

# Retinosis pigmentaria. Avances diagnósticos y terapéuticos

**Elena García Martín**  
**Laura María Gil Arribas**  
**María Pilar Bambó Rubio**

Dpto. Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza)  
Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS-Aragón)

2015-II

073

Posibilidad infrecuente de irritación ocular leve (Hyabak). Cumple con la legislación vigente en España para productos sanitarios.

# HYABAK®

HIALURONATO SÓDICO 0,15 %



## EQUILIBRIO OSMÓTICO

 SOLUCIÓN HIPOTÓNICA

## ALTA TOLERANCIA

 0% CONSERVANTES

 0% FOSFATOS



CN: 399774.4

*\*Se puede utilizar hasta 3 meses tras la apertura del envase.*

HIDRATA Y LUBRIFICA LA SUPERFICIE OCULAR

PARA TODOS LOS PACIENTES CON SEQUEDAD O DISCONFORT OCULAR

# HYABAK® Caps

COMPLEMENTO ALIMENTICIO PARA LA VISIÓN

NOVEDAD

Contiene  
OMEGA 3 y  
OMEGA 6



2 cápsulas/día



CN: 170994.3

 Thea

# Retinosis pigmentaria. Avances diagnósticos y terapéuticos

## Índice

<b>Definición de retinosis pigmentaria</b> .....	4
<b>Fisiopatología</b> .....	5
<b>Etiología</b> .....	6
<b>Genética de la retinosis pigmentaria</b> .....	8
<b>Clasificación de la retinosis pigmentaria</b> .....	9
<b>Clínica</b> .....	10
¿Cuáles son los principales síntomas de la retinosis pigmentaria? .....	10
¿Cuáles son las principales complicaciones oftalmológicas que se pueden presentar en la retinosis pigmentaria? .....	11
¿Existen otras formas de presentación de la retinosis pigmentaria? .....	11
¿Cuáles son las manifestaciones extraoculares que se pueden observar en la retinosis pigmentaria? .....	12
<b>Diagnóstico: Evaluación oftalmológica del paciente con retinosis pigmentaria</b> .....	14
Evaluación oftalmológica estructural .....	15
Estudio del fondo de ojo mediante oftalmoscopia y/o retinografía (pruebas cualitativas) .....	15
Estudio del árbol vascular retiniano mediante angiografía fluoresceínica (AGF) (prueba cualitativa) .....	15
Estudio de la retina mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) (prueba cuantitativa) .....	16
Evaluación oftalmológica funcional .....	17
Otros exámenes complementarios .....	19
<b>Tratamiento y terapias de ayuda en baja visión</b> .....	20
Ayudas ópticas .....	20
Ayudas no ópticas .....	22
Ayudas funcionales .....	23
<b>Ensayos clínicos. Terapias futuras</b> .....	24
<b>Anexo. Asociaciones de retinosis pigmentaria en España</b> .....	28
<b>Bibliografía</b> .....	30

Edita: Domènec Pujades  
 ISSN: 84-1887-4096  
 © N.º de registro:  
 DEP635632990852413401  
 Diseño y maquetación:  
 Doblepagina  
 Impresión: Gertograf  
 Depósito legal: B-9565/2007  
 Impreso sobre papel ecológico  
 y con tintas y barnices reciclables

2015-II

073

Todas las publicaciones de Laboratorios Thea pueden consultarse y descargarse en formato PDF:  
[www.laboratoriosthea.com/publicaciones/thea-informacion](http://www.laboratoriosthea.com/publicaciones/thea-informacion)

Laboratorios Thea publica íntegramente los manuscritos recibidos de sus legítimos autores sin introducir modificaciones en estos, y, por ello, no se hace responsable de las opiniones e informaciones contenidas en los artículos.

## Definición de retinosis pigmentaria

La retinosis pigmentaria (RP) no es una única enfermedad, sino un grupo de enfermedades degenerativas de la retina que causan una pérdida progresiva de la función visual, especialmente en situaciones de escasa iluminación (visión nocturna). Suele afectar el campo visual periférico, dejando un reducto de visión central (denominado visión en túnel); en los casos más avanzados puede llegar a causar la ceguera absoluta.<sup>1</sup>

La RP produce una degeneración precoz de los fotorreceptores de la retina, dejando como consecuencia unos acúmulos de pigmento visibles en el fondo de ojo. Estas alteraciones tienen lugar en ambos ojos, si bien en algunos casos la evolución es asimétrica.

Se trata de una patología congénita, pero normalmente los primeros signos y/o síntomas de la RP no aparecen hasta la segunda década y, en numerosos casos, el paciente no percibe el problema hasta fases avanzadas.

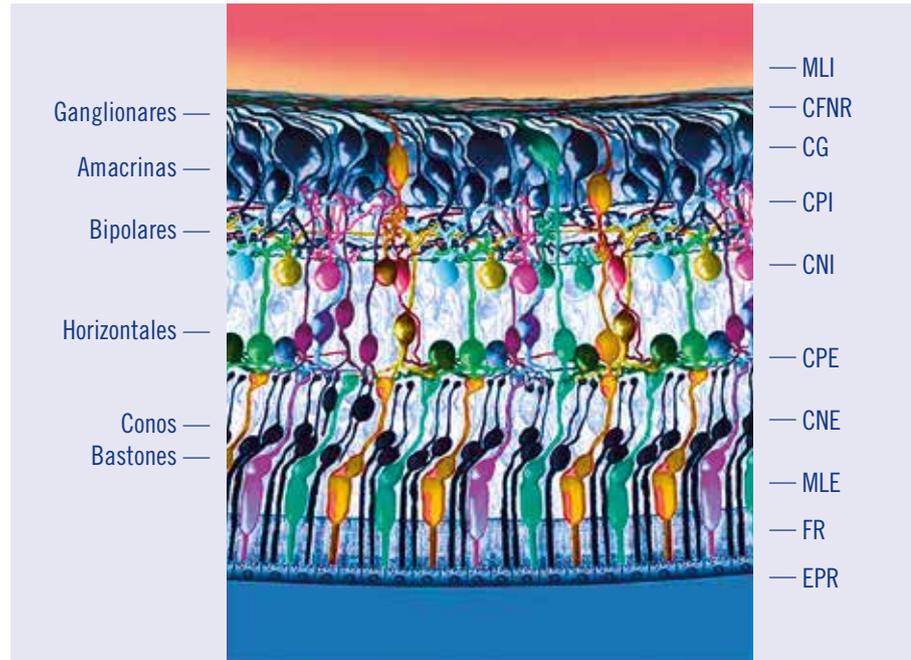
Existen diversos términos para referirse a la RP, como son los siguientes:

- Retinitis pigmentaria
- Ceguera nocturna
- Distrofia de conos y bastones
- Distrofia pigmentaria de la retina
- Degeneración de la retina
- Hemeralopía congénita

La RP afecta a una persona de cada 3.700, aunque esta cifra es variable dependiendo del país y la región. Es la primera causa de ceguera de origen genético en la población adulta. Es más frecuente en los varones, siendo el 60 % de los enfermos varones y el 40 % mujeres. Se puede estimar que existen en España aproximadamente 25.000 personas afectadas.<sup>1</sup>

# Fisiopatología

La RP abarca un amplio grupo de enfermedades hereditarias que se caracterizan por la pérdida progresiva de los fotorreceptores, y más tarde de otras células de la retina, afectando principalmente a las capas más externas de la retina (fig. 1).



**Figura 1.**

La retina presenta histológicamente diez capas, que, enumeradas de fuera hacia dentro, son las siguientes: 1- EPR, epitelio pigmentario retiniano (es un epitelio pigmentario monocapa de células hexagonales que descansan sobre una lámina basal íntimamente unida a la membrana de Bruch). 2- FR, fotorreceptores (en esta capa están situadas las prolongaciones externas de los conos y bastones, donde se encuentran los pigmentos visuales). 3- MLE, membrana limitante externa (entre las prolongaciones externa e interna de los fotorreceptores, formada por las prolongaciones de las células de Müller, situadas entre los intersticios que separan las membranas plasmáticas de los fotorreceptores). 4- CNE, capa nuclear externa (que corresponde a la porción interna de los fotorreceptores y contiene los núcleos celulares). 5- CPE, capa plexiforme externa (en ella se produce la sinapsis entre los fotorreceptores y las células bipolares). 6- CNI, capa nuclear interna (contiene los núcleos de las células bipolares). 7- CPI, capa plexiforme interna (formada por las sinapsis entre las células bipolares y las ganglionares). 8- CG, capa de células ganglionares (formada por los somas de las células ganglionares). 9- CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina (contiene los axones de las fibras ganglionares que se orientan y dirigen hacia la papila óptica para formar el nervio óptico). 10- MLI, membrana limitante interna (que corresponde a los pies internos de las células de Müller y marca la separación entre retina y vítreo). En la retinosis pigmentaria, el principal daño se aprecia en las capas más externas, que están formadas por los fotorreceptores.

Los fotorreceptores son las células más abundantes de la retina y se subdividen en bastones y conos. Son células nerviosas, cuya función principal es la fototransducción, es decir, la conversión de la luz captada en señales eléctricas que se transmiten al cerebro.

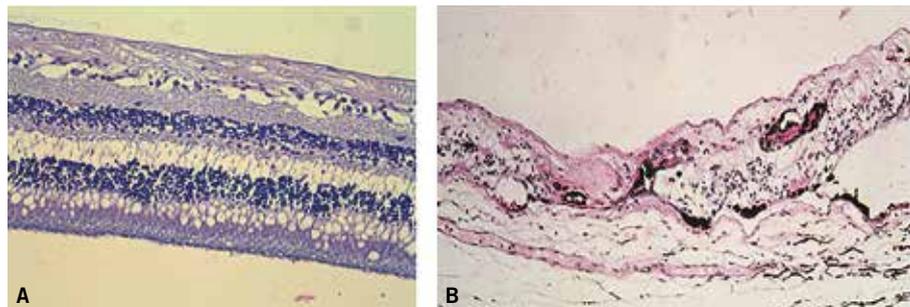
Los bastones son los encargados de la visión nocturna y en blanco y negro, mientras que los conos se encargan de la visión diurna y en color, y son los

que determinan la agudeza visual. Cuando existe una RP, los bastones (que se encuentran principalmente en las regiones externas de la retina) son los primeros en degenerarse. Cuando las células de la retina más centralmente localizadas (conos) se afectan por RP, hay una pérdida en la percepción del color y la visión central.

Los estudios anatomopatológicos revelan que, en las áreas retinianas en las que el paciente con RP pierde el campo visual, desaparecen los segmentos externos de los fotorreceptores y, además, estas células son menos numerosas de lo normal. Sin embargo, en las regiones de la retina donde el paciente tiene mejor campo visual, los segmentos externos de los fotorreceptores no son totalmente normales, sino que aparecen desorganizados y más cortos que en los sujetos sanos. En casos avanzados, cuando los bastones han desaparecido completamente, pueden quedar algunos conos, sobre todo en la región entre la mácula y la papila. El tejido degenerado, particularmente el neuroepitelio, es reemplazado casi por completo por neuroglía. Los cambios en el epitelio pigmentario son siempre marcados y ocurren como un fenómeno secundario. Los vasos retinianos, arteriolas y venas, siempre muestran cambios marcados. Estos cambios unas veces son atróficos y otras hiperplásicos. Con frecuencia se observa el engrosamiento de sus paredes, y en fases avanzadas los vasos se fibrosan. La membrana de Bruch siempre permanece intacta (fig. 2).<sup>2</sup>

#### Figura 2.

Estudio histológico de la retina de un sujeto sano (A) y de un paciente con retinosis pigmentaria (B). En el corte histológico del paciente se observa una retina atrófica, degenerada, con acúmulo de células pigmentadas alrededor de los grandes vasos.



## Etiología

La etiología de la RP no está clara, aunque existen varias teorías. La teoría más aceptada es la presencia de mutaciones de proteínas y enzimas específicas de la retina que causan una distrofia de los bastones mediante mecanismos de apoptosis. Aunque no se conocen los mecanismos fisiopatológicos, la degeneración de los bastones puede desencadenar mecanismos que provocan la distrofia de los conos, conduciendo a la ceguera.

Numerosos genes pueden provocar RP. Existen entre 50-100 loci diferentes asociados a las formas más frecuentes. De estos, se han descritos 20 loci cromosómicos y mutaciones en 7 genes diferentes en RP no-sistémica, atribuidas a mutaciones específicas de genes de proteínas de la retina,<sup>3</sup> como rodopsina, combinaciones de alelos para dos proteínas del segmento externo de los bastones (periferina y ROM1),<sup>4</sup> y mutaciones de la GMPc fosfodiesterasa (enzima vital para la fototransducción, que se ha asociado a la forma autosómica recesiva de RP).<sup>5</sup> Pero también se han encontrado mutaciones que causan RP y sordera en proteínas no específicas de la retina, como la miosina VII.<sup>6</sup> En cualquier caso, las mutaciones halladas hasta hoy tan solo representan una parte de los casos de RP.

Es frecuente la penetrancia incompleta, de forma que, en estas familias, la tercera parte de las personas con los genes afectados no expresan la enfermedad, aunque sí presentan algunas anomalías en la función de la retina.

Se han correlacionado diferentes mutaciones con diferentes fenotipos, pero es difícil explicar cómo las mutaciones específicas pueden causar la gran variedad de fenotipos.<sup>7</sup> La teoría más aceptada es que la RP presenta una expresividad variable. Varios estudios moleculares sobre diversas mutaciones en familias sugieren que otros factores genéticos o ambientales pueden modular el fenotipo, o incluso es probable que otros loci sean responsables de la expresión de la mutación primaria.<sup>8</sup>

La enfermedad puede tener naturaleza multigénica, aunque se ha sugerido también que la progresión de la enfermedad puede ocurrir por mecanismos diferentes a los que causaron la lesión inicial. La existencia de variaciones en la expresión genética de la enfermedad entre familias sugiere, en sí mismo, diferentes mecanismos primarios patogénicos. Realmente, si fuera una enfermedad exclusiva de los bastones, la visión central debería estar parcialmente conservada y la enfermedad no debería abocar a la ceguera. Todo parece indicar que mecanismos diferentes a los responsables del proceso inicial degenerativo pueden provocar las consecuencias más severas de la enfermedad.

En cuanto a los factores ambientales que pueden afectar el curso de la RP, se ha sugerido que la luteína y las vitaminas antioxidantes podrían tener un efecto protector de la mácula, retrasando la pérdida de agudeza visual. Los hábitos tóxicos (tabaco, alcohol...), el estrés, la ansiedad y la depresión parecen acelerar la enfermedad, aunque no se han realizado estudios concluyentes. Ciertos tratamientos vitamínicos y nutricionales y una dieta mediterránea modificada (rica en DHA-omega 3) tienden a retrasar la RP, mientras que la luz acelera la progresión de la enfermedad.

## Genética de la retinosis pigmentaria

La genética de la RP es muy compleja y existen múltiples clasificaciones. Según el modelo de herencia mendeliano, se presentan los siguientes cuatro grupos de RP:

1. **Patrón Autosómico Dominante (ADRP).** Son los casos en los que la enfermedad la padece uno de los padres y alguno de sus hijos. Suponen entre el 6 y el 15% de los casos de RP.
2. **Patrón Autosómico Recesivo (ARRP).** Son los casos en los que los padres del enfermo no padecen RP, pero ambos transmiten el gen anormal y, al coincidir en el hijo, hacen que este desarrolle la enfermedad. Suponen entre el 22 y el 26% de los casos de RP. Es la segunda forma más frecuente, después de los casos esporádicos. La consanguinidad es predominante en este grupo.
3. **Patrón ligado a X (XLRP).** Son los casos en los que la transmiten las madres, pero solo la padecen los hijos varones. Presenta dos variantes distinguibles clínicamente: la forma clásica y la variante con reflejo tapetoretiniano en heterocigotos. Suponen entre el 1 y el 10% de los casos de RP.
4. **Patrón de RP simple (casos esporádicos).** Son aquellos casos en los que el afectado es el primero de su familia en padecer la enfermedad. Estos suponen entre el 43 y 56% de los casos de RP.

En cuanto a las posibilidades de transmisión, y tratando de simplificar, nos vamos a encontrar con que si un individuo sano con datos de antecedentes familiares de RP esporádica o recesiva tiene un hijo con otro individuo sin dichos antecedentes, el riesgo de que su hijo padezca RP es muy bajo (0,4-0,9%). Sin embargo, si un individuo afectado tiene a su vez múltiples parientes afectados (padres, abuelos, tíos, etc.), como ocurre en el patrón dominante (ADRP), el riesgo de padecer la enfermedad sería del 24% para su hija y del 30% para su hijo. En general, los individuos de la familia con ADRP que no padezca la enfermedad, tampoco la transmiten, salvo en los casos de penetrancia incompleta, en los que son susceptibles de ser portadores.

En la forma familiar ligada a X, el riesgo de que la hija de una portadora sea a su vez portadora es del 36%. Los hijos varones de un varón afectado ni padecen ni transmiten la enfermedad. Las hijas, en cambio, no la padecen, pero tienen un 36% de posibilidades de ser portadoras, pudiendo tener hijos varones afectados con una probabilidad del 50%.

El riesgo de aparición de casos esporádicos de RP, es decir, de que aparezca un caso por primera vez en una familia, se estima en torno al 1%, o incluso más, de la población en general.

## Clasificación de la retinosis pigmentaria

No existe una clasificación única y generalizada para la RP, si bien la mayoría de los autores usan cuatro modalidades de clasificaciones para la RP (tabla 1).

**Tabla 1. Clasificación de la retinosis pigmentaria**

CLASIFICACIÓN	TIPOS DE RETINOSIS PIGMENTARIA
Según las características clínicas	<p>RP típica</p> <p>RP atípica</p> <p>RP asociada (RP sindrómica)</p>
Según la edad de comienzo de la RP	<p><b>Comienzo precoz:</b> antes de los 10 años</p> <p><b>Comienzo juvenil:</b> entre 10 y 20 años</p> <p><b>Comienzo tardío:</b> después de los 21 años</p>
Según el tipo de herencia de la RP	<p>Autosómica recesiva</p> <p>Autosómica dominante</p> <p>Recesiva ligada al cromosoma X</p> <p>Herencia no definida</p>
Según el estadio clínico de la RP (se valora siempre el ojo que está mejor)	<p><b>Estadio I:</b> AV &gt; 0,6 y campo visual <math>\geq</math> 15°</p> <p><b>Estadio II:</b> AV &gt; 0,3 y campo visual entre 11 y 15°</p> <p><b>Estadio III:</b> AV &gt; 0,05 y campo visual entre 10 y 5°</p> <p><b>Estadio IV:</b> AV &gt; 0,05 y campo visual &lt; 5°</p>

Abreviaturas: RP (retinosis pigmentaria); AV (agudeza visual)

## Clínica

La RP produce una pérdida lenta y progresiva de la visión. Generalmente, la afectación es bilateral y simétrica y, aunque se nace con la enfermedad, es raro que se manifieste antes de la adolescencia. Por lo tanto, la persona afectada no es consciente de su enfermedad hasta que esta se encuentra en fases avanzadas, de ahí la importancia de un diagnóstico precoz.

### ¿Cuáles son los principales síntomas de la retinosis pigmentaria?

- Ceguera nocturna, que se manifiesta como una adaptación deficiente a la oscuridad y lugares poco iluminados. En las formas recesivas y ligadas al sexo se suele iniciar en la primera década y en las dominantes en la segunda década. Este síntoma señala dos hechos diferentes. Por una parte, la mala visión en ambientes poco iluminados a pesar de haber transcurrido un tiempo de adaptación (disfunción de los bastones). Por otra parte, la dificultad transitoria para distinguir objetos al pasar de un ambiente bien iluminado a otro de baja iluminación durante un tiempo de adaptación superior al normal (disfunción de los conos).
- Reducción del campo visual de manera concéntrica y progresiva, lo que se conoce como “visión en túnel” (fig. 3). La visión central se conserva hasta fases avanzadas de la enfermedad. Esto provoca que los pacientes refieran tropezarse continuamente con objetos de alrededor o tener dificultades para encontrarlos.

#### Figura 3.

Imagen que reproduce la “visión en túnel” que presentan los pacientes con retinosis pigmentaria. Conforme avanza la enfermedad, la pérdida de fotorreceptores (sobre todo bastones) produce una disminución progresiva concéntrica del campo visual hasta quedar reducido a un islote de visión central. La agudeza visual en general se mantiene estable hasta fases muy avanzadas.



- Deslumbramientos y fopsias, pequeños flashes en la periferia de su campo que dificultan la visión, especialmente en condiciones de excesiva luminosidad. Estos deslumbramientos hacen que sea necesario el uso de gafas de sol con filtros especialmente adaptados.
- Alteración de la percepción de colores, que, aunque de forma inespecífica, suele afectar más el eje azul-amarillo. Se produce cuando la enfermedad está avanzada por afectación de conos, además de los bastones.

- Disminución de la agudeza visual (AV), que suele aparecer en etapas tardías, como consecuencia de las posibles complicaciones asociadas a las RP (catarata, edema macular, tracción vítreo-macular, etc).

El curso de la enfermedad suele ser lento y progresivo, aunque con frecuencia se producen mejorías transitorias espontáneas de la AV y el campo visual.

### **¿Cuáles son las principales complicaciones oftalmológicas que se pueden presentar en la retinosis pigmentaria?**

Los pacientes con RP pueden presentar otras alteraciones oftalmológicas asociadas.

- En la retina: cambios en el cuerpo vítreo (signo temprano); alteraciones del epitelio pigmentario retiniano (EPR), edema macular, quistes maculares, tracción vítrea o membrana epirretiniana.
- Alteraciones extrarretinianas: glaucoma agudo de ángulo abierto, desprendimiento del vítreo posterior, queratocono, miopía y catarata (la forma más frecuente es la subcapsular posterior).

### **¿Existen otras formas de presentación de la retinosis pigmentaria?**

Existen variedades de RP que manifiestan algunas diferencias en relación con la superficie de afectación o el aspecto del fondo de ojo. Son las llamadas formas atípicas.

- *Retinosis pigmentaria sin pigmento*. Presenta las mismas alteraciones funcionales, fundoscópicas y electrofisiológicas que la RP típica, con la única diferencia de que no se observa pigmento en la retina. Se cree que se trata de un estadio inicial de la forma típica.
- *Retinitis punctata albescens*. A las manifestaciones clínicas de la RP típicas, se añade la presencia de pequeños puntos blanco-amarillentos en el epitelio pigmentario, dispersos entre el polo posterior y el ecuador.
- *Retinosis pigmentaria inversa central*. Los cambios pigmentarios de la retina se localizan en la mácula, estando la visión central más afectada. Parece tratarse de una degeneración de conos-bastones.
- *Retinosis pigmentaria pericentral*. Las lesiones se producen alrededor de los vasos temporales respetando la mácula y la retina periférica.
- *Retinosis pigmentaria sectorial*. Las lesiones típicas de la RP se localizan en un sector retiniano, generalmente el nasal inferior. Los pacientes pueden estar asintomáticos y el ERG suele estar afectado pero no abolido.
- *Retinosis pigmentaria con preservación paraarteriolar*. Presenta los mismos hallazgos oftalmoscópicos que la RP típica, con la excepción de que en las

primeras etapas el pigmento deja libre un espacio alrededor de los vasos. Con el tiempo estas zonas también se afectan.

- *Coroideremia*. Las alteraciones funcionales y electrofisiológicas son similares a las de la RP típica, pero el aspecto fundoscópico muestra algunas diferencias debido a la atrofia coroidea que presenta. Se da en los varones debido a su carácter hereditario ligado al cromosoma X, con una prevalencia de uno por cada 100.000 individuos. Las mujeres portadoras manifiestan ligeros cambios en el fondo de ojo.

### ¿Cuáles son las manifestaciones extraoculares que se pueden observar en la retinosis pigmentaria?

Hay aproximadamente un 16-17 % de casos de RP asociados a síndromes. Son las llamadas RP sindrómicas. Las asociaciones más destacadas son la sordera con RP, características del síndrome de Usher, y la combinación de polidactilia, obesidad, hipogonadismo y RP, propios del síndrome de Bardet-Biedl. Sin embargo, se han descrito 77 síndromes distintos (tabla 2).

Por lo tanto, una vez que se ha diagnosticado a un paciente de RP, es importante determinar si se trata de una degeneración exclusivamente ocular o bien forma parte de un trastorno sistémico, ya que algunas formas de RP son un síntoma frecuente de distintos errores metabólicos congénitos, especialmente en alteraciones del sistema peroxisomal, errores del metabolismo de los ácidos grasos y defectos de la cadena respiratoria mitocondrial. El diagnóstico preciso es importante, tanto para un tratamiento correcto como para dar un consejo genético adecuado.

La asociación entre RP y enfermedad sistémica es a veces casual y otras responde a factores etiopatogénicos comunes. Es difícil diferenciar cuándo se da una u otra circunstancia.

**Tabla 2. Tipos más frecuentes de retinosis pigmentaria síndromica**

SÍNDROME	PATOLOGÍAS ASOCIADAS A LA RP
<b>Síndrome de Graefe</b>	Cambios degenerativos graves del SNC Oftalmoplejia progresiva hasta inmovilidad y ptosis
<b>Amaurosis tapetoretiniana infantil de Leber</b>	Amaurosis y nistagmo. Alteraciones psicomotoras. Estrabismo
<b>Síndrome de Usher</b>	Sordera
<b>Síndrome de Hallgren</b>	Sordera congénita. Ataxia vestibulo-cerebral (90%). Deficiencia mental (25%). Psicosis (25%). Nistagmo (10%). Catarata precoz
<b>Síndrome de Cockayne</b>	Subdesarrollo durante la infancia. Fotosensibilidad de la piel. Demencia prematura. Caquexia. Disfunción cerebelar. Sordera
<b>Síndrome de Alstrom</b>	Nistagmo. Sordera neurosensorial progresiva. Obesidad. Diabetes insulino dependiente. Nefropatía. Hipogonadismo
<b>Síndrome de Bardet-Biedl</b>	Retraso mental. Obesidad. Hipogonadismo. Polidactilia. Nefropatía
<b>Síndrome de Hallen Vorden-Spatz</b>	Disfunción motora extrapiramidal progresiva. Demencia
<b>Síndrome de Pelizaeus-Merzbacher</b>	Alteraciones del tallo cerebral. Espasticidad. Ataxia. Nistagmo. Raquitismo. Oligofrenia
<b>Ataxia cerebelosa autosómica dominante y RP</b>	Atrofia olivopontocerebelosa. Ataxia. Tremor. Oftalmoplejia
<b>Lipofuscinosis neuronales (idiocia amaurotica familiar)</b>	Deterioro neurológico. Retraso mental. Hay 5 formas: infantil (enfermedad de Tay-Sachs), infantil tardía (enfermedad de Biel-Schowsky-Jansky), juvenil (enfermedad de Vogt-Spielmeyer-Batten-Mayou), adulta (enfermedad de Kufs), atípica
<b>Síndrome de Kearns-Sayre (miopatía mitocondrial)</b>	Oftalmoplejia externa. Bloqueo cardíaco. Cardiomiopatía. Debilidad de los músculos del tronco, extremidades y cara. Sordera. Baja estatura. Alto nivel de proteínas en el LCR
<b>Displasia osteoneuroendocrina</b>	Atrofia óptica. Distrofia adiposo genital. Deformidad craneal (oxicefalia)
<b>Síndrome de Refsum (heredopatía atáctica polineurítica)</b>	Neuropatía periférica con dolores, parestesias y debilidad en las extremidades inferiores. Anosmia. Miosis. Debilidad facial. Disfagia. Sordera neurosensorial. Ataxia. Nistagmo
<b>Mucopolisacaridosis</b>	Retraso mental. Displasia del esqueleto. Hay varios tipos de neuropolisacaridosis con RP: I-H (síndrome de Hurler), I-S (síndrome de Scheie), I-H/S. III (síndrome de Sanfilippo)
<b>Síndrome de Bassen-Kornzweig</b>	Esteatorrea. Ataxia. Neuropatía periférica sensorial y motora. Depósitos de pigmento a nivel retiniano
<b>Displasia nefrorretiniana</b>	Nefritis crónica intersticial. Poliuria. Polidipsia. Anemia hipocrómica y microcítica
<b>Síndrome oculoesqueletorrenal</b>	Hipertensión con nefropatía intersticial. Enanismo. Deformación de Madelung del antebrazo. Braquidactilia

Abreviaturas: RP (retinosis pigmentaria), SNC (sistema nervioso central), LCR (líquido cefalorraquídeo)

## Diagnóstico: evaluación oftalmológica del paciente con retinosis pigmentaria

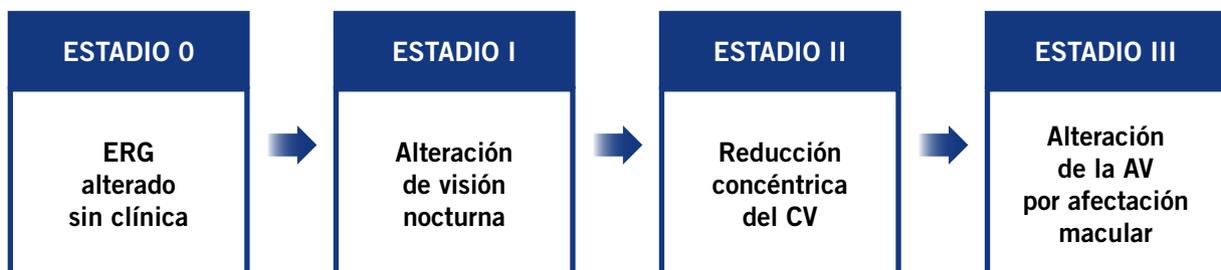
Para el diagnóstico de la RP se requieren una serie de valoraciones funcionales y estructurales, teniendo siempre presente que según la fase de la enfermedad en la que nos encontremos el resultado puede ser diferente.

En el Simposio Internacional de RP de 1982 se establecieron los siguientes criterios diagnósticos: afectación bilateral, pérdida de visión periférica, disfunción de los bastones y pérdida progresiva de la función de ambos fotorreceptores (conos y bastones). Aunque el primer criterio exige la bilateralidad del proceso, algunos autores han encontrado un cuadro compatible con RP unilateral. Este diagnóstico exige cambios funcionales y del fondo de ojo típicos, con exclusión de procesos infecciosos en un ojo, y electroretinograma (ERG) normal durante un tiempo de evolución de al menos cinco años en el otro ojo. También se estableció en este simposio que las alteraciones del fondo de ojo no son necesarias para realizar el diagnóstico, ya que reflejan un estadio avanzado de la enfermedad y pueden no observarse en fases incipientes.

Podemos establecer de manera teórica una serie de estadios en los que las pruebas afectadas van a ir cambiando (fig. 4):

- Estadio 0 (subclínico): Alteración escotópica en el ERG. No se observan alteraciones oftalmológicas.
- Estadio I: Alteración de la función de los bastones (comienzo de la ceguera nocturna). Sin alteración del campo visual.
- Estadio II: Inicio de la degeneración de los bastones (comienzo de la reducción del campo visual). La mayoría de los afectados son diagnosticados en este estadio. Agudeza visual buena.
- Estadio III: Inicio de la degeneración de los conos (comienzo de la atrofia macular). Disminución progresiva de la agudeza visual. La edad a la que se alcanza este estadio es crítica.

**Figura 4.** Esquema que refleja los estadios que se van sucediendo en los paciente con retinosis pigmentaria. En la mayor parte de los casos el diagnóstico se realiza en los estadios I y II, pero es importante tener presente que existe un estadio 0 (subclínico), en el que solo encontraremos un ERG alterado. De ahí la importancia de valorar a los familiares de pacientes afectados por la enfermedad, con el fin de poder hacer un diagnóstico precoz y un consejo genético.



La duración de los estadios 0 y I no ha sido estudiada, aunque pudiera presentar importancia en el comportamiento clínico y en la evolución de la enfermedad. La diferencia fenotípica entre individuos parece que puede hacer variar la duración de estos estadios entre los distintos tipos de RP. El estadio II es muy regular en comparación con la duración de la enfermedad en los diferentes fenotipos estudiados, y el estadio III parece depender de la edad de inicio de la enfermedad, aunque en raras situaciones no se desarrolla afectación macular ni pérdida de la AV después de muchos años de enfermedad.

## Evaluación oftalmológica estructural

La RP afecta principalmente a los bastones, aunque con el tiempo pueden verse también afectados los conos y el EPR. Estas alteraciones pueden detectarse mediante la realización de algunas pruebas:

### Estudio del fondo de ojo mediante oftalmoscopia y/o retinografía (pruebas cualitativas)

Los cambios en el fondo de ojo se detectan en fases avanzadas de la enfermedad y son (por orden más frecuente de aparición): la atenuación del árbol vascular retiniano, la palidez papilar por gliosis, la presencia de las características “espículas óseas” en retina periférica, y la atrofia macular o cambios en la mácula (fig. 5).

#### Figura 5.

Imagen de fondo de ojo izquierdo correspondiente a un paciente con retinosis pigmentaria en estadio avanzado, donde se observan los signos típicos de la enfermedad: la atenuación del árbol vascular retiniano, la presencia de las características “espículas óseas” en retina periférica y la atrofia macular.



### Estudio del árbol vascular retiniano mediante angiografía fluoresceínica (AGF) (prueba cualitativa)

La AGF permite estudiar con detalle la presencia de atenuación vascular, que aparece tempranamente, observándose un estrechamiento de las arteriolas hasta su completa desaparición. También nos permite evaluar con detalle los cambios en la mácula que aparecen en fases avanzadas.

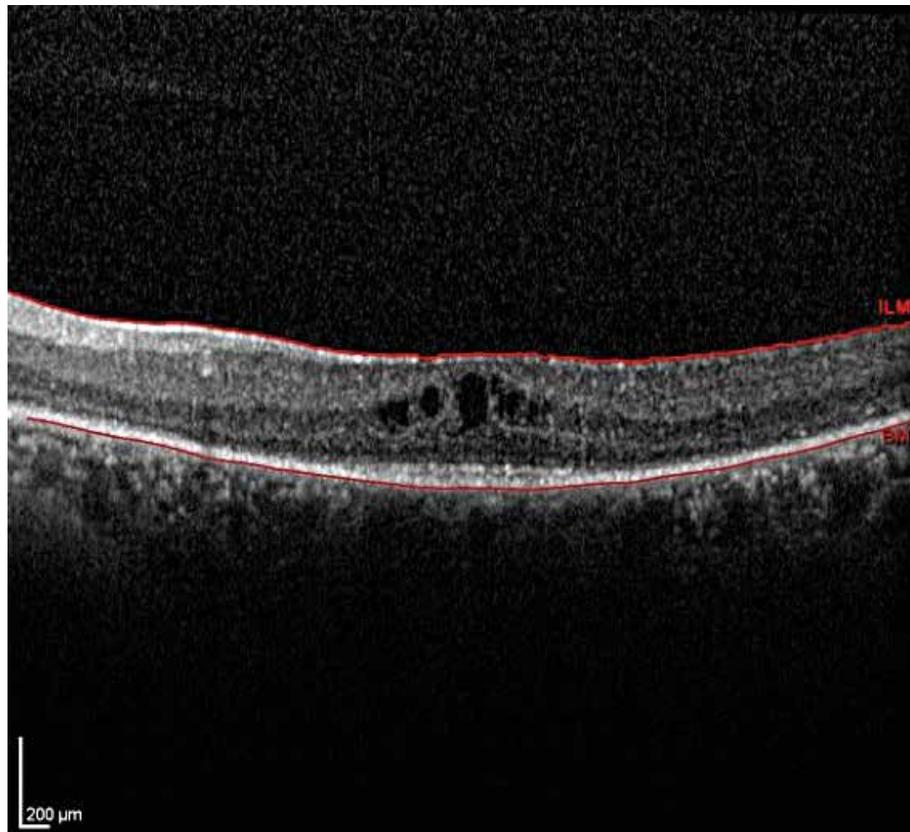
### Estudio de la retina mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) (prueba cuantitativa)

La OCT nos permite de una manera rápida e inocua evaluar las diferentes capas de la retina en estos pacientes para detectar algunos cambios, además de haber demostrado ser una prueba reproducible para el diagnóstico en esta enfermedad.<sup>9</sup> Tiene la ventaja de que detecta cambios de manera precoz y además puede medirlos objetivamente, lo que resulta muy útil para el seguimiento (no olvidemos que se trata de una enfermedad crónica y progresiva). Los nuevos dispositivos incorporan además sistemas de seguimiento que permiten, estableciendo unos puntos de referencia anatómicos, realizar alineaciones entre pruebas realizadas en distintas visitas, que de esta manera son más sencillas de comparar.

Mediante la OCT de análisis macular, se puede observar la presencia de una disminución en el espesor retiniano, quistes maculares y edema de mácula, además de tracciones vítreas o membranas epirretinianas que pueden aparecer en estos pacientes (fig. 6). Diversos estudios han correlacionado las alteraciones encontradas en la OCT (integridad de la línea IS/OS, espesor foveal central, etc.) de los pacientes con RP con la agudeza visual.<sup>10</sup>

#### Figura 6.

Imagen obtenida mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) de dominio espectral, correspondiente a la mácula izquierda de un paciente con retinosis pigmentaria avanzada. La presencia de edema macular quístico es una de las posibles complicaciones que aparece en fases avanzadas de la enfermedad y que traduce la apoptosis, no solo de los bastones sino también de los conos.



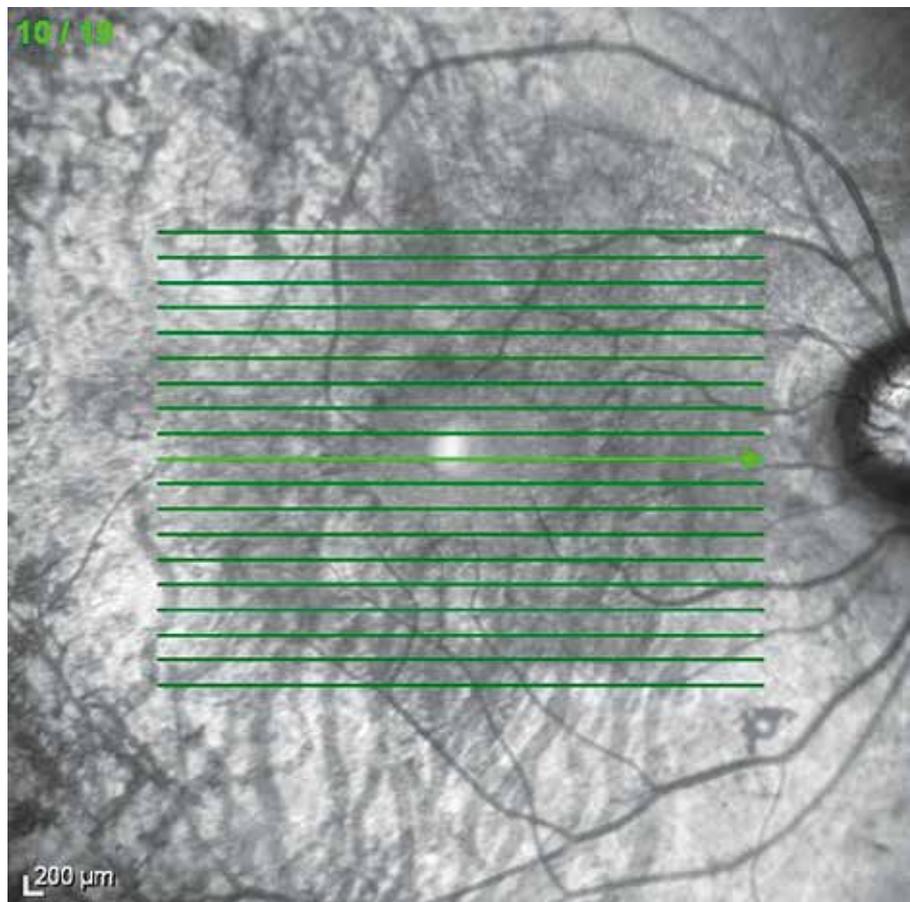
La OCT es, por lo tanto, una prueba que nos ayuda en el diagnóstico de la enfermedad, monitorización y valoración de la respuesta a los tratamientos que se están probando actualmente en ensayos clínicos.

Con los nuevos softwares de segmentación, podemos delimitar y cuantificar el espesor de capas individuales de la retina, como la membrana limitante interna (MLI), la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), la línea IS/OS o el EPR.<sup>11</sup>

Los sistemas de imagen infrarroja y de autofluorescencia incorporados en algunos OCT permiten estudiar con mayor detalle algunos cambios morfológicos a nivel de EPR y capas profundas de la retina (fig. 7). Así, se ha visto en las imágenes de autofluorescencia que más de la mitad de los pacientes con RP presentan una imagen en “anillo” parafoveal, que representa la separación entre la retina funcional y disfuncional.<sup>10</sup> Aunque el ERG sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico, la imágenes infrarrojas, la autofluorescencia y la OCT son pruebas más accesibles en la consulta y permiten diferenciar la RP de otras condiciones que pueden ser similares en cuanto a los síntomas al inicio, como la ceguera nocturna estacionaria congénita (enfermedad de Oguchi).<sup>12</sup>

**Figura 7.**

Imagen de fondo de ojo derecho de paciente con retinosis pigmentaria obtenida con luz infrarroja mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) de dominio espectral. La luz infrarroja, al tener una longitud de onda larga, atraviesa la retina, el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la coroides, y se refleja en la esclera. Resalta los detalles coroides, especialmente la vascularización.



## Evaluación oftalmológica funcional

La pruebas de valoración funcional que se deberían realizar en la consulta a los pacientes con RP son las siguientes: AV, valoración pupilar, test de visión cromática, test de estereopsis, pruebas de fusión binocular y de acomodación/convergencia, exploración de la motilidad ocular, campo visual computerizado y pruebas electrofisiológicas.

El campo visual (CV) suele empezar a verse afectado en estadios avanzados, observándose una reducción progresiva y concéntrica; quedando en etapas finales un “islote” de visión central que puede verse alterado por la existencia de catarata o maculopatía. La realización de CV periódicos es necesaria para comprobar la progresión y para cuestiones medicolegales relativas a la incapacidad visual de estos pacientes.

Las pruebas electrofisiológicas se empiezan a alterar en etapas preclínicas de la RP.

- El ERG es una prueba necesaria y fundamental para el diagnóstico (es el estándar de oro y la primera prueba en afectarse, incluso en ausencia de clínica). Como en la RP existe afectación de fotorreceptores, las respuestas eléctricas se alteran en fases muy precoces. El ERG mediante flash es la prueba neurofisiológica de mayor valor diagnóstico en la sospecha de RP. Para realizarlo se estimula la retina mediante unos flashes de luz, de determinada intensidad y duración, proporcionados por un estimulador (electrorretinógrafo) especialmente diseñado. Una lentilla corneal que actúa de electrodo de registro recoge las respuestas y las lleva a un ordenador para su análisis. Como los conos y los bastones actúan en condiciones diferentes, hay que registrar las respuestas en condiciones distintas para poder diferenciar las procedentes de uno u otro tipo de fotorreceptores. Característicamente se observa una reducción de la respuesta de baja intensidad, inicialmente en evaluación escotópica, que va empeorando conforme avanza el proceso.<sup>13</sup>

Esta técnica, ERG-flash, es de gran valor en las alteraciones difusas de la retina, pero con frecuencia no es capaz de detectar lesiones pequeñas, localizadas, como es el caso de la degeneración macular. Para el estudio de las afectaciones maculares se realiza el ERG con un patrón reversible, una pantalla similar a la de un tablero de ajedrez, en la que los cuadros blancos y negros van cambiando alternativamente. El ERG multifocal realiza un mapa dividiendo la retina en numerosas zonas y da a conocer qué partes están más o menos dañadas. No es aún una técnica de uso común.

- Los potenciales evocados visuales (PEV) evalúan la vía visual hasta el córtex occipital. La respuesta está originada por las fibras procedentes de la retina central, por lo cual en la RP solo se altera en fases avanzadas. Sin embargo, se altera precozmente en las afectaciones maculares.
- Las pruebas de adaptación a la oscuridad son patológicas desde estadios precoces. Esta prueba mide el aumento de la sensibilidad de la retina al ir adaptando el ojo a la oscuridad. Se mide el umbral visual a lo largo del tiempo y se obtiene una curva con dos fases, una de conos y otra de bastones. Los bastones alcanzan umbrales muy inferiores al umbral de los conos.

## Otros exámenes complementarios

Si sospechamos un síndrome, como el de Usher, en el contexto de un paciente con RP, habría que solicitar otras exploraciones, como la audiometría, potenciales evocados auditivos o un examen cardiorrespiratorio.

Es importante realizar una analítica completa a estos pacientes para descartar otras posibles causas de dificultad de adaptación a la oscuridad (como por ejemplo el déficit de vitamina A), especialmente en los casos de diagnóstico dudoso.

Por último, resulta fundamental el consejo genético en estos pacientes. En la actualidad se han descubierto alrededor de 80 genes implicados en la RP, que se heredan según todos los patrones de herencia posibles (recesiva, dominante, ligada al cromosoma X), aunque no todas las formas hereditarias ni todas las mutaciones tienen la misma gravedad.

A través del estudio y del consejo genético es posible hacer un diagnóstico antes de que aparezcan los primeros síntomas de la enfermedad, confirmar el estado de los familiares sanos, identificar a los portadores y hacer un diagnóstico prenatal. Todo ello contribuye de manera eficaz a prevenir la enfermedad. En el futuro se espera que, una vez identificados los genes implicados en cada caso, la terapia génica pueda abrir nuevas vías para el control y el tratamiento de la RP.

## Tratamiento y terapias de ayuda en baja visión

El abordaje completo de la RP debe ser coordinado por parte de las múltiples disciplinas que interactúan en el estudio de las degeneraciones retinianas: oftalmólogos, genetistas, ópticos, y sociedades implicadas en la rehabilitación y ayudas para la baja visión.

Para orientar de una forma integral la rehabilitación y las ayudas para la baja visión, se requiere algo más que la medida de la agudeza visual en visión lejana y cercana. El paciente con RP sufre sutiles cambios tanto en los aspectos estáticos como dinámicos de la visión, que influyen en su actividad de vida diaria. Por tanto, es importante explorar el campo visual, la adaptación al movimiento, el cálculo de distancias, la sensibilidad al contraste y las pruebas electrofisiológicas. También se debe realizar una historia clínica pormenorizada que permita identificar las discapacidades funcionales que experimenta el paciente, como ceguera nocturna, dificultades en la conducción, dificultad para encontrar objetos, toparse con objetos que no se perciben, fotofobia y problemas de adaptación a los cambios de luminosidad. También es importante considerar la repercusión psicológica de estos síntomas sobre el paciente, porque la rehabilitación es más exitosa cuando el individuo ha aceptado la situación y conserva unas expectativas razonables. Es sustancial valorar que la RP puede ser causa de aislamiento y depresión, particularmente si forma parte del síndrome de Usher.

Los pacientes con RP realizan movimientos con los ojos (barridos) para recoger la mayor información del medio y compensar así el defecto en el campo visual periférico. La prueba perimétrica más adecuada para evaluar el daño campimétrico es la perimetría dinámica Goldman. La perimetría automatizada estática puede generar dificultades en su realización, en dependencia de la profundidad y amplitud del escotoma, por lo que puede provocar frustración en pacientes con afectación severa del campo visual.

Las terapias se basan en obtener rendimiento al remanente visual que tiene el paciente para mejorar su calidad de vida. La elección del tipo de ayuda visual dependerá del grado de la severidad de la RP, de la agudeza visual, de la afectación del campo visual y de las actividades que el paciente quiera realizar. Las ayudas pueden ser ópticas, no ópticas y ayudas funcionales.

### Ayudas ópticas

Las ayudas ópticas producen una magnificación de una imagen en la retina. Sirven tanto para visión cercana como para lejana. No restablecen la visión perdida, pero sí aumentan la eficacia de la residual.

Los sistemas de magnificación implican un cambio en el tamaño de la imagen retiniana. Este cambio lo podemos provocar de maneras diferentes:

1. Amplificación del tamaño relativo: Aumenta el tamaño real del objeto. Se consigue al usar macrotipos (libros de textos con caracteres grandes).
2. Amplificación por disminución de la distancia relativa: Al acercar un objeto al ojo, la imagen en la retina aumenta de tamaño proporcionalmente con la distancia.
3. Ampliación angular: Lo generan los telescopios. Es el único sistema que permite ampliar objetos lejanos que no pueden agrandarse ni acercarse.
4. Ampliación por proyección: Mediante la proyección en pantallas.

Los sistemas de ayuda óptica se clasifican en lupas, microscopios, telescopios, telemicroscopios y sistemas electrónicos.

La **lupa** permite aumentar el tamaño de los objetos al mirar a través de ella. Pueden ser lupas de mano y con soporte. Cuanto mayor es la lupa, mayor es la magnificación del campo visual, pero menor el aumento que produce. El campo visual aumenta a medida que el ojo se acerca más a la lente y viceversa. Producen aberraciones ópticas en la periferia de la lente. Pueden llevar iluminación incorporada y son fáciles de manejar, pero tienen la desventaja de presentar un campo visual más reducido que los microscopios de igual potencia. La velocidad lectora también puede ser menor que con los microscopios.

El **microscopio** posibilita ver objetos a distancias cortas, menos de 25 cm. Por sí mismo no aumenta el tamaño, pero permite ver la imagen nítida al acercarnos el objeto, por lo que el acercamiento es lo que produce el aumento. La principal ventaja se basa en que permite tener ambas manos libres. Además, el campo visual es más amplio que con una lupa o un telescopio, por lo que los trabajos de cerca se hacen más confortables. Sin embargo, la distancia de uso es corta, lo cual implica cierta incomodidad. Existen distintas modalidades, como el Clear Image (dos lentes convexas separadas), los microscopios bifocales (que no precisan retirarse para visión de lejos en posición estática), adhesivos sobre las gafas de lejos, o las pinzas monoculares y binoculares (que se colocan sobre la gafa de lejos).

El **telescopio** facilita la realización de tareas de lejos debido a que aumenta la imagen del objeto en la retina. Deben ser usados con la corrección de lejos y con buena luminosidad, ya que, con el telescopio, la luz se pierde. Estos aparatos limitan el campo visual, generan la percepción de un gran movimiento de los objetos que se están mirando, y provocan un cambio en la percepción espacial de los mismos. Los telescopios se pueden adaptar en la gafa (en posición central o superior) y ser manuales (mono o binoculares). Existe también la modalidad de telescopios para visión nocturna, que genera una visión monocromática (verde) de la imagen observada, y que puede ser utilizado por pacientes con un remanente de campo visual de más de 10°.

Los **sistemas electrónicos** permiten aumentar el tamaño de la imagen por medios electrónicos. Los circuitos cerrados de televisión se componen de una cámara, un monitor, un sistema óptico y una estructura para apoyar el material de lectura. Los monitores pueden ser en color o en blanco-negro, según la preferencia del paciente. Se puede regular el contraste, la iluminación y el brillo. Permite regular el enfoque de la imagen y los aumentos, y leer a una distancia normal. Además, permiten leer binocularmente y ofrecen un campo de lectura y una profundidad de campo superiores a los de otras ayudas visuales.

Los **filtros**. Como comentábamos previamente, la RP produce dificultades en la adaptación a la oscuridad y en los cambios de iluminación. El deslumbramiento es un desagradable síntoma que ocurre cuando se experimenta un aumento en el nivel de luz superior a lo que la retina es capaz de adaptarse. Podemos minimizar el deslumbramiento mediante filtros oscuros con protectores laterales. Los filtros mejoran el contraste, incrementan el confort, aumentan la resolución visual, eliminan el deslumbramiento y proporcionan una máxima protección contra los rayos ultravioletas y la luz azul. Algunos de los filtros más comunes son los filtros fotocromáticos, capaces de oscurecerse en condiciones de mayor luminosidad y viceversa (recomendados 511, 527, 550). Son preferibles los de color marrón o naranja (fig. 8). Los filtros reducen el nivel de luz del medio

**Figura 8.**  
Ejemplo de paciente con retinosis pigmentaria que utiliza filtros naranjas para optimizar su visión.



ambiente porque filtran la luz azul del espectro visible (principal responsable del deslumbramiento), dejando pasar el resto de luz, de manera que mejoran la sensibilidad al contraste. Los estudios realizados en pacientes con RP que usan filtros han concluido que no causan una mejoría significativa de la sensibilidad al contraste, la detección de los colores o el campo visual,<sup>14,15</sup> pero se ha demostrado que los filtros minimizan el daño de los fotorreceptores debido a su función protectora<sup>16,17</sup>. El paciente debe llevar los filtros más adecuados a la situación de luz en la que se maneja habitualmente (fig. 9).

### **Ayudas no ópticas**

Las ayudas no ópticas son las que permiten realizar tareas de forma más cómoda para el paciente con RP:

### Figura 9.

Caja de filtros ML de nueve unidades para uso diagnóstico, realizados con lente ST y material orgánico CR39/PM. El rango va de 400 a 585 nm e incluye filtros ST 400 nm (que bloquea toda la luz por debajo de 400 nm y parte hasta 420 nm), ST 450 nm (que bloquea toda la luz por debajo de 450 nm y son de color amarillo limón), ST 500 nm (que bloquea el 95 % de toda la luz por debajo de 500 nm y son de color amarillo), C1 (que bloquea el 80 % de toda la luz por debajo de 450 nm y son de color amarillo suave), ST 511 nm (que bloquea toda la luz por debajo de 511 nm y son de color amarillo anaranjado), ST 527 nm (que bloquea toda la luz por debajo de 527 nm y son de color naranja rojizo), ST 550 nm (que bloquea toda la luz por debajo de 550 nm y son de color rojo) y polarizados de 450 y 511 nm.



- Mejorar la posición y postura corporal para proporcionar una distancia de trabajo cercana sin trabajar la musculatura de la columna vertebral ni esforzar los brazos (mesas abatibles, portatlibros de mesa, atriles plegables...)
- Facilitar el control de la iluminación. La iluminación en la zona de trabajo debe ser adecuada y cómoda, con luces frías (el paciente se situará cerca del foco de luz para visualizar mejor), por lo que los fluorescentes son un buen recurso. El resto de la habitación deberá estar también iluminada, pero con luz menos intensa.
- Mejorar el contraste con rotuladores y lápices de punta blanda, utilizar papel rallado para la escritura y fondos amarillos.
- Ampliar el texto a través de macrotipos.

## Ayudas funcionales

Los defectos visuales de la RP afectan fundamentalmente a la movilidad y orientación del paciente con RP. Cuando la visión no proporciona una movilidad segura, utilizaremos otros recursos sensoriales como el oído, el olfato y el tacto para afianzarla. Es muy importante el aprovechamiento de la información que nos aportan otros sentidos. El entrenamiento de estas habilidades forma parte de los aprendizajes incluidos en los programas de rehabilitación en pacientes con baja visión.

Cuando el desplazamiento es inseguro, es útil el uso de un bastón que indique las irregularidades del terreno a explorar: escalones, cruce de calles, detección de obstáculos... Además, suele ser plegable para recogerlo en situaciones en las que no se necesite.

Los pacientes deben utilizar una buena iluminación general para un mejor funcionamiento, pero evitando deslumbramientos.

Igualmente, el uso de mecanismos de aumento del contraste favorecerá la actividad diaria del paciente con RP.

## Ensayos clínicos. Terapias futuras

En la actualidad, la investigación de la RP se centra, por un lado, en la búsqueda de la etiología genética de la enfermedad, y por otro, en su tratamiento; de aquí que las grandes esperanzas en esta enfermedad se amparen en la terapia génica y en el trasplante de retina. Las expectativas generadas por los avances científicos en el desarrollo tanto de la terapia génica, como del trasplante de fotorreceptores o epitelio pigmentario en el colectivo de pacientes y profesionales, hacen que estos dos proyectos sean los más conocidos.

Los estudios de genética molecular son especialmente complejos debido a la gran heterogeneidad alélica y no alélica, y a las técnicas de diagnóstico molecular disponibles. Aunque se han conseguido localizar más de 40 genes relacionados con la RP desde 1989, la mayoría de las mutaciones responsables de la RP no son conocidas.

Un ensayo clínico es toda investigación efectuada en seres humanos, con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos o farmacodinámicos, de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios medicamentos con el fin de determinar su inocuidad y/o su eficacia. Los ensayos clínicos se pueden realizar en fase I, II, III y IV, y son necesarios para la comercialización de un fármaco. A continuación, se presenta un resumen de los ensayos clínicos que se están desarrollando actualmente en RP, unos basados en estudios genéticos y otros en investigación sobre células madre y visión artificial.

1. *A study of encapsulated cell technology (ECT) implant for patients with late stage retinitis pigmentosa*

El objetivo de este ensayo es evaluar la efectividad y seguridad de un implante de células humanas de epitelio pigmentario retiniano encapsuladas que liberan un factor neurotrófico ciliar que interactúa con los fotorreceptores para evitar su muerte.

2. *A study to evaluate the safety of CNTO 2476 in patients with advanced retinitis pigmentosa*

El objetivo principal es evaluar la seguridad e inmunogenicidad del cuerpo humano ante el contacto con CNTO 2476, un anticuerpo administrado subretiniano en pacientes con estadio avanzado de RP.

3. *An observational, multi-center phase 1 study of the safety and effectiveness of frequency specific microcurrent stimulation as an alternative treatment for retinal diseases*

Se basa en aplicar una microcorriente alrededor del ojo y valorar si se produce una mejoría visual en pacientes con enfermedades degenerativas de la retina.

4. *Safety study in retinal transplantation for retinitis pigmentosa*  
Consiste en la implatación subretiniana de tejido retiniano de feto humano localizado en áreas de atrofia del epitelio pigmentario y defecto en la función retiniana.
5. *Acupuncture for the treatment of vision loss due to retinitis pigmentosa*  
Los investigadores de este estudio desean evaluar el efecto de la terapia con acupuntura en la mejoría de la agudeza visual en pacientes con RP.
6. *Modulating ocular/retinal blood flow and visual function in retinitis pigmentosa*  
El objetivo de este proyecto es obtener una mayor comprensión en los cambios producidos en el flujo ocular y retiniano, así como en la agudeza visual en pacientes diagnosticados de RP que reciben dos tipos de tratamiento: electroacupuntura y estímulos retinianos trascorneales. El ensayo clínico se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes.
7. *Retinal imaging of subjects implanted with ciliary neurotrophic factor (CNTF)-releasing encapsulated cell implant for early-stage retinitis pigmentosa*  
El estudio utilizará una tecnología relativamente nueva, no invasiva, llamada AOSLO (exploración óptica adaptativa con oftalmoscopia láser) en combinación con un estándar de rutina de medición como es el SD-OCT (tomografía de coherencia óptica de dominio espectral). El objetivo es demostrar que cuando un dispositivo que segrega un fármaco en investigación, llamado CNTF (factor neurotrófico ciliar), se coloca quirúrgicamente en el ojo del paciente, los fotorreceptores (conos) se conservan, de tal manera que se detiene la pérdida gradual de la visión y, en menor medida, se invierte. El ensayo clínico se encuentra en fase de reclutamiento.
8. *Biomarkers in retinitis pigmentosa*  
En este estudio, los marcadores de estrés oxidativo se medirán en el humor acuoso y plasma de pacientes con RP y en controles sanos, con el objetivo de compararlos. Este ensayo clínico se encuentra en fase de reclutamiento.
9. *An exploratory study to evaluate the safety of brimonidine intravitreal implant in patients with retinitis pigmentosa*  
El estudio evalúa la seguridad y los efectos sobre la función visual de una única inyección de implante intravítreo de brimonidina en un ojo de pacientes con RP.
10. *Clinical trial of autologous intravitreal bone-marrow cd34+ stem cells for retinopathy*  
Este estudio piloto pretende determinar si es segura y factible una inyección intravítrea de células madre de médula ósea (CD34+) como tratamiento para pacientes que están irreversiblemente ciegos como consecuencia de enfermedades degenerativas de la retina. Se encuentra en fase de reclutamiento.

11. *A study to determine the long-term safety, tolerability and biological activity of Ushstat® in patients with Usher syndrome type 1b*

El propósito de este estudio es examinar la seguridad de un agente experimental de transferencia de genes, UshStat®, diseñado para tratar la retinitis pigmentosa asociada al síndrome de Usher tipo 1B. El estudio se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes.

12. *Stem cell ophthalmology treatment study*

Este estudio evaluará el uso de células madre de médula ósea para el tratamiento de enfermedades retinianas y otras enfermedades degenerativas oculares. Las inyecciones se administrarán por vía retrobulbar, subtenon, intravítrea, intraocular, subretiniana e intravenosa. Está actualmente en fase de reclutamiento de pacientes.

13. En febrero de 2013, la FDA aprobó el uso de un nuevo dispositivo para la visión artificial, denominado *ARGUS II Retinal Prothesis System*, el primer dispositivo implantado para tratar a pacientes afectados de RP en estadios avanzados. El dispositivo incluye una pequeña cámara de vídeo, un transmisor montado en un par de gafas, la unidad de procesamiento de vídeo y una prótesis retiniana implantada (retina artificial), que sustituye a la función de las células degeneradas retinianas pudiendo mejorar la capacidad del paciente para percibir imágenes y movimiento. La unidad de procesamiento de vídeo transforma imágenes de la cámara de vídeo en datos electrónicos que se transmiten de forma inalámbrica a la prótesis de retina. Los electrodos transforman los datos en impulsos eléctricos que estimulan la retina para producir imágenes. Aunque el sistema de implante Argus II no va a restaurar la visión a los pacientes, puede permitir que detecten la luz y la oscuridad en el medio ambiente, ayudando a identificar la ubicación o el movimiento de objetos o personas. La FDA revisó los datos de un ensayo clínico de 30 participantes con RP que recibieron el sistema de prótesis de retina Argus II. En este ensayo clínico se monitorizaron los eventos adversos relacionados con el dispositivo o la propia cirugía. Los pacientes fueron evaluados de forma periódica durante al menos 2 años tras recibir el implante. Los resultados del ensayo clínico demostraron que la mayoría de los participantes fueron capaces de realizar actividades básicas mejor con el sistema de prótesis de retina Argus II que sin él. Algunas de las actividades analizadas incluyeron localizar y tocar un cuadrado en un campo blanco; la detección de la dirección de un movimiento; el reconocimiento de grandes letras, palabras o frases; la detección de bordillos de la calle; caminar en una acera sin pisar fuera, y combinar calcetines negros, grises y blancos. Después de la cirugía del implante, 19 de los 30 pacientes del estudio experimentaron eventos adversos relacionados con el dispositivo o la cirugía. Once sujetos de estudio experimentaron un total de 23 eventos adversos graves, que incluían la erosión de la conjuntiva, la dehiscencia de alguna sutura quirúrgica, desprendimiento de retina, inflamación e hipotonía.

Tras el impacto que ha supuesto este dispositivo de visión artificial, en el último año se han puesto en marcha nuevos ensayos clínicos que evalúan la calidad de vida de los pacientes con Argus II, la seguridad, la utilidad (es decir, la función visual y la visión funcional) tras dos años implantado, así como la fiabilidad del sistema Argus II.

En nuestro país, el centro oftalmológico Barraquer coloca el implante Argus II en pacientes afectados de baja visión por RP. El pasado 12 de junio del 2014, el oftalmólogo Dr. Jeroni Nadal operó con éxito el primer paciente de España. Tras tres horas de cirugía y un postoperatorio precoz sin incidentes, se procedió a conectar el chip intraocular con el dispositivo externo de ARGUS II.

Existen en España y en el mundo un gran número de sociedades científicas y asociaciones de pacientes y familiares afectados de RP que colaboran constantemente en el desarrollo de la investigación de esta enfermedad, favoreciendo así los pequeños avances que poco a poco van consiguiendo sobre el tema, pero que para estos enfermos suponen enormes beneficios (ver anexo).

## Anexo. Asociaciones de retinosis pigmentaria

ASOCIACIÓN	DIRECCIÓN	DATOS DE CONTACTO
<b>Federación de Asociaciones de Retinosis Pigmentaria de España (FARPE)</b>	Montera, 24, 4.º J 28013 Madrid, España	Teléfono: 915 320 707 Correo-e: faarpee@retinosis.org Web: <a href="http://www.cms.retinosis.org/">http://www.cms.retinosis.org/</a>
<b>Retinitis Pigmentosa International</b>	PO Box 900, Woodland Hills CA 91 365, USA	Teléfono: +1 818 992 0500 Correo-e: info@rpinternational.org Web: <a href="http://www.rpinternational.org">http://www.rpinternational.org</a>
<b>Fundación Lucha Contra la Ceguera (FUNDALUCE)</b>	Montera, 24, 4.º J 28013 Madrid, España	Teléfono: 915 320 707 Correo-e: fundaluce@retinosis.org Web: <a href="http://www.fundaluce.org/">http://www.fundaluce.org/</a>
<b>European Organization for Rare Disorders (EURORDIS)</b>	Plateforme Maladies Rares 102, Rue Didot 75014 Paris, Francia	Teléfono: +33 156 535 210 Correo-e: eurordis@eurordis.org Web: <a href="http://www.eurordis.org/es">http://www.eurordis.org/es</a>
<b>Fundación Retina España</b>	Montera, 24, 2.º H 28013 Madrid, España	Teléfono: 911 812 456 Correo-e: info@retina.es Web: <a href="http://www.retina.es">http://www.retina.es</a>
<b>Retina International</b>	Ausstellungsstrasse, 36 Zürich CH-8005, Suiza	Teléfono: +41 1 444 1077 Correo-e: christina.fasser@retina-international.org Web: <a href="http://www.retina-international.org">http://www.retina-international.org</a>
<b>Asociación Retina Madrid</b>	Montera, 24, 2.º H - 1 28013 Madrid, España	Teléfono: 915 216 084 Correo-e: info@retinamadrid.org Web: <a href="http://www.retinamadrid.org">http://www.retinamadrid.org</a>
<b>Associació d'Afectats per Retinosi Pigmentària a Catalunya</b>	Sepúlveda, 1, 3.ª planta, Despacho de Asociaciones n.º 3 08015 Barcelona, España	Teléfono: 932 381 111 Correo-e: aarpc@virtualsd.net Web: <a href="http://www.retinosiscat.org">http://www.retinosiscat.org</a>
<b>Asociación de Afectados de Retinosis Pigmentaria de Euskadi</b>	Iturribide, 16, Entreplanta, Dpto. 7 48006 Bilbao, España	Teléfono: 944 156 476 Correo-e: asociacion@retinosispigmentaria.org Web: <a href="http://www.retinosispigmentaria.org">http://www.retinosispigmentaria.org</a>
<b>Asociación de Afectados por Retinosis Pigmentaria de la Comunidad Valenciana</b>	Avda. Barón de Cárcer, 48, 7.º J 46001 Valencia, España	Teléfono: 963 511 735 Correo-e: valenciarp@terra.es Web: <a href="http://retinacv.com">http://retinacv.com</a>
<b>Asociación Andaluza de Retinosis Pigmentaria</b>	Resolana, 30, bajo, Edificio ONCE 41009 Sevilla, España	Teléfono: 954 901 616 Correo-e: andalucia@retinosis.org Web: <a href="http://www.retinaandalucia.org/">http://www.retinaandalucia.org/</a>
<b>Asociación Aragonesa de Retinosis Pigmentaria</b>	P.º de Echegaray y Caballero, 76, Edificio ONCE 50003 Zaragoza, España	Teléfono: 976 282 477 Correo-e: retinosisaragon@gmail.com Web: <a href="http://www.retinacv.es/asociacion-aragonesa-de-retinosis-pigmentaria-aarp/">http://www.retinacv.es/asociacion-aragonesa-de-retinosis-pigmentaria-aarp/</a>

ASOCIACIÓN	DIRECCIÓN	DATOS DE CONTACTO
<b>Asociación Gallega de Afectados por Retinosis Pigmentaria</b>	C.M.A. "Domingo García Sabell" Pl. Esteban Lareo, BI 17, sótano 2. <sup>a</sup> 15008 A Coruña, España	Teléfono: 981 240 875 Correo-e: galicia@retinosis.org Web: <a href="http://www.agarp.org">http://www.agarp.org</a>
<b>Asociación de Retinosis Pigmentaria de Castilla la Mancha</b>	Bajada de San Juan, 1, Edificio ONCE 02001 Albacete, España	Teléfono: 967 221 540 Correo-e: lamancha@retinosis.org Web: <a href="http://sid.usal.es/centrosyservicios/discapacidad/8366/4-1/asociacion-de-retinosis-pigmentaria-de-castilla-la-mancha.aspx">http://sid.usal.es/centrosyservicios/discapacidad/8366/4-1/asociacion-de-retinosis-pigmentaria-de-castilla-la-mancha.aspx</a>
<b>Asociación Asturiana de Retinosis Pigmentaria</b>	Julián Clavería, s/n, Hospital Central de Asturias 33006 Oviedo (Asturias), España	Teléfono: 985 106 100 Correo-e: asturias@retinosis.org Web: <a href="http://sid.usal.es/centrosyservicios/discapacidad/8362/4-1/asociacion-asturiana-de-retinosis-pigmentaria.aspx">http://sid.usal.es/centrosyservicios/discapacidad/8362/4-1/asociacion-asturiana-de-retinosis-pigmentaria.aspx</a>
<b>Asociación Extremeña de Retinosis Pigmentaria</b>	Bullones, 6 06360 Fuente del Maestre Badajoz, España	Teléfono: 924 531 084 Correo-e: extremadura@retinosis.org Web: <a href="http://www.retinacv.es/asociacion-extremena-de-retinosis-pigmentaria-aerp/">http://www.retinacv.es/asociacion-extremena-de-retinosis-pigmentaria-aerp/</a>
<b>Asociación de Afectados de Retinosis Pigmentaria de Euskadi</b>	Iturribide, 16, Entreplanta, Dpto. 7 48006 Bilbao, España	Teléfono: 944 156 476 Correo-e: asociacion@retinosispigmentaria.org Web: <a href="http://www.retinosispigmentaria.org">http://www.retinosispigmentaria.org</a>
<b>Asociación Canaria de Retinosis Pigmentaria</b>	Avda. Primero de Mayo, 10, Edificio ONCE 35002 Las Palmas de Gran Canaria, España	Teléfono: 928 431 411 Correo-e: rpcanarias@hotmail.com Web: <a href="http://www.canariaretinosis.org">http://www.canariaretinosis.org</a>
<b>Asociación de Afectados por Retinosis Pigmentaria de Murcia</b>	Juan Fernández, 28, 8.º A 30204 Cartagena (Murcia), España	Teléfono: 868 092 473 Correo-e: info@retimur.org Web: <a href="http://retinur.org">retinur.org</a>
<b>Asociación de Retinosis Pigmentaria de Navarra</b>	Luis Morondo, 10, Oficina 1-A 31006 Pamplona, España	Teléfono: 948 203 322 Correo-e: navarra@retinosis.org Web: <a href="http://navarra.retinosis.org">http://navarra.retinosis.org</a>
<b>Asociación de Afectados por Retinosis Pigmentaria de Guipúzcoa</b>	Begisare. Etxaide, 14, 20005 Donostia - San Sebastián, España	Teléfono: 943 420 101 Correo-e: info@begisare.org Web: <a href="http://www.begisare.org">www.begisare.org</a>
<b>Asociación Cantabra de Afectados por Retinosis Pigmentaria</b>	Mies de Millajo, 1 39002 Santander, España	Teléfono: 942 320 233 Correo-e: Retinacantabria@ono.com Web: <a href="http://sid.usal.es/centrosyservicios/discapacidad/8365/4-1/asociacionc-cantabra-de-afectados-de-retinosis-pigmentaria-acarp.aspx">http://sid.usal.es/centrosyservicios/discapacidad/8365/4-1/asociacionc-cantabra-de-afectados-de-retinosis-pigmentaria-acarp.aspx</a>
<b>Asociación Castellano Leonesa de Afectados por Retinosis Pigmentaria</b>	Dos de Mayo, 16 (Edificio ONCE) 47004 Valladolid, España	Teléfono: 983 394 088 Ext 3125 Correo-e: rpasociacion@msn.com

## Bibliografía

1. Fernández E. *Retinosis pigmentaria. Preguntas y respuestas*. Universidad Miguel Hernández de Elche. Cátedra de investigación en Retinosis Pigmentaria “Bidons Egara”, 2007.
2. Winter JO, Cogan SF, Rizzo JF 3rd. *Retinal prostheses: current challenges and future outlook*. J Biomater Sci Polym Ed. 2007; 18 (8): 1031-55. Review.
3. Berson EL. *Retinitis pigmentosa: unfolding its mystery*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 May 14; 93 (10): 4526-8. Review.
4. Bascom RA, Liu L, Heckenlively JR, Stone EM, McInnes RR. *Mutation analysis of the ROM1 gene in retinitis pigmentosa*. Hum Mol Genet. 1995; 4 (10): 1895-902.
5. Huang SH, Pittler SJ, Huang X, Oliveira L, Berson EL, Dryja TP. *Autosomal recessive retinitis pigmentosa caused by mutations in the alpha subunit of rod cGMP phosphodiesterase*. Nat Genet. 1995; 11 (4): 468-71.
6. Weil D, Blanchard S, Kaplan J, Guilford P, Gibson F, Walsh J, Mburu P, Varela A, Leveilliers J, Weston MD, et al. *Defective myosin VIIA gene responsible for Usher syndrome type 1B*. Nature. 1995; 374 (6517): 60-1.
7. Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Dryja TP, Berson EL. *Clinical expression correlates with location of rhodopsin mutation in dominant retinitis pigmentosa*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995; 36 (9): 1934-42.
8. Richards JE, Scott KM, Sieving PA. *Disruption of conserved rhodopsin disulfide bond by Cys187Tyr mutation causes early and severe autosomal dominant retinitis pigmentosa*. Ophthalmology. 1995; 102 (4): 669-77.
9. Garcia-Martin E, Pinilla I, Sancho E, Almarcegui C, Dolz I, Rodriguez-Mena D, Fuertes I, Cuenca N. *Optical coherence tomography in retinitis pigmentosa: reproducibility and capacity to detect macular and retinal nerve fiber layer thickness alterations*. Retina. 2012; 32 (8): 1581-91.
10. Mitamura Y, Mitamura-Aizawa S, Nagasawa T, Katome T, Eguchi H, Naito T. *Diagnostic imaging in patients with retinitis pigmentosa*. J Med Invest. 2012; 59 (1-2): 1-11.
11. Yang Q, Reisman CA, Chan K, Ramachandran R, Raza A, Hood DC. *Automated segmentation of outer retinal layers in macular OCT images of patients with retinitis pigmentosa*. Biomed Opt Express. 2011; 2 (9): 2493-503.

- 12.** Chen RW, Greenberg JP, Lazow MA, Ramachandran R, Lima LH, Hwang JC, Schubert C, Braunstein A, Allikmets R, Tsang SH. *Autofluorescence imaging and spectral-domain optical coherence tomography in incomplete congenital stationary night blindness and comparison with retinitis pigmentosa.* Am J Ophthalmol. 2012; 153 (1): 143-54.
- 13.** Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Rosner B, Berson EL. *The relationship between visual field size and electroretinogram amplitude in retinitis pigmentosa.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 1996; 37 (8): 1693-8.
- 14.** Van den Berg TJ. *Red glasses and visual function in retinitis pigmentosa.* Doc Ophthalmol. 1989; 73: 255-74.
- 15.** Leguire LE, Suh S. *Effect of light filters on contrast sensitivity function in normal and retinal degeneration subjects.* Ophthalmic Physiol Opt. 1993; 13: 124-8.
- 16.** Young RW. *Optometry and the preservation of visual health.* Optom Vis Sci. 1992; 70: 255-62.
- 17.** Young RW. *The family of sunlight related eye diseases.* Optom Vis Sci. 1994; 71: 125-44.

# ZADITEN<sup>®</sup>

Ketotifeno 0,25 mg/ml | 20 unidosis

## DEFENSA SIN CONSERVANTES CONTRA LA ALERGIA OCULAR

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO** Zaditen 0,25 mg/ml colirio en solución en envases unidosis **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** 0,4 ml contiene 0,138 mg de fumarato de ketotifeno, correspondiente a 0,1 mg de ketotifeno. Cada gota contiene 9,5 microgramos de fumarato de ketotifeno. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección *Lista de excipientes*. **FORMA FARMACÉUTICA** Colirio en solución, en envases unidosis. Solución transparente, incolora a ligeramente amarilla. **DATOS CLÍNICOS** **Indicaciones terapéuticas** Tratamiento sintomático de la conjuntivitis alérgica estacional. **Posología y forma de administración** Adultos, ancianos y niños (a partir de 3 años de edad): una gota de Zaditen en el saco conjuntival, dos veces al día. El contenido de un envase unidosis es suficiente para una administración en ambos ojos. El contenido es estéril hasta que se rompe el cierre original. Para evitar la contaminación, no toque la punta del envase con ninguna superficie. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en niños menores de 3 años. **Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Lista de excipientes*. **Advertencias y precauciones especiales de empleo** Ninguna. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** Si se está administrando concomitantemente Zaditen con otra medicación por vía oftálmica, debe dejarse un intervalo de aplicación de al menos 5 minutos entre las dos medicaciones. El uso de las formas orales de administración de ketotifeno puede potenciar los efectos de los depresores del SNC, los antihistamínicos y el alcohol. Aunque estos efectos no se han observado con Zaditen colirio, no se puede excluir la posibilidad de su aparición. **Fertilidad, embarazo y lactancia** **Embarazo** No existen datos adecuados del uso de ketotifeno colirio en solución en mujeres embarazadas. Los estudios en animales, a los que se administran dosis orales tóxicas a la madre, demuestran una mayor mortalidad pre y posnatal, pero no teratogénesis. Los niveles sistémicos tras una administración ocular de ketotifeno son mucho más bajos que después de su uso oral. Se deberán tomar precauciones cuando se prescriba a mujeres gestantes. **Lactancia** Aunque los datos en animales tras una administración oral demuestran su paso a la leche materna, es poco probable que la administración tópica en el ser humano produzca cantidades detectables en la leche materna. Zaditen colirio puede usarse durante la lactancia. **Fertilidad** No hay datos disponibles de los efectos del fumarato de ketotifeno en la fertilidad en humanos. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** Después de la instilación, puede aparecer visión borrosa transitoria o somnolencia que puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si aparecen estos efectos, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas. **Reacciones adversas** Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia usando el siguiente criterio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Trastornos del sistema inmunológico** Poco frecuentes: Hipersensibilidad **Trastornos del sistema nervioso** Poco frecuentes: Cefalea **Trastornos oculares** Frecuentes: Irritación ocular, dolor ocular, queratitis punctata, erosión puntata del epitelio corneal. Poco frecuentes: Visión borrosa (durante la instilación), sequedad ocular, alteración palpebral, conjuntivitis, fotofobia, hemorragia conjuntival. **Trastornos gastrointestinales** Poco frecuentes: Sequedad de boca **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** Poco frecuentes: Erupción cutánea, eczema, urticaria **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** Poco frecuentes: Somnolencia Reacciones adversas a medicamentos procedentes de la experiencia post-comercialización (**frecuencia no conocida**): reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones alérgicas de carácter local (principalmente dermatitis de contacto, hinchazón ocular, prurito y edema palpebral), reacciones alérgicas sistémicas incluyendo hinchazón/edema facial (en algunos casos asociado a dermatitis de contacto) y exacerbación de una condición alérgica preexistente como asma y eczema. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es> **Sobredosis** No se conocen casos de sobredosis. La ingestión oral del contenido de una unidad unidosis sería equivalente a 0,1 mg de ketotifeno, que supone el 5% de una dosis diaria recomendada por vía oral en un niño de 3 años. Los resultados clínicos no han demostrado signos o síntomas graves después de la ingestión de una dosis de hasta 20 mg de ketotifeno. **DATOS FARMACÉUTICOS** **Lista de excipientes** Glicerol (E422) Hidróxido de sodio (E524) agua para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades** Ninguna. **Periodo de validez** En el blister sin abrir: 2 años. Blister abierto: 28 días. El envase unidosis conservado sin blister en el envase externo: 3 meses. Utilizar inmediatamente después de abrir el envase unidosis. **Precauciones especiales de conservación** No conservar a temperatura superior a 25°C. **Naturaleza y contenido del envase** El recipiente es un envase unidosis de PEBD transparente. Cada bloque de 5 envases unidosis está acondicionado en un blister compuesto por una base de PVC, aluminio y poliamida y sellado con una cubierta de hoja de aluminio y una capa de papel. Estuches de cartón de 5, 10, 20, 30, 50 y 60 envases unidosis. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** Los envases unidosis se deben desechar después de su uso. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Laboratoires THEA 12, rue Louis Blériot 63017 Clermont-Ferrand Cedex 2 / Francia **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 02/09/2014 **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN** MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **PRESENTACIÓN Y PRECIO** Caja con 20 unidosis. PVP IVA 10,12 €



Único antialérgico multiacción  
sin conservantes

SIN CONSERVANTES

Financiado por el SNS

# ZADITEN®

Ketotifeno 0,25 mg/ml | 20 unidosis

DEFENSA SIN CONSERVANTES CONTRA LA ALERGIA OCULAR



SIN CONSERVANTES

Financiado por el SNS

# Monoprost

Latanoprost 50 microgramos/ml Colirio en solución en envase unidosis

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Monoprost 50 microgramos/ml colirio en solución en envase unidosis. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** 1 ml de colirio contiene 50 microgramos de latanoprost. Una gota contiene aproximadamente 1,5 microgramos de latanoprost. Excipientes con efecto conocido: 1 ml del colirio en solución contiene 50 mg de hidroxistearato de macroglicol 40 (aceite de ricino polioxil hidrogenado). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección: Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** Colirio en solución, en envase unidosis. La solución es ligeramente amarilla y opalescente. pH: 6,5-7,5. Osmolalidad: 250-310 mOsmol/kg. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular. **Posología y forma de administración:** Posología recomendada en adultos (incluidos pacientes de edad avanzada): La dosis terapéutica recomendada es de una gota en el (los) ojo(s) afectado(s) una vez al día. El efecto óptimo se obtiene si Monoprost se administra por la noche. La dosificación de Monoprost no debe exceder más de una vez al día, ya que se ha demostrado que una administración más frecuente reduce el efecto de disminución de la presión intraocular. Si se olvida de administrar una dosis, el tratamiento debe continuar con la administración de la siguiente dosis de la forma habitual. **Población pediátrica:** No se dispone de datos con Monoprost. **Forma de administración:** Vía oftálmica. Al igual que ocurre con cualquier otro colirio, se recomienda comprimir el saco lagrimal a la altura del canto medial (oclusión puntal) durante un minuto, con el fin de reducir una posible absorción sistémica. Esto debe realizarse inmediatamente después de la instilación de cada gota. Las lentes de contacto se deben retirar antes de la aplicación de las gotas, y se debe esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas. En el caso de estar utilizando más de un medicamento tópico oftálmico, dichos medicamentos se deben administrar con un intervalo de al menos cinco minutos. Un envase unidosis contiene suficiente cantidad de colirio para tratar ambos ojos. Para un solo uso. **Este medicamento es una solución estéril que no contiene conservantes.** La solución contenida en un envase unidosis debe utilizarse para el tratamiento del (de los) ojo(s) afectado(s) inmediatamente tras su apertura. Dado que no se puede mantener la esterilidad tras la apertura del envase unidosis, tras la administración debe eliminarse inmediatamente el líquido sobrante. **Los pacientes deben ser instruidos:** para evitar el contacto de la punta del gotero con el ojo o párpados, para utilizar el colirio en solución inmediatamente tras la primera apertura del envase unidosis y a desecharlo tras su uso. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección Lista de excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Latanoprost puede cambiar gradualmente el color de los ojos al aumentar la cantidad de pigmento marrón en el iris. Antes de comenzar el tratamiento se debe informar a los pacientes de la posibilidad de un cambio permanente en el color del ojo. El tratamiento unilateral puede resultar en una heterocromía permanente. Este cambio en el color de los ojos se ha observado fundamentalmente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, azul-marrón, gris-marrón, verde-marrón o amarillo-marrón. En ensayos realizados con latanoprost se ha observado que el comienzo del cambio tiene lugar normalmente durante los ocho primeros meses de tratamiento, raramente durante el segundo o tercer año, y no se ha observado más allá del cuarto año de tratamiento. La velocidad de progresión de la pigmentación del iris disminuye con el tiempo y se estabiliza a los cinco años. No se han evaluado los efectos del incremento de la pigmentación más allá de los cinco años. En un ensayo abierto, sobre la seguridad de latanoprost a 5 años, el 33 % de los pacientes desarrolló pigmentación del iris (ver sección Reacciones adversas). El cambio de color del iris es muy ligero en la mayoría de los casos y con frecuencia no se observa clínicamente. La incidencia en los pacientes con iris de coloración mixta oscilaba entre un 7 % y un 85 %, observándose la incidencia más alta en los pacientes con iris amarillo-marrón. Este cambio no se ha observado en los pacientes que presentan un color de ojos azul homogéneo. En los pacientes con un color de ojos gris, verde o marrón homogéneo este cambio se ha observado solo raramente. El cambio en el color de los ojos se debe a un aumento del contenido de melanina en los melanocitos del estroma del iris y no a un aumento en el número de melanocitos. Normalmente la pigmentación marrón presente alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia de los ojos afectados, pero el iris entero o parte del mismo puede adquirir un color más marrón. Una vez interrumpido el tratamiento, no se ha observado un incremento posterior de la pigmentación marrón del iris. En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, este cambio no se ha asociado con ningún síntoma ni alteración patológica. Los nevus y las pecas del iris no se han visto afectados por el tratamiento. En los ensayos clínicos realizados no se ha observado una acumulación de pigmento en la malla trabecular, ni en ninguna otra parte de la cámara anterior. En base a la experiencia clínica obtenida durante 5 años, no se ha demostrado que el incremento de la pigmentación del iris produzca alguna secuela clínica negativa, por lo que el tratamiento con latanoprost puede continuar en el caso de que siga produciéndose una pigmentación del iris. No obstante, los pacientes deben ser monitorizados regularmente y si la situación clínica así lo aconseja, el tratamiento con latanoprost deberá ser interrumpido. Existe una experiencia limitada relativa al uso de latanoprost en los casos de glaucoma de ángulo cerrado crónico, de glaucoma de ángulo abierto en pacientes pseudofáquicos y de glaucoma pigmentario. No existe experiencia sobre la utilización de latanoprost en glaucoma inflamatorio y neovascular, en condiciones de inflamación ocular o en glaucoma congénito. Latanoprost ejerce muy poco efecto o ningún efecto sobre la pupila, pero no existe experiencia en los casos de ataques agudos de glaucoma de ángulo cerrado. Por consiguiente, en estos casos se recomienda utilizar latanoprost con precaución, hasta que se disponga de una mayor experiencia. Existen datos limitados sobre la utilización de latanoprost durante el periodo peri-operatorio de la cirugía de cataratas. Latanoprost debe utilizarse con precaución en estos pacientes. Latanoprost debe utilizarse con precaución en los pacientes con antecedentes de queratitis herpética y debe evitarse su uso en los casos de queratitis activa por herpes simplex y en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente asociada específicamente con los análogos de las prostaglandinas. Se han notificado casos de edema macular (ver sección Reacciones adversas) principalmente en los pacientes afáquicos, en los pacientes pseudofáquicos con rotura de cápsula posterior o con lentes intraoculares de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos para desarrollar edema macular cistoide (tales como retinopatía diabética y oclusión venosa retiniana). El latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con roturas en la cápsula posterior o con lentes intraoculares de cámara anterior, o en pacientes con factores de

riesgo conocidos de desarrollar edema macular cistoide. En los pacientes con factores de riesgo conocidos de predisposición a la iritis y a la uveítis, latanoprost puede utilizarse pero con precaución. La experiencia en pacientes con asma es limitada, pero en la experiencia postcomercialización se han notificado casos de exacerbación de asma y/o disnea. Por lo tanto, hasta que se disponga de suficiente experiencia, los pacientes asmáticos deben ser tratados con precaución; ver también la sección Reacciones adversas. Se ha observado una decoloración de la piel periorbitaria, procediendo la mayor parte de las notificaciones de pacientes japoneses. La experiencia disponible hasta la fecha, muestra que la decoloración de la piel periorbitaria no es permanente, habiendo revertido en algunos casos en los que se mantuvo el tratamiento con latanoprost. Latanoprost puede cambiar gradualmente las pestañas y el vello del párpado del ojo tratado y zonas circundantes; estos cambios incluyen el incremento de la longitud, del grosor, de la pigmentación y de la cantidad de pestañas y del vello palpebral, así como el crecimiento desviado de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles una vez se interrumpe el tratamiento. Monoprost puede producir reacciones en la piel porque contiene hidroxistearato de macroglicol (aceite de ricino polioxil hidrogenado). No hay disponibles actualmente estudios de seguridad a largo plazo con este excipiente. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: No se dispone de datos definitivos de interacción con otros medicamentos. Se han notificado elevaciones paradójicas de la presión intraocular tras la administración oftálmica concomitante de dos análogos de prostaglandinas. Por ello, no se recomienda el uso de dos o más prostaglandinas, análogos de prostaglandinas o derivados de prostaglandinas. **Fertilidad, embarazo y lactancia: Embarazo:** No se ha establecido la seguridad de este medicamento en la utilización en mujeres embarazadas. Este medicamento posee efectos farmacológicos potencialmente peligrosos que pueden afectar al desarrollo del embarazo, al feto o al neonato. Por consiguiente, Monoprost no debe administrarse durante el embarazo. **Lactancia:** Latanoprost y sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna, por lo que Monoprost no se debe administrar a mujeres en periodo de lactancia, o bien la lactancia deberá ser interrumpida. **Fertilidad:** No se ha detectado que latanoprost tuviera ningún efecto en la fertilidad masculina ni femenina en estudios realizados con animales (ver sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad). **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han efectuado estudios respecto al efecto de este medicamento sobre la capacidad para conducir. Como ocurre con otros colirios, la instilación de gotas oftálmicas puede producir visión borrosa transitoria. Los pacientes no deben conducir o utilizar máquinas hasta que esa situación se haya resuelto. **Reacciones adversas:** La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con el sistema ocular. En un estudio abierto de seguridad de latanoprost a 5 años, el 33 % de los pacientes desarrolló pigmentación del iris (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Otras reacciones adversas oculares son, por lo general, transitorias y ocurren con la administración de la dosis. Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia, de la siguiente forma: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ). Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos de que se dispone). **Infecciones e infestaciones:** Frecuencia no conocida: Queratitis herpética. **Trastornos oculares:** Muy frecuentes: Aumento de la pigmentación del iris; hiperemia conjuntival de leve a moderada irritación ocular (escorzo, sensación de arenilla, prurito, dolor y sensación de cuerpo extraño); cambios en las pestañas y el vello del párpado (incremento de la longitud, del grosor, de la pigmentación y de la cantidad) (la mayoría de los casos se notificaron en población japonesa). Frecuentes: Erosiones epiteliales puntiformes transitorias, generalmente asintomáticas; blefaritis; dolor ocular. Poco frecuentes: Edema palpebral; ojo seco; queratitis; visión borrosa; conjuntivitis. Raras: Iritis/uveítis (la mayoría de notificaciones procedentes de pacientes con factores concomitantes predisponentes); edema macular; edema y erosiones corneales sintomáticas; edema periorbitario; crecimiento desviado de las pestañas, que en algunos casos provoca irritación ocular; hilera accesoria de pestañas situadas sobre la abertura de las glándulas de Meibomio (distiquiasis). Fotofobia. Muy raras: Cambios periorbitales y de los párpados que dan lugar a una mayor profundidad del surco del párpado. Frecuencia no conocida: Quiste del iris. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuencia no conocida: Cefalea, mareo. **Trastornos cardiacos:** Muy raros: Agravamiento de la angina en pacientes con enfermedad preexistente. Frecuencia no conocida: Palpitaciones. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Raras: Asma; exacerbación de asma y disnea. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Poco frecuente: Erupción cutánea. Raras: Reacción localizada en la piel de los párpados; oscurecimiento de la piel de los párpados. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Frecuencia no conocida: Mialgias, artralgias. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Muy raros: Dolor torácico. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es> **Sobredosis:** Aparte de la irritación ocular y de la hiperemia conjuntival, no se conocen otros efectos adversos oculares debidos a una sobredosis de Monoprost. La siguiente información puede ser útil en caso de ingestión accidental de Monoprost: Un envase unidosis contiene 10 microgramos de latanoprost. Más del 90 % se metaboliza por efecto de primer paso a través del hígado. La perfusión intravenosa de 3 microgramos/kg en voluntarios sanos produjo concentraciones plasmáticas medias 200 veces superiores a las obtenidas durante el tratamiento clínico, sin inducir síntomas, pero una dosis de 5,5-10 microgramos/kg causó náuseas, dolor abdominal, vértigo, fatiga, sofoco y sudoración. En monos, el latanoprost se ha administrado por perfusión intravenosa en dosis de 500 microgramos/kg como máximo, sin producir efectos importantes sobre el sistema cardiovascular. La administración intravenosa de latanoprost a monos se ha asociado con la aparición de broncoconstricción transitoria. Sin embargo, en pacientes con asma bronquial moderada que recibieron una dosis de latanoprost tópico siete veces superior a la dosis clínica de Monoprost, no se indujo broncoconstricción. En caso de sobredosis con Monoprost, el tratamiento debe ser sintomático. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Hidroxistearato de macroglicol 40, sorbitol, carbómero 974P, macrogol 4000, edetato de sodio, hidróxido de sodio (para ajuste del pH), agua para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** 2 años en el embalaje exterior. **Tras la primera apertura del sobre:** Utilizar los envases unidosis dentro de los 7 días siguientes. **Tras la primera apertura del envase unidosis:** Utilizar inmediatamente y desechar el envase unidosis después de utilizarlo. **Precauciones especiales de conservación:** Conservar por debajo de 25 °C. Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección Periodo de validez. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** LABORATOIRES THEA, 12 Rue Louis Bleriot - 63017 Clermont-Ferrand Cedex 2 Francia. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 07/2014. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Caja con 30 unidosis, C.N.: 693698.6 - PVP (IVA): 15,61 €.

REDUCCIÓN DE LA PIO ELEVADA EN GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO E HIPERTENSIÓN OCULAR



*Potente control de la PIO*

*Respeto por la superficie ocular*

**1<sup>er</sup> latanoprost sin conservantes**

# Monoprost<sup>®</sup>

Latanoprost 50 microgramos/ml Colirio en solución en envase unidosis

**EFICACIA Y TOLERANCIA SE UNEN**

**0%  
conservantes**



Revisado marzo 2015

COMPROMETIDOS CON EL GLAUCOMA

# RETILUT

INNOVAR ES MIRAR LA DMAE  
CON NUEVOS OJOS



CON  
RESVERATROL



1997 • 2015



Información nutricional	En 1 cápsula	% VRN* por cápsula	En 2 cápsulas
<b>Vitaminas</b>			
Vitamina C (ácido ascórbico)	80 mg	100	160 mg
Vitamina E (d- $\alpha$ -tocoferol)	12 mg $\alpha$ -TE	100	24 mg $\alpha$ -TE
<b>Oligoelementos</b>			
Zinc (Zn)	10 mg	100	20 mg
Cobre (Cu)	1 mg	100	2 mg
<b>Otros componentes</b>			
Resveratrol	15 mg	—	30 mg
Luteína	5 mg	—	10 mg
Zeaxantina	1,3 mg	—	2,6 mg
Hidroxitirosol	1,5 mg	—	3 mg
<b>Aceite fuente de poliinsaturados</b>	570 mg	—	1140 mg
<b>Ácidos grasos omega-3</b>			
Docosahexaenoico (22:6 $\omega$ 3)	200 mg	—	400 mg

\* VRN: valores de referencia de nutrientes