

RETINA

4. Distrofias hereditarias de la retina y coroides

4.5

Manejo de las distrofia hereditarias de la retina (DHR)

Jaume Catalá Mora

Coordinador de la Unidad Conjunta de Distrofias Hereditarias de Retina Hospital Sant Joan de Déu-Hospital Universitari Bellvitge. Barcelona.
Institut Oftalmològic del Pilar. Barcelona.



OBJETIVOS

1. Conocer los diferentes aspectos a considerar en el manejo de los pacientes con DHR.
2. Profundizar en los tratamientos actualmente disponibles: sintomáticos y de las complicaciones en las DHR.
3. Ofrecer una visión global de las terapias futuras en el tratamiento de las DHR.

Las expectativas de los pacientes con DHR y sus familias en relación con los departamentos de oftalmología son complejas y abarcan básicamente tres esferas:

1. Esfera médica:

- a) Establecimiento de un diagnóstico preciso y lo más rápido posible.
- b) Administrar información sobre la enfermedad y sobre su pronóstico.
- c) Tratamiento de las complicaciones y alteraciones asociadas.
- d) Información sobre el patrón de herencia y los riesgos para el paciente y su familia.
- e) Información sobre proyectos de investigación y la posibilidad de participar en ellos, especialmente los ensayos terapéuticos.

2. Esfera psicosocial:

- a) Información acerca de opciones médicas, educativas, sociales y sus consecuencias.
- b) Apoyo psicológico y educación para el ajuste y afrontamiento de su enfermedad.
- c) Información al resto de los miembros de la familia.

3. Esfera práctica:

- a) Información sobre ayudas económicas.
- b) Información sobre medios de adaptación en su vida diaria: casa, escuela, trabajo.
- c) Información sobre movilidad y accesibilidad.

Los servicios de atención a los pacientes con DHR, además de proveer la mejor atención médica posible en cuanto al diagnóstico, tratamiento e investigación, deben considerar cómo solucionar las necesidades psicosociales y de la vida diaria de estos pacientes. La atención integral de estos pacientes y sus familias requiere integrar en los equipos, además de los mejores medios humanos y técnicos de la esfera médica, profesionales de la esfera psicosocial, asociaciones de pacientes y expertos en accesibilidad.

En este capítulo vamos a centrarnos en la esfera médica de las DHR: Actualmente, en España, no disponemos de ningún tratamiento autorizado para las distrofias hereditarias de retina. La Federal Drug Administration (FDA) en 2017 y la EMA (Agencia Europea del Medicamento) en 2018 han autorizado una terapia génica dirigida a las distrofias retinianas producidas por mutaciones bialélicas en el gen RPE65, que pueden manifestarse

fenotípicamente como una amaurosis congénita de Leber o una retinosis pigmentaria y ya se está aplicando en países de nuestro entorno con buenos resultados.

Los pacientes con DHR requieren una corrección óptica adecuada: muchos asocian defectos refractivos. Además, pueden beneficiarse de ayudas de baja visión en forma de filtros que ayuden a reducir determinadas longitudes de onda, según el tipo de enfermedad o bien en forma de tele lupas, telescopios, ayudas electrónicas o dispositivos más recientes que incluyen gafas digitales que proyectan una imagen mejorada con magnificación, contraste, brillo, tono y saturación ajustables.

Se recomiendan gafas de sol con protección ultravioleta (UV) al aire libre, ya que la luz UV acelera la degeneración de la retina en modelos animales de distrofias de retina, especialmente con mutaciones en la rodopsina. De manera similar, se recomienda evitar fumar para todos los pacientes con retinosis pigmentaria. Aunque no se han realizado estudios rigurosos sobre el tabaquismo como modificador del fenotipo en la retinosis pigmentaria, hay datos sólidos que apoyan el tabaquismo como factor de riesgo de degeneración macular relacionada con la edad, y se cree que fumar es tóxico para la retina.

Especialmente en la edad infantil, aunque también a lo largo de toda la vida, es importante procurar un acompañamiento educativo y emocional que facilita un mejor desarrollo personal de estos pacientes.

En las formas sindrómicas, es importante un seguimiento y tratamiento multidisciplinar de las patologías asociadas.

El seguimiento anual de los pacientes incluye la realización de diferentes pruebas funcionales y anatómicas adaptadas a su función visual que nos permite documentar la evolución de su enfermedad, así como la detección de posibles complicaciones. A lo largo del seguimiento, en los casos en los que no se ha podido llegar a un diagnóstico genético, debemos revalorar los hallazgos clínicos y el estudio genético molecular.

Las alteraciones oculares asociadas deben tratarse a medida que van apareciendo:

Los pacientes con DHR pueden presentar catarata precoz, que algunas veces es subcapsular posterior y puede empeorar la fotofobia. En los casos en que está indicada la cirugía se deben valorar, junto con el paciente los riesgos y los beneficios esperados de mejoría visual.

El edema macular es una complicación frecuente en la retinosis pigmentaria (RP) y puede provocar pérdida de visión central. Se han propuesto diferentes mecanismos de acción: tracción vitreoretiniana, rotura de la barrera hematorretiniana y de la bomba del epitelio pigmentario de la retina:

- a) Los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales o tópicos son el tratamiento de elección del edema macular en la RP. Los casos en los que no hay respuesta tras 6 meses de tratamiento podrían beneficiarse de un tratamiento de rescate alternativo.
- b) Los corticoides intravítreos o subtenonianos provocan una respuesta muy variable en los pacientes con edema macular secundario a RP.
- c) La terapia intravítrea con antiVEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) no cambia la agudeza visual y se han publicado series de casos con resultados anatómicos variables.

4.5. Manejo de las distrofia hereditarias de la retina (DHR)

Jaume Catalá Mora

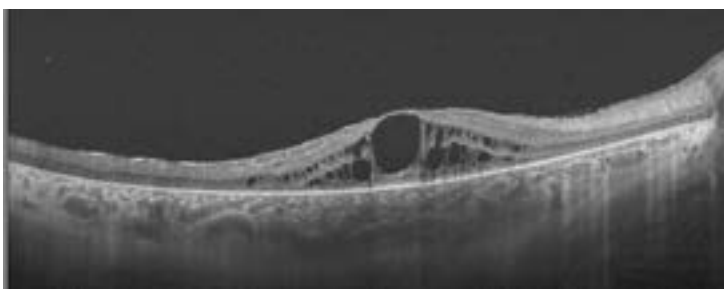


Figura 1: Tomografía de coherencia óptica de un paciente con síndrome de Usher tipo 1 y edema macular quístico. Además, se observa el adelgazamiento retiniano con desestructuración de las capas más externas de la retina.

d) La cirugía vítreoretiniana, en ausencia de tracción vitreomacular evidente, no está respaldada por ensayos clínicos.

La aparición de neovascularización coroidea con afectación macular puede acelerar y empeorar la pérdida visual en la enfermedad de Best, la enfermedad de Stargardt, las distrofias maculares en patrón y otras DHR. Aunque no disponemos de ensayos clínicos específicos sobre su tratamiento, se han publicado buenos resultados con inyecciones de terapia antiVEGF mediante estrategias Pro Re Nata en neovascularización coroidea sintomática (fig. 1).

Algunas formas de DHR pueden asociar exudación en forma de tumor vasoproliferativo que puede requerir fotocoagulación o crioterapia, que puede combinarse con terapia antiVEGF.

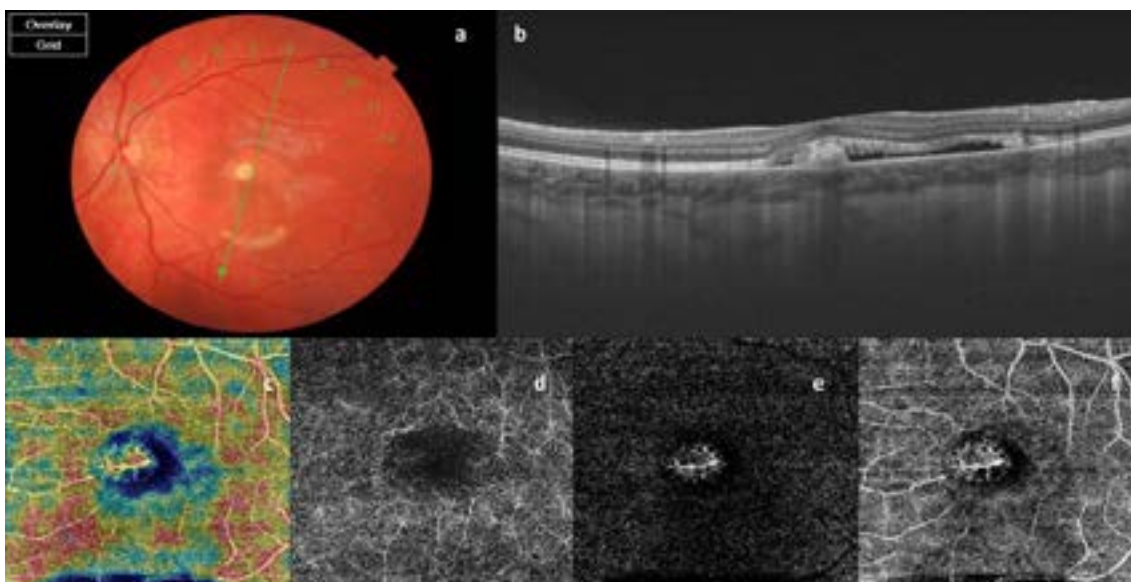


Figura 2: Retinografía (2a) del ojo izquierdo de un paciente con enfermedad de Best y metamorfopsia reciente. 2b: Corte central de una tomografía de coherencia óptica (OCT) en el que se detecta presencia de líquido subretiniano. 2c: angiografía por OCT, mapa de densidad vascular en el que se detecta un aumento de la densidad vascular en la zona avascular foveal que no se detecta en el mapa de la circulación profunda (2d), pero corresponde a una membrana neovascular coroidea que se puede observar en el mapa de las capas externas de la retina (2e) y capa coriocapilar (2f). En la enfermedad de Best es relativamente frecuente la aparición de membranas neovasculares coroideas. No existe evidencia para recomendar el tratamiento todos los casos. Se recomienda tratar aquellos casos sintomáticos (en forma de metamorfopsia y/o pérdida visual brusca y reciente) o cuando existe hemorragia retiniana o edema intrarretiniano.

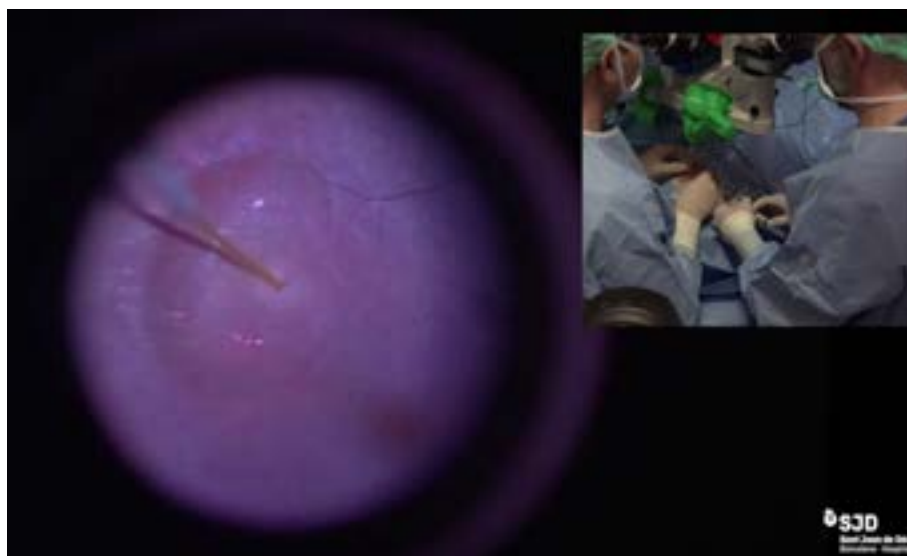


Figura 3: Imagen intraquirúrgica del tratamiento del primer ojo en el momento inicial de la inyección subretiniana de voretigene neparvovec. Se puede observar en la imagen superior derecha el cirujano y el ayudante inyectando manualmente los 0,3 ml del fármaco.

El voretigén neparvovec es una suspensión de virus adeno-asociados tipo 2 (AAV2), que han sido modificados genéticamente para expresar el gen RPE65. Está indicado para el tratamiento de los pacientes con DHR secundarias a mutación bialélica del gen RPE65 con evidencia de tejido retiniano viable. El ensayo clínico en el que se basa la aprobación del fármaco muestra mejoría de la función visual medida a través de una prueba de movilidad en diferentes condiciones de luz, así como mediante la prueba del umbral de sensibilidad retiniana (FST). También se ha detectado mejoría de la sensibilidad del campo visual central macular y mejoría leve de la agudeza visual (figs. 3 y 4).

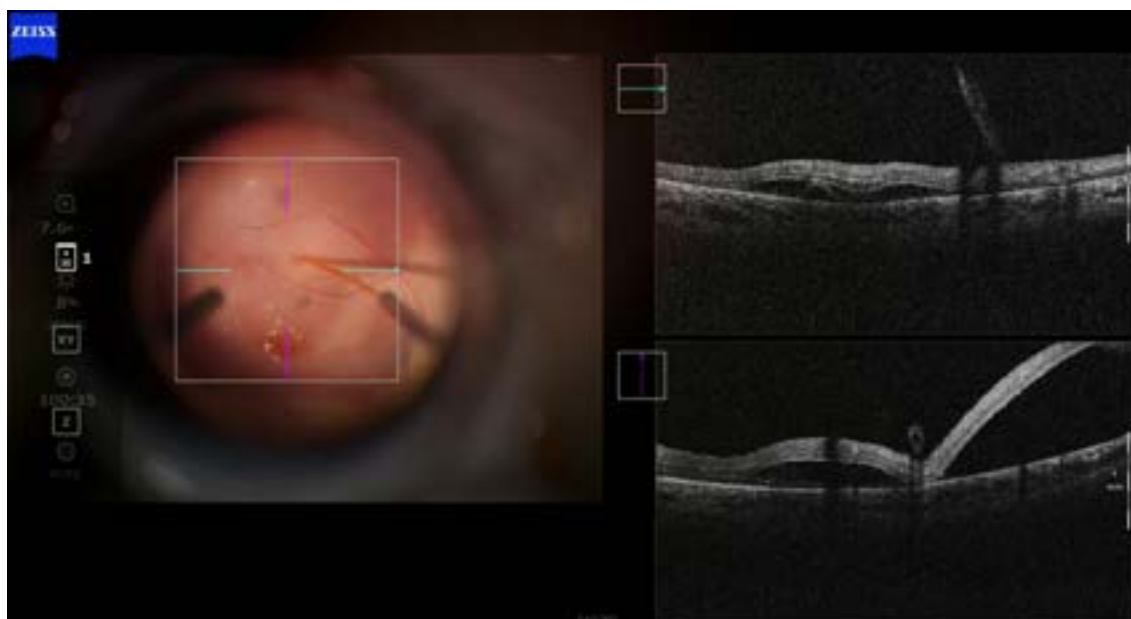


Figura 4: Imagen del tratamiento del segundo ojo con microscopio con OCT intraquirúrgico en el que se ve con más detalle la situación de la cánula de 38 G y el desprendimiento de retina inducido con la inyección subretiniana del fármaco.


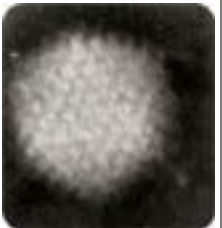
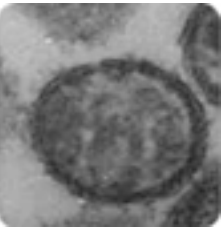
Se han detectado reacciones adversas en el 57% de los 81 ojos tratados en los ensayos fase 1-fase 3, la mayoría fueron leves y relacionados con el procedimiento de administración. Las reacciones inmunes y la exposición extraocular a voretigén neparvovec en los estudios clínicos fueron leves. No se ha observado una respuesta de células T citotóxica clínicamente significativa a AAV2 o RPE65.

Además de la terapia génica aprobada, se están llevando a cabo diferentes ensayos clínicos para el tratamiento de distintas distrofias retinianas. Vamos a exponer los diferentes ensayos y estudios actualmente en marcha:

TERAPIA GÉNICA

Es una técnica para modificar la expresión de un gen o bien corregir un gen anormal y se puede conseguir de varias maneras: sustitución de un gen defectuoso, adición de factores de crecimiento, silenciamiento de genes o edición y reprogramación de un gen. La transfección de los genes se puede realizar a través de diferentes vectores virales o no como liposomas u oligonucleótidos. En oftalmología se utilizan básicamente 3 tipos de virus para encapsular los diferentes genes causantes de DHR (tabla 1).

Tabla 1

Características	AAV	Adenovirus	Lentivirus
			
Infectividad	✓	✓	✓
Estabilidad	✓	✓	✓
Capacidad de almacenaje (Kb)	~5	≤36	≤8
Potencial respuesta inmune	Baja	Alta	Baja
Episomal	Sí	Sí	No

(Modificada de Trapani et al. *Prog Retinal Eye Res.* 2014; 43: 108-128) AAV, Virus adenoasociado; Kb, kilobytes.

En la tabla 2 se incluyen los ensayos clínicos con terapia génica para diferentes DHR tanto activos como completados:

4.5. Manejo de las distrofia hereditarias de la retina (DHR)

Jaume Catalá Mora

Tabla 2

Enfermedad	Gen	Vector	Administración	Fase	Patrocinador	NTC
Acromatopsia	CNGA3	AAV2/8	Subretiniana	I/II	MeiraGTx	03758404
	CNGA3	rAAV	Subretiniana	I/II, activo	STZ eyetrial	02610582
	CNGA3	rAAV2tYF	Subretiniana	I/II	AGTC	02938817
	CNGB3	AAV2/8	Subretiniana	I/II I/II (>5a)	MeiraGTx, EMAS	03001310 03278873
	CNGB3	rAAV2tYF	Subretiniana	I/II	AGTC, NEI	02599922
Corooideremia	REP1	AAV2	Subretiniana	II III	Nightstar	03507686 03496012
	REP1	AAV2	Subretiniana	II	Oxford, UCL	02407678
	REP1	AAV2-hCHM	Subretiniana	I/II (activo)	Spark	02341807
	REP1	rAAV2	Subretiniana	II (activo)	STZ eyetrial	02671539
	REP1	rAAV2	Subretiniana	I/II (activo)	Alberta, Ian MacDonald	02077361
	REP1	AAV2	Subretiniana	II	BPI, B. Lam	02553135
	REP1	rAAV2	Subretiniana	I/II	Oxford	01461213
ACLeber	RPE65	AAV5	Subretiniana	I/II I/II (>5a)	MeiraGTx	02781480 02946879
	RPE65	rAAV2	Subretiniana	I	UPenn, NEI	00481546
	RPE65	rAAV2/4	Subretiniana	I/II	Nantes	01496040
	RPE65	rAAV2	Subretiniana	I	Hadassah	00821340
	RPE65	rAAV2	Subretiniana	I/II	AGTC	00749957
	RPE65	rAAV2	Subretiniana	I/II	UCL	00643747
	CEP290 p. Cys998X ^a	QR-110	Intravítrea	I/II II/III	ProQR Therapeutics	03140969 03913143
NOHLeber	ND4	rAAV2	Intravítrea	III III (>5a)	GenSight	02652780 03406104
	ND4	rAAV2	Intravítrea	III	GenSight	02652767
	ND4	rAAV2	Intravítrea	III	GenSight	03293524
	ND4	rAAV2	Intravítrea	I/II, activo	GenSight	02064569
	ND4	rAAV2	Intravítrea	II/III	Huazhong, Shiyan	03153293
	ND4	rAAV2	Intravítrea	I/II	Huazhong	01267422
	ND4	AAV2	Intravítrea	I	BPEI, NEI	02161380
RPigmentaria	RLBP1	rAAV8	Subretiniana	I/II	Novartis	03374657
	PDE6B	AAV2/5	Subretiniana	I/II	Horama	03328130
	ChR2 ^b	AAV2	Intravítrea	I/II	Allergan	02556736
	RHO ^c	QR-1123	Intravítrea	I/II	ProQR Therapeutics	04123626
	MERTK	rAAV2	Subretiniana	I	King Khaled, Fowzan	01482195
	ChrR-tdT	rAAV2.7m8	Intravítrea	I/II	GenSight	03326336

4.5. Manejo de las distrofia hereditarias de la retina (DHR)

Jaume Catalá Mora

Enfermedad	Gen	Vector	Administración	Fase	Patrocinador	NTC
Stargardt	ABCA4	LV	Subretiniana	I/II I/II (>15a)	Sanofi	01367444 01736529
Usher 1B	MYO7A	LV (Ushtat)	Subretiniana	I/II I/II (>15a)	Sanofi	01505062 02065011
Usher 2A	USH2A ^c	QR-421a	Intravítrea	I/II	ProQR Therapeutics	03780257
RP lig. X	RPGR	AAV2/5	Subretiniana	I/II	MeiraGTx	03252847
	RPGR	rAAV2tYF	Subretiniana	I/II	AGTC	03316560
	RPGR	AAV8	Subretiniana	I/II/III	Nightstar	03116113
	RPGR	AAV 4D-125	Intravítrea	I	4D Molecular Therapeutics	04517149
RetinosquiasisLX	RS1	rAAV2tYF	Intravítrea	I/II	AGTC	02416622
	RS1	AAV8	Intravítrea	I/II	NEI	02317887

AGTC, Applied Genetic Technologies Corp; BPEI, Bascom Palmer Eye Institute; Hadassah, Hadassah Medical Organization; Huazhong, Huazhong University of Science and Technology; King Khaled, King Khaled Eye Specialist Hospital; AClLeber Amaurosis Congénita de Leber; NOHLeber, Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber; Nantes, Nantes University Hospital; NEI, National Eye Institute; Oxford, University of Oxford; RPigmentaria, Retinosis Pigmentaria; Shiyang, Shiyang Taihe Hospital; UCL, University College, London; UPenn, University of Pennsylvania; RP lig.X, Retinosis Pigmentaria ligada al X; RetinosquiasisLX, Retinosquiasis ligada al X. ^a, uso de ARN antisentido como terapia génica; ^b, utilización de oligonucleótidos antisentido como terapia génica; ^c, terapia génica basada en optogenética, un subtipo de terapia génica en la que se transfecta el gen de los canales de la rodopsina 2 a las células retinianas de las capas internas para hacer un bypass de las capas externas dañadas.

TERAPIAS CON FACTORES DE CRECIMIENTO NEUROTRÓFICOS

Se han completado diferentes ensayos clínicos fase I-III de terapia con un implante quirúrgico de células encapsuladas liberadoras de factor neurotrófico ciliar (CNTF) en acromatopsia, coroideremia, telangiectasia macular, retinosis pigmentaria con el objetivo primario de conservación de los conos. Los resultados a largo plazo no han mostrado mejoría de la función visual en los pacientes implantados.

TERAPIA CELULAR

Las terapias celulares implican el trasplante de células retinianas con el objetivo de reemplazar las células retinianas perdidas, restaurar los circuitos perdidos o proporcionar factores tróficos derivados de las células madre para proteger de la muerte a las células retinianas comprometidas.

Las células progenitoras de la retina que se han investigado en el ojo incluyen células madre embrionarias y células madre pluripotentes inducidas para reemplazar los fotorreceptores y/o células del epitelio pigmentario retiniano, así como células madre mesenquimales, incluidas las células madre derivadas de la médula ósea, para reemplazar las células ganglionares.

Las células pueden introducirse en el ojo como suspensiones celulares o como injertos de espesor total: se pueden administrar de forma subretiniana o intravítrea. El rechazo, la inflamación y el desarrollo de vitreorretinopatía proliferativa son los principales riesgos de las terapias celulares. Los desafíos actuales de la terapia con células madre incluyen desarrollo y diferenciación de células progenitoras de la retina, mejora de la migración celular y la formación de sinapsis.

Se han completado algunos ensayos clínicos pequeños en pacientes con DHR y degeneración macular asociada a la edad con trasplantes de células madre de origen embrionario o células pluripotenciales inducidas derivadas del epitelio pigmentario con buena integración de los implantes, aunque con poca eficacia clínica.

Los implantes de capas de retina o de fotorreceptores requieren más estudios para fortalecer la integración en el huésped que pueda conducir a una restauración sustancial de la visión.

En la tabla 3 se enumeran los estudios de terapias celulares tanto completados como en curso:

Tabla 3

Origen	Administración	Fase	Patrocinador	NTC
Célula madre autóloga médula ósea	Intravítrea	I	USaoPaulo	01068561
Célula madre autóloga médula ósea	Intravítrea	I/II	USao Paulo	01560715
Célula madre autóloga médula ósea	Intravítrea	I	HUVArrixaca	02280135
Transplante retiniano	Subretiniana	II	Foundation Fighting Blindness	00345917
Célula Progenitora secretora de factores de crecimiento	Intravítrea	I/II II	jCyte, Inc	02320812 03073733
Célula madre autóloga médula ósea	RB, ST, IVIT, IV, IO	II	MD Stem Cells	03011541
Células progenitoras retina humana	Subretiniana	I/II	ReNeuron Limited	02464436
Células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea humana	Intravítrea	I	Mahidol University	01531348
Célula madre autóloga médula ósea	Intravítrea	I/II	Stem Cells Arabia	02709876
Célula madre autóloga médula ósea	Intravítrea	I	University of California, Davis	01736059
Célula madre autóloga médula ósea	Subretiniana	I/II	Chaitanya Hospital	01914913
Célula progenitora neural	Subretiniana	I	Cedars-Sinai Medical Center	04284293

USaoPaulo, Universidad de Sao Paulo, Brasil; HUVArrixaca, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia; RB, Retrobulbar; ST, Subtenoniana; IVIT, Intravítrea; IV, Intravenosa; IO, Intraocular (postvitrectomía).

VISIÓN ARTIFICIAL

Para los pacientes con DHR en etapas terminales las prótesis de retina son una opción. Estos dispositivos incluyen un generador de imágenes que convierte la luz en señal eléctrica, un procesador de imágenes que genera pulsos de estímulo eléctrico, y una serie de microelectrodos para estimular la retina. Actualmente se han autorizado 2 prótesis retinianas:

- a) La FDA y la EMA ha aprobado la prótesis epirretiniana Argus II de Second Sight Medical Products, California, Estados Unidos, para personas con retinosis pigmentaria mayores de 25 años y con percepción de luz o sin percepción de luz en ambos ojos. El dispositivo se implanta en un ojo y consta de una serie de electrodos adheridos a la superficie de la mácula, recibe la señal a través de un receptor inalámbrico en unas gafas provistas de una cámara. La matriz estimula las células ganglionares de la retina, evitando así los fotorreceptores degenerados. Los ensayos clínicos han demostrado mejoría de agudeza visual y percepción de mejor calidad de vida con la ayuda de un proceso de formación y adaptación. No se han establecido qué pruebas son las más adecuadas para determinar el candidato ideal para la implantación o para caracterizar la capacidad funcional de la retina residual. La durabilidad a largo plazo de los componentes electrónicos del sistema y sus efectos a largo plazo en la retina tampoco se conocen por completo.
- b) La EMA ha autorizado un implante subretiniano: Alpha AMS de Retina Implant AG, Reutlingen, Alemania. En este caso el procesador de imágenes se implanta de forma subcutánea. Los resultados visuales son esperanzadores, pero algunos implantes se han degradado significativamente, con una duración inferior al año.
- c) Otros dispositivos que se están probando en clínica son implantes supracoroideos y neuroprótesis. Estos últimos no requieren de retina ni nervio óptico funcionantes, ya que estimulan directamente el córtex visual (tabla 4).

Tabla 4

Dispositivo	Localización	País	Patrocinador	NTC
NR600	Epirretiniano	UE	Nano Retina	04295304
44Ch Bionic Eye Device	Supracoroideo	Australia	Mobius Medical Pty Ltd.	03436416
Prototipo amplio campo	Supracoroideo	Australia	Center for Eye Research Australia	01603576
IRIS V2	Subretiniano	UE	Pixium Vision SA	02670980
CORTIVIS	Neuroprótesis	UE	U Miguel Hernández. Elche	02983370
Orion	Neuroprótesis	EE. UU	Second Sight Medical Products	03344848

UE, Unión Europea; EE.UU, Estados Unidos.

OTRAS

- a) Estimulación transcorneal (TES): Consiste en la aplicación de una lente de contacto con un electrodo bipolar en la superficie del ojo y genera pulsos de corriente eléctrica. Se ha demostrado que la TES es neuroprotectora en modelos animales. En los ensayos clínicos en humanos no se informaron eventos adversos graves y los pacientes toleraron bien el procedimiento. Se han detectado mejorías de la respuesta del electrorretinograma, pero no se han observado mejorías del campo visual (NCT 00804102, 02548572, 01847365, 01835002, 02086890 y 01837901).

4.5. Manejo de las distrofia hereditarias de la retina (DHR)

Jaume Catalá Mora

- b) El QLT091001 es un derivado del *9-cis retinoide* que se administra de forma oral para superar el bloqueo del RPE65 y LRAT. Se cree que la droga estimula la producción de isorodopsina, una alternativa en el ciclo del retinoide. Los primeros resultados en humanos muestran una mejoría de la agudeza y del campo visual con un perfil de seguridad aceptable (NCT 01014052 y 01521793).
- c) Tartrato de brimonidina: Se han realizado estudios con tratamiento tópico y con implantes intravítreos sin mejoría visual significativa (NCT 00661479).
- d) Los suplementos de vitamina A a altas dosis en retinosis pigmentaria han mostrado una reducción de la progresión de la disfunción de los conos sin efecto sobre el campo o la agudeza visual. Los suplementos de vitamina A están contraindicados en las DHR secundarias a mutaciones del gen ABCA4 y en los casos en que se indican requieren monitorización de los enzimas hepáticos.
- e) Otros fármacos que se han propuesto como taurina, diltiazem, vitamina E, Ácido valproico y Raubasina no han mostrado efectos significativos en la función visual.
- f) Sustancias con ensayos clínicos activos para el tratamiento de las DHR (tabla 5).

Tabla 5. retinosis pigmentaria secundaria a mutaciones P23H-Rhodopsina (RHO)

Fármaco-Acción	Administración	Fase	Patrocinador	NTC
Levodopa-carbidopa	Oral	II	Beirut Eye Specialist Hospital	02837640
Oxygen Therapy + Blue light deprivation	Oral	I	Sun Yat-sen University	02465749
Autosuero	Retrobulbar	N/A	Aier School of Ophthalmology	03998384
Hidroxicloroquina (P23H-RHO) ^a	Oral	I/II	University Michigan	04120883
Alga Dunaliella Bardawil	Oral	I/II	Sheba Medical Center	02018692 01680510
N-Acetilcisteína	Oral	I	Johns Hopkins University	03999021
Minociclina	Oral	II	Sun Yat-sen University	04068207
NPI-001s	Oral	I/II	Nacuity Pharmaceuticals	04355689
Azafran (ABCA4)	Oral	I	Catholic University of the Sacred Heart	01278277
Meformina (ABCA4)	Oral	I/II	NEI	04545736
Emuxistat (ABCA4)	Oral	III	Kubota vision	03772665
STG-001 (ABCA4)	Oral	II	Stargazer Pharmaceuticals	04489511
Inhibidor complemento C5 (ABCA4)	Intravítreo	II	Ophthotech Corporation	03364153
Acidos grasos Omega3	Oral	N/A	Ophthalmos Research & Education Institute	03297515
C20-D3-retinyl acetate (ALK-001)	Oral	I II	Alkeus Pharmaceuticals	02402660 04239625

NEI: National Eye Institute.

La introducción de la primera terapia génica órgano-específica autorizada para el tratamiento de una enfermedad supone un avance revolucionario en el tratamiento de las DHR en las que no se dispone de tratamiento curativo y, habitualmente, cursan con un deterioro progresivo de la función visual. Además de la terapia aprobada existen múltiples líneas de investigación abiertas: otras terapias génicas, optogenética, neuroprotección, reemplazo celular a través de células madre, dispositivos electrónicos y múltiples fármacos en un campo en el que esperamos aún más avances en los próximos años.

MENSAJES CLAVE

1. Los servicios de atención a los pacientes con DHR, además de proveer la mejor atención médica, deben considerar cómo solucionar las necesidades psicosociales y de la vida diaria de estos pacientes.
2. Acelerar el diagnóstico clínico y genético correcto en los pacientes con DHR es uno de los retos más importantes de las unidades multidisciplinares, especialmente con el advenimiento de nuevas terapias génicas.
3. Algunas complicaciones asociadas a las DHR como la catarata, membrana neovascular subretiniana, edema macular podrían requerir tratamiento y mejorar parcialmente la visión de los pacientes. Sin embargo, es importante analizar con los pacientes las expectativas reales de mejoría visual en cada caso.
4. Las nuevas terapias ya autorizadas como la terapia génica y otras, como las futuras terapias celulares y de visión artificial, abren un horizonte esperanzador en el manejo de los pacientes con DHR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Combs R, Hall G, Payne K, et al. Understanding the expectations of patients with inherited retinal dystrophies. *Br J Ophthalmol*. June 2013: 1057-1061.
2. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina. Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2017. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
3. FDA U.S. Food & Drug Administration. Approval letter for for voretigene neparvovec-rzyl (Luxturna). 2017. <https://www.fda.gov/media/109487/download>.
4. EMA. Luxturna EMA Assessment Report. London; 2018.
5. Coco RM, Navarro R, Pinilla Lozano I, Sanabria Ruiz-Colmenares M, Rodríguez Neila E. Guía clínica para el diagnóstico diferencial y el manejo de las enfermedades hereditarias de la retina y la coroides. Guías de Práctica Clínica de la SERV. 2009. Primera revisión 2012.
6. Ehrlich JR, Ojeda L V, Wicker D, Day S, Howson A, Lakshminarayanan V, et al. Head-Mounted Display Technology for Low-Vision Rehabilitation and Vision Enhancement. *Am J Ophthalmol*. 2017 Apr; 176(1): 26-32.
7. Fahim A. Retinitis pigmentosa: Recent advances and future directions in diagnosis and management. *Curr Opin Pediatr*. 2018; 30(6): 725-33.

4.5. Manejo de las distrofia hereditarias de la retina (DHR)

Jaume Catalá Mora

8. Patel RC, Gao SS, Zhang M, Alabduljalil T, Al-Qahtani A, Weleber RG, et al. Optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in four inherited retinal dystrophies. *Retina*. 2016 Dec; 36(12): 2339-47.
9. Parodi MB, La Spina C, Corradetti G, Berchicci L, Petruzzi G, Bandello F. Retinal hereditary and degenerative/dystrophic diseases (non-age-related macular degeneration). *Dev Ophthalmol*. 2015; 55: 205-11.
10. Shahzad R, Siddiqui MAR. Choroidal neovascularization secondary to Best vitelliform macular dystrophy detected by optical coherence tomography angiography. *J AAPOS*. 2017; 21(1): 68-70.
11. Guduru A, Gupta A, Tyagi M, Jalali S, Chhablani J. Optical coherence tomography angiography characterisation of Best disease and associated choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*. 2018; 102(4): 444-7.
12. Shields CL, Kaliki S, Al-Dahmash S, Rojanaporn D, Shukla SY, Reilly B, et al. Retinal vasoproliferative tumors: Comparative clinical features of primary vs secondary tumors in 334 cases. *JAMA Ophthalmol*. 2013; 131(3): 328-34.
13. Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B, et al. The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic Mutations in the RPE65 Gene. *Am J Ophthalmol*. 2019; 199: 58-70.
14. Marlhens F, Bareil C, Griffoin JM, Zrenner E, Amalric P, Eliaou C, et al. Mutations in RPE65 cause Leber's congenital amaurosis. *Nat Genet*. 1997 Oct; 17(2): 139-41.
15. Gu SM, Thompson DA, Srikumari CR, Lorenz B, Finckh U, Nicoletti A, et al. Mutations in RPE65 cause autosomal recessive childhood-onset severe retinal dystrophy. *Nat Genet*. 1997 Oct; 17(2): 194-7.
16. Weleber RG, Michaelides M, Trzupke KM, Stover NB, Stone EM. The phenotype of severe early childhood onset retinal dystrophy (SECORD) from mutation of RPE65 and differentiation from Leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(1): 292-302.
17. Palczewski K, et al. Chemistry and biology of the initial steps in vision: the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55 (10): 6651-6672.
18. Roman AJ, Schwartz SB, Aleman TS, Cideciyan A V, Chico JD, Windsor EAM, et al. Quantifying rod photoreceptor-mediated vision in retinal degenerations: dark-adapted thresholds as outcome measures. *Exp Eye Res*. 2005 Feb; 80(2): 259-72. Trapani I, Puppo A, Auricchio A. Vector platforms for gene therapy of inherited retinopathies. *Prog Retinal Eye Res*. 2014; 43: 108-128.
19. Kwon I, Schaffer DV. Designer gene delivery vectors: molecular engineering and evolution of adeno-associated viral vectors for enhanced gene transfer. *Pharm Res*. 2008; 25(3): 489-499.
20. Maguire AM, Russell S, Wellman JA, et al. Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Neparvovec-rzyl in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy: Results of Phase 1 and 3 Trials. *Ophthalmology*. 2019; 126(9): 1273-1285.
21. Darrow JJ. Luxturna: FDA documents reveal the value of a costly gene therapy. *Drug Discov Today*. 2019; 24(4): 949-954.
22. <https://globalpricing.com/news/novartiss-gene-therapy-luxturna-receives-considerable-added-benefit-in-germany/>
23. Mezer E, Wygnanski-Jaffe T. Ethical issues in ocular genetics. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009; 20(5): 382-386.
24. Chung DC, et al. Poster (A0169) presented at ARVO 2019.
25. A. Casey G, M. Papp K, M. MacDonald I. Ocular Gene Therapy with Adeno-associated Virus Vectors: Current Outlook for Patients and Researchers. *J Ophthalmic Vis Res*. 2020: 396-399.
26. De Silva SR, Arno G, Robson AG, et al. The X-linked retinopathies: Physiological insights, pathogenic mechanisms, phenotypic features and novel therapies. *Prog Retin Eye Res*. August 2020. Online ahead of print.
27. Scholl HPN, Moore AT, Koeneke RK, Wen Y, Fishman GA, van den Born LI, et al. Safety and Proof-of-Concept Study of Oral QLT091001 in Retinitis Pigmentosa Due to Inherited Deficiencies of Retinal Pigment Epithelial 65 Protein (RPE65) or Lecithin Retinol Acyltransferase (LRAT). Mori K, editor. *PLoS One*. 2015 Dec 10; 10(12): e0143846.
28. Talcott KE, Ratnam K, Sundquist SM, Lucero AS, Lujan BJ, Tao W, et al. Longitudinal study of cone photoreceptors during retinal degeneration and in response to ciliary neurotrophic factor treatment. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(5): 2219-26.

4.5. Manejo de las distrofia hereditarias de la retina (DHR)

Jaume Catalá Mora

29. Wang AL, Knight DK, Vu TTT, Mehta MC. Retinitis pigmentosa: Review of current treatment. *Int Ophthalmol Clin.* 2019; 59(1): 263-80.
30. Maeda A, Mandai M, Takahashi M. Gene and Induced Pluripotent Stem Cell Therapy for Retinal Diseases. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2019; 20: 201-216.
31. Sengillo JD, Justus S, Tsai YT, Cabral T, Tsang SH. Gene and cell-based therapies for inherited retinal disorders: An update. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2016; 172(4): 349-366.
32. Eong KGA, Margalit E, Weiland JD, De Juan E, Humayun MS. Retinal prosthesis. *Age-Related Macular Degener.* 2002; 61(5): 441–56.
33. Vaidya A, Borgonovi E, Taylor RS, et al. The cost-effectiveness of the Argus II retinal prosthesis in Retinitis Pigmentosa patients. *BMC Ophthalmol.* 2014; 14: 49.
34. <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

1. La terapia génica en las distrofas hereditarias de retina:

- a) Es un procedimiento complejo que requiere conocer el diagnóstico molecular de la enfermedad.
- b) La mayoría de las terapias en estudio para distrofas hereditarias se administran a través de inyecciones intravítreas.
- c) Los vectores más utilizados para la transfección de los genes de reemplazo son: adenovirus, virus adenoasociados y lentivirus.
- d) La mayoría de los virus utilizados en terapia génica se integran en el ADN nuclear de las células receptoras, permitiendo la transferencia a las células hijas tras la división de la célula receptora.
- e) Aunque hay diferentes ensayos clínicos en marcha, no disponemos de ningún tratamiento autorizado por la Agencia Europea del Medicamento.