varias investigaciones para identificar si este factor puede ser útil en otras formas de distrofias retinianas en el humano (34). La medicina alternativa ha sido utilizada desde hace muchos años como tratamiento de la retinosis pigmentaria; por ejemplo, la bilis de oso se ha usado en Asia por casi 3000 años para el tratamiento de enfermedades visuales. En un estudio efectuado en dos modelos de ratón con degeneración retiniana se inyectó de manera subcutánea el principal constituyente de la bilis de oso (ácido tauroursodesoxicólico) y se observó que el tratamiento suprimió la apoptosis y preservó la función y morfología de las células fotorreceptoras (35).

En conclusión, aunque no existe en la actualidad un tratamiento curativo para la retinosis pigmentaria, existen opciones terapéuticas que han demostrado efectividad para retrasar los efectos de la enfermedad. Sin duda alguna, el campo de tratamiento más promisorio a futuro está en la terapia génica que permitirá reemplazar los genes mutantes que originan la retinosis pigmentaria por genes de función normal.

## REFERENCIAS

- Hims MM, Inglehearn CF. Retinitis pigmentosa: genes, proteins and prospects. *Dev Ophthalmol* 2003; 37:109-125.
- Stephen P, Daige P, Lori S. Perspective on Genes and Mutations Causing Retinitis Pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 2007; 125 (2):151-158.
- Berson EL, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW y cols. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(6):761-772.
- Berson EL, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW y cols. Vitamin A supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(11):1456-1459.
- Berson EL. Treatment of Retinitis Pigmentosa with vitamin A. *Digital J Ophthalmology* 1998; 04(7) Disponible en [www.djo.harvard.edu](http://www.djo.harvard.edu).
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C y cols. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(9):1297-1305.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C y cols. Further evaluation of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment: subgroup analyses. *Arch Ophthalmol* 2004;122(9):1306-1314.
- Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet* 2006; 368 (9549):1795-1809.
- Yu TY, Acosta ML, Ready S, Cheong YL, Kalloniatis M. Light exposure causes functional changes in the retina: increased photoreceptor cation channel permeability, photoreceptor apoptosis, and altered retinal metabolic function. *J Neurochem* 2007; 103(2):714-724.
- Paskowitz DM, Duncan JL. Light and inherited retinal degeneration. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(8):1060-6.
- Wang M, Tso MOM, Naash MI. Expression of a mutant opsin gene increases the susceptibility of the retina to light damage. *Vis Neuroscience* 1997; 1455-62.
- Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Diseases* 2006; 1(40).
- Berson EL. Light deprivation and retinitis pigmentosa. *Vision Res* 1980; 20 (12):1179-1184.
- Miyake Y, Horiguchi M, Yagasaki K. Light deprivation and retinitis pigmentosa *Am J Ophthalmol* 1990; 110(3):305-306.
- Vingolo EM, Pelaia P, Forte R, Rocco M, Giusti C, Rispoli E. Does hyperbaric oxygen (HBO) delivery rescue retinal photoreceptors in retinitis pigmentosa? *Doc Ophthalmol* 1999; 97(1):33-39.
- Stone J, Maslim J, Valter K, Hollander H. The influence of oxygen levels on the death and survival of photoreceptors. *Retinal Degeneration in Degenerative Diseases of the retina* 1996; 371-377.
- Vingolo EM, Rocco M, Grenga PG, Salvatore S, Pelaia P. Slowing the degenerative process, long lasting effect of hyperbaric oxygen therapy in retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 246:93-98
- Otani A, Dorrel MI, Kinder K, Moreno SK, Nusinowitz S, Banin E. Rescue of retinal degeneration by intravitreally injected adult bone marrow derived lineage-negative hematopoietic stem cells. *J Clin Invest* 2004; 114(6):765-774.
- Kociok N. Can the injection of the patient's own bone marrow-derived stem cells preserve cone vision in retinitis pigmentosa and other diseases of the eye? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243(3):187-188.
- Mezey E, Chandross KJ, Harta G, Maki RA, McKercher SR. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science* 2000; 290 (5497):1779-1782.
- Zrenner E, Besch D, Bartz-Schmidt KU, Gekeler F y cols. Subretinal chronic multi-electrode arrays implanted in blind patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:1538.
- Yanai DWJ, Mahadevappa M, Greenberg RJ, Fine I, Humayun MS. Visual performance using a retinal prosthesis in three subjects with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2007; 143(5):820-827.
- Acland GM, Agirre GD, Ray J, Zhang Q, Aleman TS y cols. Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. *Nat Genet* 2001; 28:92-95.
- Acland GM, Aguirre GD., Bennett J, Aleman TS y cols. Long-term restoration of rod and cone vision by single dose rAAV-mediated gene transfer to the retina in a canine model of childhood blindness. *Mol Ther* 2005; 12:1072-1082.
- Weber M, Provost N, Conrath H, Folliot S, Briot D y cols. Recombinant adeno-associated virus serotype 4 mediates unique and exclusive long-term transduction of retinal pigmented epithelium in rat, dog, and nonhuman primate after subretinal delivery. *Mol Ther* 2003; 7:774-778.

26. Min SH, Molday LL, Seeliger MW, Dinculescu A y cols. Prolonged recovery of retinal structure/function after gene therapy in an *Rslh*-deficient mouse model of x-linked juvenile retinoschisis. *Mol Ther* 2005; 12:644-651.
27. Kairisalo M, Korhonen L, Blomgren K, Lindholm D. X-linked inhibitor of apoptosis protein increases mitochondrial antioxidants through NF-kappaB activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 364(1):138-144.
28. Leonard KC, Petrin D, Coupland SG, Baker AN y cols. XIAP protection of photoreceptors in animal models of retinitis pigmentosa. *PLoS ONE* 2007; 2(3): 314.
29. Bainbridge JW, Smith AJ., Barker SS, Robbie S y cols. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med* 2008; 358(21): 2282-2284.
30. Radtke ND, Aramant RV, Seiler MJ, Petry HM, Pidwell D. Vision change after sheet transplant of fetal retina with retinal pigment epithelium to a patient with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(8):1159-1165.
31. Ghosh F, Engelsberg K., English RV, Petters RM. Long-term neuroretinal full-thickness transplants in a large animal model of severe retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245(6):835-846.
32. Radtke ND, Aramant RV, Petry HM, Green PT, Pidwell DJ, Seiler MJ. Vision Improvement in Retinal Degeneration Patients by Implantation of Retina Together with Retinal Pigment Epithelium. *Am J Ophthalmol* 2008; en prensa.
33. Samardzija M, Wenzel A., Thiersch M, Frigg R, Remé C, Grimm C. Caspase-1 ablation protects photoreceptors in a model of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(12):5181-5190.
34. Sahel JA. Saving cone cells in hereditary rod diseases: a possible role for rod-derived cone viability factor (RdCVF) therapy. *Retina* 2005; 25(8 Supl):S38-S39.
35. Boatright JH, Moring AG, McElroy C, Phillips MJ, Do VT y cols. Tool from ancient pharmacopoeia prevents vision loss. *Mol Vis* 2006; 12:1706-1714.