

Artículo de revisión

Retinitis pigmentosa y sus actualizaciones terapéuticas

Retinitis pigmentosa and its therapeutic updates

Juan Alberto Viteri Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-2463-7036>

Karen Daniela Salazar Pullutacsi¹ <https://orcid.org/0000-0001-9568-502X>

Gabriela Alexandra Villacis Paredes¹ <https://orcid.org/0000-0002-4094-8539>

¹ Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES), Ecuador.

Autor para la correspondencia: ua.juanviteri@uniandes.edu.ec.

RESUMEN

La retinitis pigmentosa es un grupo de patologías oculares neurodegenerativas que afecta a la retina ocasionando una pérdida progresiva de la visión, donde los pacientes suelen perder la visión nocturna durante la adolescencia, la visión lateral en la edad adulta y la visión central en la vejez debido a la pérdida de las células fotorreceptoras. El objetivo de esta revisión bibliográfica fue proporcionar una visión general actualizada sobre los avances terapéuticos de la retinitis pigmentosa, mediante una búsqueda de información en artículos publicados dentro de los últimos 5 años en metabuscadores como Epistemonikos y Tripdatabase y bases de datos como Medline, PubMed, Science Direct y Google Scholar. Como resultados de esta investigación se analizaron nuevos tratamientos como la luxturna, optogenética, CRISPR/Cas9, células pluripotentes in vitro,

oligonucleótidos anti sentido, terapia laser y estimulación eléctrica transcorneal (TES). Se concluyó que existen diversas terapias que se están desarrollando en la actualidad que marcan el inicio de un futuro para estos pacientes que han perdido la visión por la RP, sin embargo, las terapias investigadas por el momento poseen diversas imitaciones impidiendo su generalización a la totalidad de pacientes con RP.

Palabras clave: fotorreceptores; nictalopía; terapia génica; retinitis pigmentosa; optogenética.

ABSTRACT

Retinitis pigmentosa is a group of neurodegenerative ocular pathologies that affect the retina causing a progressive loss of vision, where patients usually lose night vision during adolescence, side vision in adulthood and central vision in old age due to the loss of photoreceptor cells. The aim of this literature review was to provide an updated overview on therapeutic advances in retinitis pigmentosa by searching for information in articles published within the last 5 years in meta-search engines such as Epistemonikos and Tripdatabase and databases such as Medline, PubMed, Science Direct and Google Scholar. As results of this research, new treatments such as luxturna, optogenetics, CRISPR/Cas9, in vitro pluripotent cells, antisense oligonucleotides, laser therapy and transcorneal electrical stimulation (TES) were analyzed. It was concluded that there are several therapies that are currently being developed that mark the beginning of a future for these patients who have lost vision due to RP, however, the therapies investigated at the moment have several imitations preventing their generalization to all patients with RP.

Keywords: photoreceptors; nyctalopia; gene therapy; retinitis pigmentosa; optogenetics.

Recibido: 02/08/2024

Aprobado: 12/09/2024

Introducción

La retinitis pigmentosa (RP) es una patología neurodegenerativa ocular hereditaria que afecta a la retina, una capa sensible a la luz en la parte posterior del ojo, caracterizada por la muerte progresiva de las células fotorreceptoras y atrofia del epitelio pigmentario de la retina, causando una afectación de la visión nocturna y periférica y en última instancia puede causar ceguera.⁽¹⁾

Su prevalencia es baja, se estima 1 por cada 4.000 habitantes en todo el mundo. La RP es la principal causa de discapacidad visual a nivel mundial, siendo el 60 % enfermos varones y el 40 % mujeres.⁽²⁾ Son esporádicos en el 30 % de los casos y lo más frecuente es que se transmitan de forma autosómica recesiva (50-60 %), autosómica dominante (30 al 40 %) o rara vez ligados al cromosoma X (5 – 15 %).⁽³⁾

La RP sigue las leyes de la herencia mendeliana, dividiéndola ampliamente en tres grupos según su ubicación y el rasgo de expresión del gen causante: RP autosómica dominante, RP autosómica recesivo y la RP ligada al cromosoma X, esta última manifiesta una patología mas grave, mientras que la RP autosómica dominante tiene los mejores pronósticos con visión central conservada.⁽⁴⁾

La amplia heterogeneidad entre los pacientes con RP se ilustra mejor por la gran cantidad de defectos genéticos asociados con la RP. En 1990, se informó el primer gen identificado involucrado en la RP autosómica dominante : el gen de la rodopsina (RHO), desde entonces, se han implicado mutaciones en más de 80 genes en la RP no sindrómica.⁽⁵⁾

La fisiopatología está establecida por 5 cambios producidos en la retina:

1. **Degeneración de las células fotorreceptoras:** los conos y bastones se degeneran gradualmente en las primeras etapas de la enfermedad, los bastones al afectarse ocasionan una disminución de la visión nocturna, seguido por la degeneración de los conos, que produce la pérdida de visión central.⁽⁴⁾
2. **Acumulación de pigmento:** se produce una acumulación de pigmento en las células fotorreceptoras y en las células del epitelio pigmentario de la retina.⁽⁶⁾
3. **Muerte celular:** la degeneración de las células fotorreceptoras lleva a la muerte de forma gradual. La muerte se puede producir por apoptosis, necrosis y por autofagia.⁽⁴⁾
4. **Pérdida de células bipolares y amacrinas:** con el tiempo, la degeneración se extiende a otras capas de la retina, afectando a las células bipolares y amacrinas, que son necesarias para el procesamiento de la información visual.⁽⁴⁾
5. **Engrosamiento de la membrana limitante interna:** la membrana limitante interna, que separa la retina neural de las células del epitelio pigmentario de la retina, tiende a engrosarse en la RP, lo que puede dificultar aún más la transferencia de nutrientes y metabolitos a las células fotorreceptoras.⁽⁴⁾

Las manifestaciones clínicas del paciente con RP dependen de la variante genética, y pueden presentarse durante la infancia o la adultez. La mala visión nocturna (nictalopía) y la constricción de la visión periférica (pérdida del campo visual) son los síntomas iniciales, sin embargo, la visión central no se reduce hasta el final del curso de la patología.⁽⁷⁾

El curso natural de la RP consiste en una pérdida anual del 4 % al 12 % del campo visual, los pacientes presentan inicialmente ceguera nocturna y dificultad para la adaptación a la oscuridad, luego una disminución del campo visual periférico debido a la pérdida de los bastones, y más tarde, una disminución de la agudeza visual y de la visión de los colores debido a la pérdida de los conos. “Bastón-cono” es la forma habitual de RP en adultos, el ataque en orden inverso, “cono-bastón” es raro.^(7,8)

No existe una clasificación única de la RP, pero la más utilizada, según sus características clínicas, la divide en típica, atípica y sindrómica. La primera se caracteriza por presentarse en la etapa inicial con afección de los bastones; en la segunda hay una afectación inicial de los conos; y en las sindrómicas, se involucran otras alteraciones además de las visuales, por ejemplo el síndrome de Usher, en el que además de RP hay sordera neurosensorial, y el síndrome de Bardet Biedl, en el que además de RP hay obesidad y polidactilia.⁽⁹⁾

No existe una guía sobre las técnicas utilizadas para el diagnóstico de la RP. Los métodos comúnmente utilizados son:

- **Pruebas genéticas:** Análisis de eliminación/duplicación; análisis de secuencias de exones seleccionados; análisis de secuencia de toda la región codificante; exploración de mutaciones de exones seleccionados; y escaneo de mutaciones de toda la región codificante. El objetivo es generar un pedigrí genético de la familia del paciente que ayude a determinar el patrón de herencia.⁽⁸⁾
- **Pruebas funcionales:** evaluación de la agudeza visual, evaluación del campo visual (pérdidas irregulares de la visión periférica, que evolucionan a escotoma en forma de anillo y visión de túnel), evaluación de la visión del color/determinación de defectos de color y la electroretinograma.⁽⁸⁾

- **Evaluación física:** examen fundoscópico, el cual debe revelar tres características clínicas (pigmentación de la espícula ósea, estrechamiento vascular y palidez del disco óptico).⁽⁵⁾
- **Imagenológico:** imagen de auto fluorescencia del fondo del ojo (anillo foveal anormal o un arco curvilíneo de aumento de la auto fluorescencia) y una tomografía de coherencia óptica observando un acortamiento de los segmentos externos de los fotorreceptores, visto como desorganización de las capas externas de la retina y un adelgazamiento de los segmentos externos y de la capa nuclear externa.⁽⁵⁾

Para el correcto tratamiento de la RP es esencial un enfoque multidisciplinario destacando la participación de un oftalmólogo y un genetista. Para la mayoría de pacientes con RP no existe cura ni tratamiento para retardar o detener la progresión de la enfermedad. En la actualidad el método terapéutico incluye suplementos de vitamina A para frenar el deterioro de la retina, sin embargo, puede ser perjudicial en dosis elevadas.⁽¹⁰⁾ Precisamente, este estudio se adentra en profundizar en este tópico del tratamiento.

Dentro de los cuidados de apoyo, se menciona la protección solar con gafas de sol ya que exposición a la luz puede exacerbar los mecanismos fototóxicos que conducen a la muerte de los fotorreceptores.⁽⁸⁾

El objetivo de esta revisión bibliográfica es proporcionar una visión general actualizada sobre los avances terapéuticos de la retinitis pigmentosa, mediante una búsqueda de información en artículos publicados dentro de los últimos 5 años en metabuscadores como Epistemonikos y Tripdatabase y bases de datos como Medline, PubMed, Science Direct y Google Scholar.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica actualizada de carácter descriptivo sobre las actualizaciones diagnósticas de la Retinitis Pigmentosa, durante el mes de octubre del 2023. Se utilizaron metabuscadores como Epistemonikos y Tripdatabase y bases de datos como Medline, PubMed, Science Direct y Google Scholar, donde se aplicaron palabras claves como retinitis pigmentosa, fisiopatología, manifestaciones clínicas, nictalopía, métodos diagnósticos, avances terapéuticos y terapia génica.

Se incluyó información de revistas de alto impacto tanto nacionales como internacionales destacando a *BMC Ophthalmology* y *American Academy of Ophthalmology* además de revisiones sistemáticas y de metaanálisis, estudios de casos y ensayos clínicos.

Dentro de los criterios de inclusión planteados en esta investigación se encontraron las publicaciones actualizadas realizadas dentro de los últimos 5 años y fueron seleccionadas en función de la relevancia del tema y la calidad metodológica. Como criterios de exclusión se descartó a trabajos desactualizados, publicados antes del 2018, investigaciones que no cuenten con un carácter científico e información de blogs y páginas con información no validada. Finalmente, se incluyeron 10 estudios en la revisión.⁽²⁷⁾

Resultados

Es esencial que el manejo terapéutico sea a través de un enfoque multidisciplinario, acompañado de exámenes de seguimiento realizados por un oftalmólogo cada 1 o 2 años después del diagnóstico. En la actualidad no existe un tratamiento estándar para esta patología, sin embargo, los avances recientes en terapias celulares,

genéticas y en implantes electrónicos de retina han mostrado un futuro prometedor para la restauración y preservación de la visión.⁽¹¹⁾

Voretigene neparvovec (Luxturna)

Es una terapia génica basada en vectores de virus adenoasociados recombinantes que administra una copia funcional del gen de 65 kDa específico del epitelio pigmentario de la retina humana en células de la retina (RPE65) en las células de la retina de pacientes con niveles reducidos o ausentes de la proteína RPE65, lo que proporciona el potencial de restaurar el ciclo visual. Está disponible para el 1-6% de los pacientes con RP con la mutación RPE65.⁽¹²⁾

Optogenética

La optogenética es un enfoque en el que se introduce en las neuronas nueva información genética que codifica una proteína sensible a la luz con el fin de estimularlas con luz. Se trata de una técnica en la que vectores que codifican proteínas fotosensibles se introducen en células de la retina con la finalidad de que expresen foto pigmentos capaces de restablecer la transducción de la señal luminosa en señal eléctrica.⁽¹³⁾

CRISPR/Cas9

Se han desarrollado modelos en animales de RP utilizando este sistema. En ratas, permite inactivar, mediante una única inyección subretiniana, la expresión del gen RHO que codifica la rodopsina, cuya alteración es responsable de una forma autosómica dominante de RP. Ningún estudio ha explorado aún esta vía en oftalmología. La principal limitación del sistema CRISPR/Cas9 es una posible rotura de la doble hebra del ADN en sitios no deseados, predecibles *in silico* o no. Estos ataques fuera del objetivo presentan un riesgo mutagénico que sigue siendo difícil de controlar y que merece un seguimiento y precauciones especiales.⁽¹⁴⁾

Células pluripotentes in vitro

El desarrollo in vitro de células madre pluripotentes inducidas por humanos (hiPSC) a partir de células de pacientes ofrece nuevas perspectivas. Ahora es posible diferenciar las células somáticas de un paciente en células pluripotentes inmortalizadas y luego volver a diferenciarlas en células del epitelio pigmentario o, más difícil, en fotorreceptores. Estas células tienen una capacidad ilimitada de autorrenovación y la capacidad de diferenciarse en tipos de células afectadas por RP, lo que permite estudiar el mecanismo de la enfermedad, el descubrimiento de fármacos y las terapias de reemplazo celular, tanto como tipos de células individuales como en cultivos de organoides.⁽¹⁵⁾

Combinada con el uso del sistema CRISPR/Cas9, la inducción de células pluripotentes abre nuevos horizontes, esto permitiría reducir significativamente el uso de modelos animales. Esta técnica permite finalmente considerar el desarrollo de una terapia génica ex vivo, mediante el injerto de células autólogas modificadas genéticamente in vitro.

Existe el estudio de la molécula EA-2353, que parece ser el mejor tratamiento experimental en curso hasta el momento ya que la aplicación de este medicamento incluye a todas las personas con retinosis pigmentaria, es decir, no excluye a pacientes con diferentes genes afectados. La función de esta molécula es activar selectivamente las células madre y progenitoras endógenas de la retina, que se pueden diferenciar en fotorreceptores y preservar o restaurar la visión.⁽¹⁶⁾

Oligonucleótidos anti sentido

Están diseñados para reducir específicamente el nivel de un ARN mensajero patógeno, alterar su patrón de empalme o bloquear la traducción. Esta sustancia podría bloquear la traducción de los genes causantes de la enfermedad, frenando

así su progresión, sin embargo, esta terapia solo beneficia a los pacientes con un RHO alterado, es decir, aproximadamente el 25 % de los paciente con RP.⁽¹⁷⁾

Terapia laser

La mutación del gen del receptor de la tirosina quinasa Mer (MERTK) representa el 1 al 2.5 % de los casos de RP, este gen tiene la finalidad de fagocitar los segmentos externos de los fotorreceptores desprendidos (POS) por el epitelio pigmentario de la retina, por lo que las mutaciones en este gen afectan a la fagocitosis y producen el depósito de POS y la formación de restos subretinianos que, con el tiempo, ocasiona la pérdida progresiva de fotorreceptores.⁽¹⁸⁾

La eliminación de una parte de las células fotorreceptoras ocasionaría un menor desprendimiento diario de POS, es por esto que, debe existir una densidad de tratamiento láser óptima que produzca una lesión aguda mínima, pero que maximice la protección a largo plazo de los fotorreceptores debido a que, si se eliminan demasiados, la cantidad de desprendimiento diario de POS sería menor, pero la función retiniana global se vería comprometida, en cambio, si no se eliminan suficientes células fotorreceptoras, no funcionaría el tratamiento.⁽¹⁹⁾

Estimulación eléctrica transcorneal (TES)

Se ha demostrado que el tratamiento con TES tiene efectos beneficiosos en los casos de RP. Aunque la RP depende de muchos factores genéticos, todos estos mecanismos genéticos resultan en células apoptóticas. Independientemente de la mutación genética, los TES pueden ser eficaces en la cascada apoptótica y proteger los fotorreceptores de la muerte celular programada.⁽²⁰⁾

Se ha recolectado resultados exitosos de TES en experimentos en modelos animales. donde se observó una preservación de las ondas b en el ERG. Según los resultados del ERG, el efecto protector de TES fue mejor en los fotorreceptores de

conos que en los bastones. Se realizaron estudios en animales, exámenes de fondo de ojo y no se observaron complicaciones graves, como desprendimiento de retina y hemorragia vítrea. TES fue reportado como seguro y método confiable para los tejidos de la retina.⁽²⁰⁾

En la Tabla 1 se resumen estudios realizados de TES y terapia génica.⁽¹⁸⁾

Tabla 1- Estudios realizados de TES y terapia génica.

Autor/año	Título	Muestra	Tipo de estudio	Resultados
Kahraman y Oner (2020)	Efecto de la estimulación eléctrica transcorneal en pacientes con retinosis pigmentaria	101 pacientes	Estudio retrospectivo	La BCVA y VF mejoraron al mes después de iniciado el tratamiento con TES y las mejoras fueron estadísticamente significativas, sin embargo, fueron desapareciendo a lo largo de los 6 meses de seguimiento
Arslan y Özmert (2020)	Tratamiento de la retinosis pigmentaria con plasma rico en plaquetas o combinación con electromagnética: Análisis retrospectivo de los resultados de 1 año	60 pacientes	Ensayo clínico fase II	El plasma rico en plaquetas es una buena fuente de factores de crecimiento, pero su vida media es de 4 a 6 meses. El plasma rico en plaquetas autólogo subtenoniano podría ralentizar más eficazmente la pérdida de fotorreceptores si se repite como inyección de refuerzo y se combina con estimulación electromagnética retiniana
Kwak et al. (2018)	Resultados a corto plazo de la primera terapia génica in vivo para la retinosis pigmentaria mediada por RPE65	1 paciente	Informe de caso	Paciente de 30 años con mutación RPE65; 3 meses después de la inyección subretiniana de VN en el ojo izquierdo muestra una mejoría sostenida de VA, VF y FST
Wagner y cols. (2021)	Prueba de potencia in vivo de la terapia génica subretiniana con rAAV5.hCNGB1 en el modelo de ratón knockout Cngb1 de retinosis pigmentaria		Estudio experimental	El tratamiento subretiniano con rAAV5.hCNGB1 dio como resultado una expresión eficiente de la proteína CNGB1 (proteína mutada en RP45) en bastones de ratón y fue capaz de normalizar la expresión de la subunidad endógena de ratón CNGA1

BCVA: medios visuales agudeza; VF: campo visual; VN: voretigene neparvovec-rzyl; VA: agudeza visual; FST: prueba de umbral de estímulo de campo completo.

Fuente: Lozano y Cervantes. (2023)

Discusión

Estimulación transcorneal VS terapia génica

Existen varias limitaciones y desventajas en la estimulación eléctrica transcorneal y la terapia génica, pues según diversos estudios, los pacientes tratados con TES mejoran después de una semana iniciado el tratamiento, sin embargo, estos efectos desaparecen conforme pasan los meses si no se administra la TES de forma rutinaria.⁽²¹⁾

La TES ayuda en el aumento del flujo sanguínea de la retina que puede estar asociado con las mejoras de la función visual mostrada por los pacientes. En un estudio se documentó a 3 pacientes con RP que recibieron de 3 a 6 ciclos de tratamiento con TES para evaluar la duración del efecto de esta terapia. Se pudo visualizar mejoras en la función visual central entre 4 y 7 semanas después del tratamiento, además, se encontró que esta terapia ayudó a disminuir las lesiones maculares que presentaban los pacientes. Este estudio no demostró pérdida de visión los 4 años que tuvo de seguimiento, pero siempre y cuando se realiza el tratamiento de manera rutinaria.⁽²²⁾

En un estudio se usó la TES en conjunto con la aplicación de plasma autólogo rico en plaquetas se demostró que el plasma rico en plaquetas es un excelente factor de crecimiento, pero la dificultad hallada es que tiene una vida media de 4 a 6 meses por lo que esta terapia podría ser útil si las inyecciones de plasma se repitieran cada 6 meses y se combinaran con la estimulación electromagnética retiniana.⁽²³⁾

Por otro lado, la terapia génica tiene buenos resultados a largo plazo, pero la mayoría de estas terapias son para pacientes que tienen RP debido a genes alterados específicos que corresponden a un porcentaje bajo de toda la población con RP, dando como resultado su limitación de no ser generalizada y estar centrada en grupos pequeños de pacientes.⁽¹⁸⁾

Es oportuno indicar que la optogenética tiene la ventaja de ser independiente de la mutación causal y de la funcionalidad de los fotorreceptores y de las células del epitelio pigmentario. Podría utilizarse en estadios más avanzados de atrofia de retina, siempre que las células bipolares y/o ganglionares sean funcionales. Hasta la fecha, la prueba de concepto se ha llevado a cabo en animales y están previstos dos estudios de fase I/II en humanos.⁽³⁾

Los autores consideran que la RP se clasifica de acuerdo a diversas características.⁽⁹⁾ Según las características clínicas, se divide en tres tipos: RP típica, RP atípica y RP sindrómica. En cuanto a la edad de inicio, se distingue entre precoz (antes de los 10 años), juvenil (entre 10 y 20 años) y tardío (después de los 21 años). La clasificación según el tipo de herencia incluye tres categorías: autosómica recesiva, autosómica dominante y recesiva ligada al cromosoma X. Finalmente, según el estadio clínico, se diferencia en cuatro niveles:

- Estadio I: agudeza visual mayor a 0.6 y campo visual mayor o igual a 15°.
- Estadio II: agudeza visual mayor a 0.3 y campo visual entre 11° y 15°.
- Estadio III: agudeza visual mayor a 0.05 y campo visual entre 10° y 5°.
- Estadio IV: agudeza visual menor o igual a 0.05 y campo visual menor a 5°.

Propuesta de estudio futuro

Lo autores proponen un estudio futuro sobre RP utilizando neutrosofía: Aplicación de la neutrosofía en la identificación de patrones genéticos y ambientales en pacientes con retinitis pigmentosa. La justificación de esta propuesta se

fundamente en que la retinitis pigmentosa RP es una enfermedad genética compleja caracterizada por una gran heterogeneidad clínica y genética. La neutrosofía, una teoría que maneja la incertidumbre y la indeterminación de la información, puede ser una herramienta valiosa para analizar datos complejos y multidimensionales en el contexto de la RP. Esta metodología podría permitir una mejor comprensión de los factores genéticos y ambientales que influyen en la progresión de la RP, facilitando así el desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas.

Este estudio podría tener como objetivos identificar y analizar patrones genéticos asociados con la RP utilizando técnicas neutrosóficas, así como evaluar la influencia de factores ambientales en la progresión de la RP mediante el uso de mapas cognitivos neutrosóficos. Además, se pudiera proponer desarrollar un modelo predictivo neutrosófico para el pronóstico de la RP en diferentes grupos de pacientes.

La metodología pudiera sustentarse en la recopilación de datos genéticos y ambientales de una cohorte de pacientes diagnosticados con RP. Se emplearían técnicas de análisis neutrosófico para gestionar la incertidumbre y la indeterminación inherentes a estos datos. Los mapas cognitivos neutrosóficos se emplearían para visualizar las relaciones entre diferentes factores y su impacto en la RP.

Existen estudios recientes que han empleado neutrosofía con éxito en diversas investigaciones en el ámbito de la salud. Por ejemplo, Prado Quilambaqui, *et al.*, 2022, en su estudio sobre el cuidado materno y conocimientos ancestrales en Ecuador, utilizaron mapas cognitivos neutrosóficos para analizar la influencia de diversos factores culturales en la salud materna. Este enfoque permitió una representación más precisa de las incertidumbres y ambigüedades presentes en

los datos cualitativos. Otro ejemplo es el de González Chico *et al.*, 2021, quienes evaluaron la relevancia de la atención médica intercultural utilizando muestreo neutrosófico. La aplicación de la neutrosofía permitió una evaluación más inclusiva y detallada de las percepciones y necesidades de diferentes grupos culturales en contextos de atención médica. Además, Álvarez Gómez *et al.*, 2021, emplearon la neutrosociología para analizar la contratación pública en Ecuador durante la emergencia sanitaria. Su estudio mostró cómo la neutrosofía puede ser utilizada para desentrañar la complejidad y la indeterminación en los procesos de toma de decisiones en salud pública.

El uso de la neutrosofía en el estudio de la retinitis pigmentosa puede ofrecer nuevas perspectivas y herramientas para manejar la complejidad y la incertidumbre de los datos genéticos y ambientales. La implementación de esta metodología puede contribuir significativamente al avance del conocimiento sobre la RP y a la mejora de las intervenciones terapéuticas.

Conclusiones

La RP es una de las principales causas de ceguera en el mundo, sin embargo, esta no tiene tratamiento. En la actualidad se están desarrollando diversos tratamientos experimentales que podrían ser útiles en el futuro, pues por el momento cada una de ellas tiene ciertas limitaciones que deben ser resueltas y aún se encuentran en fase de estudio por lo que aún no pueden ser administradas a la población.

Las terapias génicas prometen ser viables, pero es útil mencionar que son las que tienen mayores limitaciones pues, están hechas para pacientes con alteraciones genéticas específicas que causan la RP, es decir, no pueden ser utilizadas con todos los pacientes con esta patología, si no, solo en grupos pequeños que expresen una alteración en cierto gen específico.

Otras terapias como la TES al no ser específica a alteraciones genética, se plantean como un uso general, sin embargo, se ha documentado que sus resultados han dado buenos efectos solo al iniciar el tratamiento, y a largo plazo han perdido su eficacia.

Referencias bibliográficas

1. American Academy of Ophthalmology [Internet]. 2022 [citado 20 de octubre de 2023]. What Is Retinitis Pigmentosa? Disponible en: <https://www.aao.org/eye-health/diseases/what-is-retinitis-pigmentosa>
2. Pacheco AIP, Mora AD. Presentación infrecuente de retinitis pigmentaria en tiempos de pandemia. *Acta Médica* [Internet]. 18 de abril de 2023 [citado 13 de mayo de 2023];24(1). Disponible en: <https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/353>
3. Ducloyer JB, Meur GL, Cronin T, Adjali O, Weber M. La thérapie génique des rétinites pigmentaires héréditaires. *médecine/sciences*. 1 de junio de 2020;36(6-7):607-15.
4. Liu W, Liu S, Li P, Yao K. Retinitis Pigmentosa: Progress in Molecular Pathology and Biotherapeutical Strategies. *Int J Mol Sci*. enero de 2022;23(9):4883.
5. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, den Hollander AI, Collin RWJ, Klaver CCW, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res*. 1 de septiembre de 2018;66:157-86.
6. Loukovitis E, Anastasia S, Tranos P, Balidis M, Asteriadis S, Thanos V, et al. A review of recent developments in retinitis pigmentosa genetics, its clinical features, and natural course. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2020;9(4):231-54.

7. Schwartz SG, Wang X, Chavis P, Kuriyan AE, Abariga SA. Vitamin A and fish oils for preventing the progression of retinitis pigmentosa. *Cochrane Database Syst Rev*. 23 de junio de 2020;2020(6):CD008428.
8. Cross N, van Steen C, Zegaoui Y, Satherley A, Angelillo L. Retinitis Pigmentosa: Burden of Disease and Current Unmet Needs. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 20 de junio de 2022;16:1993-2010.
9. García Dávila KJ, Vélez Muskus VJ, Narváez Rumié OM, Trujillo Güiza ML. Hallazgos clínicos en retinosis pigmentaria por examen visual, campimetría y retinografía en Colombia. *Cienc Tecnol Para Salud Vis Ocul*. 31 de diciembre de 2020;18(2):55-64.
10. O'Neal TB, Luther EE. *Retinitis Pigmentosa*. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 29 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519518/>
11. Garip G, Kamal A. Systematic review and meta-synthesis of coping with retinitis pigmentosa: implications for improving quality of life. *BMC Ophthalmol*. 13 de agosto de 2019;19(1):181.
12. Kang C, Scott LJ. Voretigene Neparovec: A Review in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy. *Mol Diagn Ther*. agosto de 2020;24(4):487-95.
13. Simunovic MP, Shen W, Lin JY, Protti DA, Lisowski L, Gillies MC. Optogenetic approaches to vision restoration. *Exp Eye Res*. 1 de enero de 2019;178:15-26.
14. Cai B, Sun S, Li Z, Zhang X, Ke Y, Yang J, et al. Application of CRISPR/Cas9 technologies combined with iPSCs in the study and treatment of retinal degenerative diseases. *Hum Genet*. 1 de septiembre de 2018;137(9):679-88.

15. Artero Castro A, Lukovic D, Jendelova P, Erceg S. Concise Review: Human Induced Pluripotent Stem Cell Models of Retinitis Pigmentosa. *Stem Cells*. 1 de abril de 2018;36(4):474-81.
16. Endogena Therapeutics, Inc. Open-label, Multiple Dose, Dose Escalation Study to Evaluate the Safety/Tolerability and Efficacy of EA-2353 in Subjects With Retinitis Pigmentosa [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 abr [citado 31 de diciembre de 2022]. Report No.: NCT05392751. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05392751>
17. Xue K, MacLaren RE. Antisense oligonucleotide therapeutics in clinical trials for the treatment of inherited retinal diseases. *Expert Opin Investig Drugs*. 2 de octubre de 2020;29(10):1163-70.
18. Lozano B. LL, Cervantes A. LA. Desarrollo de tratamientos experimentales para pacientes con retinosis pigmentaria. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 1 de noviembre de 2023;98(11):646-55.
19. Kang S, Lorach H, Bhuckory MB, Quan Y, Dalal R, Palanker D. Retinal Laser Therapy Preserves Photoreceptors in a Rodent Model of MERTK-Related Retinitis Pigmentosa. *Transl Vis Sci Technol*. 7 de agosto de 2019;8(4):19.
20. Kahraman NS, Oner A. Effect of Transcorneal Electrical Stimulation on Patients with Retinitis Pigmentosa. *J Ocul Pharmacol Ther* [Internet]. 5 de octubre de 2020 [citado 31 de octubre de 2023]; Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jop.2020.0017>
21. Demir MN, Acar U, Sobaci G, Göksülük D. Outcomes of transcorneal electrical stimulation treatment in the early stages of retinitis pigmentosa. *Turk J Med Sci*. 2022;52(3):741-6.

22. Bittner AK, Seger K. Longevity of visual improvements following transcorneal electrical stimulation and efficacy of retreatment in three individuals with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1 de febrero de 2018;256(2):299-306.
23. Arslan U, Özmert E. Management of Retinitis Pigmentosa via Platelet-Rich Plasma or Combination with Electromagnetic Stimulation: Retrospective Analysis of 1-Year Results. *Adv Ther*. 1 de mayo de 2020;37(5):2390-412.
24. Prado Quilambaqui J, Reyes Salgado L, Valencia Herrera A, Rodríguez Reyes E. Estudio del cuidado materno y conocimientos ancestrales en el Ecuador con ayuda de mapas cognitivos neutrosóficos. *Revista Investigación Operacional*. 2022;43(3):340-348. Disponible en: <https://rev-inv-ope.pantheonsorbonne.fr/sites/default/files/inline-files/43322-06.pdf>
25. González Chico MG, Hernández Bandera N, Herrera Lazo S, Laica Sailema N. Assessment of the Relevance of Intercultural Medical Care. Neutrosophic sampling. *Neutrosophic Sets and Systems*. 2021;44(1). Disponible en: https://digitalrepository.unm.edu/nss_journal/vol44/iss1/46
26. Álvarez Gómez ME, Méndez Cabrita M, Coka Flores DF, Rodríguez Reyes CG. Neutrosociology for Analyzing Public Procurement in Ecuador around the Health Emergency. *Neutrosophic Sets and Systems*. 2021;44(1). Disponible en: https://digitalrepository.unm.edu/nss_journal/vol44/iss1/37
27. Pawelczyk CA, Fernández DMM. Gestión educativa y satisfacción académica en alumnos de escuela de infantería del ejército peruano. Rusia [Internet]. 2020 [consultado el 19 de julio del 2024];12(S (1)):373–9. Disponible en: <https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/1801>