

1-1-2016

## Enfermedad de stargardt : una revisión general

Irma Yisela Agudelo Barbosa  
*Universidad de La Salle*

Erika Juliana Vaca Fajardo  
*Universidad de La Salle*

Follow this and additional works at: <https://ciencia.lasalle.edu.co/optometria>

---

### Citación recomendada

Agudelo Barbosa, I. Y., & Vaca Fajardo, E. J. (2016). Enfermedad de stargardt : una revisión general. Retrieved from <https://ciencia.lasalle.edu.co/optometria/267>

This Trabajo de grado - Pregrado is brought to you for free and open access by the Facultad de Ciencias de la Salud at Ciencia Unisalle. It has been accepted for inclusion in Optometría by an authorized administrator of Ciencia Unisalle. For more information, please contact [ciencia@lasalle.edu.co](mailto:ciencia@lasalle.edu.co).

# ENFERMEDAD DE STARGARDT: UNA REVISION GENERAL

IRMA YISELA AGUDELO BARBOSA

ERIKA JULIANA VACA FAJARDO

UNIVERSIDA DE LA SALLE  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMA DE OPTOMETRIA  
BOGOTÁ D.C., 2016

# ENFERMEDAD DE STARGARDT: UNA REVISION GENERAL

Irma Yisela Agudelo Barbosa 50121018

Erika Juliana Vaca Fajardo 50121013

Monografía de grado Presentada como requisito para optar al título de  
Optómetra

Dirigida por:

Doctor Marcelo Carrizosa

Magister en Ciencias de la Visión

UNIVERSIDAD DE LA SALLE  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMA DE OPTOMETRIA  
BOGOTÁ, 2016

Nota de aceptación

---

---

---

---

---

Firma del Presidente del Jurado

---

Firma de Jurado

---

Firma del Jurado

Bogotá DC. (30 de noviembre del 2016)

*Esta monografía de grado la queremos dedicar de manera especial al Salvador de nuestra alma y nuestro mejor amigo, Jesucristo. Así mismo, la dedicamos a Dios Padre y al Espíritu de Dios por su gran amor y sabiduría en nuestras vidas. A nuestra preciosa familia, nuestros padres, por sus consejos y aportes, constante oración y amor en nuestras vidas; a nuestros hermanos, por su apoyo. A nuestro querido y excelente director de monografía, Marcelo Carrizosa, por su compromiso con este trabajo de grado y sus admirables aportes. A nuestra querida Universidad de la Salle por las valiosas oportunidades que nos ha dado y por la formación ética y profesional recibida.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Esta monografía de grado, más que un requisito académico, es la culminación de un proceso en el que podemos crecer espiritual e intelectualmente.

Son muchas las personas a las que les debemos un sincero agradecimiento por su apoyo y aportes durante la presente monografía de grado. Antes que nada, queremos agradecerle a Dios por darnos las fuerzas, la sabiduría y su preciosa gracia y misericordia para realizar este trabajo de grado.

Asimismo, queremos agradecer a nuestras familias de manera especial por su apoyo, y aportes. Igualmente, queremos agradecer sinceramente a nuestro director de monografía, doctor Marcelo Carrizosa, por su entrega y valiosa dirección durante el proceso de elaboración de la monografía.

De manera especial, debemos expresar nuestra gratitud a la doctora Ingrid Jiménez y la doctora Johanna Sareth Acuña Gómez, por la colaboración y apoyo que nos brindó en clase para realizar el debido proceso y realización de la monografía para llegar donde estamos.

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN .....	11
1. ENFERMEDAD DE STARGARDT .....	14
1.1.1 Definición .....	14
1.2.1 Semiología clínica.....	15
1.3.1 Población afectada .....	16
1.4.1 Etiología .....	17
1.4.1.1 Genético .....	17
1.4.2.1 Fisiológico .....	18
1.4.3.1 Morfológico .....	18
2. DIAGNÓSTICO.....	20
2.1.1 Diagnóstico clínico .....	20

2.1.1.1 Agudeza visual.....	21
2.1.2.1 Oftalmoscopia indirecta .....	21
2.1.3.1 Campos visuales.....	22
2.1.4.1 Visión al color.....	22
2.1.5.1 Adaptación a la oscuridad.....	22
2.2.1 Diagnóstico genético .....	22
2.3.1 Exámenes complementarios.....	25
2.3.1.1 Angiografía fluoresceínica .....	25
2.3.2.1 Tomografía de coherencia óptica .....	27
2.3.3.1 Autofluorescencia .....	28
2.3.4.1 Electrorretinografía .....	30
2.3.4.1 Electrooculograma .....	31

2.4.1 Diagnósticos diferenciales .....	32
2.4.1.1 Distrofia de conos .....	32
2.4.2.1 Retinosis pigmentaria .....	33
2.4.3.1 Enfermedad de Best .....	35
2.4.4.1 Neuropatía óptica de Leber .....	36
2.4.5.1 Fundus Albipunctatus.....	37
3. TRATAMIENTO .....	39
3.1.1 Optométrico .....	39
3.1.1.1 Ayudas ópticas .....	39
3.1.2.1 Ayudas electrónicas .....	41
3.1.3.1 Ayudas no ópticas.....	42
3.1.4.1 Grupos de apoyo .....	43

3.2.1 Genético .....	43
3.2.1.1 Terapia génica .....	43
3.2.2.1 Células madre .....	46
3.3.1 Oftalmológico .....	48
3.3.1.1 Fenretinida .....	48
3.3.2.1 Isotretinoína .....	48
3.3.3.1 Lente IOL VIP .....	49
3.3.4.1 Microestimulaciones eléctricas .....	50
Conclusiones .....	50
Bibliografía .....	51

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Enfermedad de Stargardt .....	15
Figura 2. Diagnóstico clínico de polo posterior .....	21
Figura 3. Angiografía hipo e hiperfluorescente .....	26
Figura 4. Angiografía capilar de la retina .....	26
Figura 5. Angiografía atrofia coroidea central .....	26
Figura 6. Análisis de la capa de fibras nerviosas OCT .....	27
Figura 7. OCT .....	28
Figura 8. Autofluorescencia .....	29
Figura 9. Electrorretinografía .....	30
Figura 10. Electrooculograma .....	31
Figura 11. Distrofia de Conos .....	32
Figura 12. Retinosis Pigmentosa .....	34
Figura 13. Pérdida del Epitelio Pigmentario .....	34
Figura 14. Enfermedad de Best .....	36
Figura 15. Neuropatía óptica de Leber .....	37
Figura 16. Fundus Albipunctatus .....	38

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Stargardt (SGTD1) es la forma más común de distrofia macular de inicio juvenil, con una incidencia estimada de 1 en 10.000. La forma más común es autosómica recesiva y está causada por mutaciones en el fotorreceptor específicamente del gen ABCA4; responsable de la codificación de un transportador de casete de unión a ATP. La enfermedad se presenta en la infancia en aproximadamente el 40% de los pacientes con síntomas que incluyen la pérdida de la visión central, deterioro de la discriminación de los colores, escotoma paracentral, y la lenta adaptación a la oscuridad<sup>52</sup>.

Dentro de los hallazgos de fondo de ojo incluyen característicamente depósitos pisciformes amarillo-blanco, son causadas por la acumulación excesiva de lipofuscina en el epitelio pigmentario de la retina que puede estar presente antes de los síntomas clínicos. El diagnóstico se basa principalmente en la identificación de estas manchas y la observación de una coroides oscura en la angiografía con fluoresceína<sup>52</sup>.

La condición resulta de mutaciones en el casete de unión a ATP, subfamilia A, gen miembro 4 (ABCA4), que codifica una flipasa transmembrana localizada en los segmentos externos de los fotorreceptores. La flipasa transporta la base de Schiff fosfatidil-etanolamina-retinaldehído entre el citosol y las superficies de disco citoplasmáticas. Las mutaciones en ABCA4 también dan lugar a retinitis pigmentosa y la distrofia de conos y bastones y se han relacionado con la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE)<sup>2, 13, 22, 55</sup>. Para realizar un adecuado diagnóstico se deben realizar exámenes complementarios, tales como angiografía fluoresceínica, tomografía de coherencia óptica y autofluorescencia.

Los pacientes con la enfermedad de Stargardt por sus condiciones de visión son considerados de baja visión, según la OMS “Es la que tiene una deficiencia en el funcionamiento visual y aun después del tratamiento y/o corrección tiene una agudeza visual desde 20/60 hasta la percepción de luz o campo visual menor de 10 grados desde el punto de fijación, pero que usa o que es potencialmente capaz de usar la visión para la planificación o ejecución de una tarea”<sup>21</sup>; por lo tanto requieren ayudas ópticas y no ópticas.

El diagnóstico diferencial se debe tener en cuenta con patologías como retinosis pigmentaria, enfermedad de Best, distrofia de conos y bastones y la neuropatía óptica de Leber.

El objetivo de esta monografía se enfocó en dar a conocer las generalidades de la enfermedad de Stargardt, diagnóstico y conducta, presentando las diferentes alternativas de tratamiento a través de búsqueda y recolección de información pertinente de acuerdo a la enfermedad de Stargardt.

En base a los estudios positivos obtenidos con animales, se iniciaron los ensayos clínicos de la enfermedad de Stargardt utilizando StarGen, un fármaco basado en lentivirus EIAV portadores del gen ABCA4. Dirigidos actualmente por el Dr. Richard Weleber, estos ensayos clínicos en fase I/II (referencia NCT01367444) comenzaron a mediados de 2011 en Portland, Oregón (USA), y posteriormente se abrió un segundo centro de ensayo clínico dirigido por el Dr. José-Alain Sahel en París. Se reclutarán hasta 46 pacientes con STGD1 y se evaluarán durante 1 año, tras administrarles mediante inyección subretinal tres dosis distintas, la seguridad, tolerabilidad y determinados aspectos de su actividad biológica. La compañía

Sanofi pretende finalizar el estudio en 2017. Hasta la fecha no ha habido resultados del estudio publicados en artículos o en la web ClinicalTrials.gov. Sin embargo, apareció una nota de prensa de Oxford Biomedica (compañía que inició el estudio) en 2012 en la que se informó de resultados positivos por el Comité responsable de supervisar el estudio. Destacaron que se habían tratado 8 pacientes con la dosis más baja sin efectos adversos graves, y que el Comité apoyaba que se prosiguiera al siguiente nivel de dosis. Es de destacar aquí también que, además de la prueba del StarGen, también se inició otro ensayo clínico distinto para la STGD1 en 2011, llevado a cabo por la compañía Ocata Therapeutics (antes Advanced Cell Technology; ACT) con sede en Marlborough, Massachusetts (USA). Se trata de un estudio en fase I/II (referencia NCT01345006) de terapia celular (no génica) llevado a cabo por un equipo de investigación dirigido por el Dr. Robert Lanza, en el cual se utilizan células del EPR diferenciadas in vitro a partir de células madre embrionarias humanas y trasplantadas subretinalmente a tres dosis distintas. De 8 pacientes con STGD1 avanzada operados hasta la fecha, han experimentado una mejora significativa en su agudeza visual 3 de ellos, con el consiguiente incremento en su calidad de vida<sup>64</sup>.

## 1. ENFERMEDAD DE STARGARDT

En este capítulo se profundizará acerca del concepto de enfermedad de Stargardt. En una primera parte se tratará desde la parte clínica, en donde se dará el concepto general de la enfermedad.

A su vez, se mostrará la semiología clínica y población afectada que se ha tenido en la historia con esta enfermedad.

Por otra parte, para esta monografía es fundamental profundizar en la etiología, ya que hace contribución a la enfermedad y saber las causas que lo pueden efectuar como lo son las causas genéticas, fisiológicas y morfológicas.

1.1.1 Definición. La enfermedad de Stargardt es una enfermedad ocular genética hereditaria en la que los pacientes desarrollan distrofia macular bilateral que conduce a la pérdida progresiva de la visión en la primera infancia<sup>5</sup> (Figura 1). Esta patología se caracteriza por una reducción severa de la visión central, a menudo ocurre antes de la edad de 20 años. En la etapa terminal de la enfermedad, la agudeza visual a distancia se estabiliza en aproximadamente 20/200. La visión de cerca es aún más marcadamente reducida<sup>35</sup>, por lo cual se clasifican en pacientes de baja visión y según la OMS una persona con baja visión “Es la que tiene una deficiencia en el funcionamiento visual y aun después del tratamiento y/o corrección tiene una agudeza visual desde 20/60 hasta la percepción de luz o campo visual menor de 10 grados desde el punto de fijación, pero que usa o que

es potencialmente capaz de usar la visión para la planificación o ejecución de una tarea”<sup>21</sup>.



Figura 1. Enfermedad de Stargardt. Alteraciones maculares. Tomada de: <http://www.institutmacula.com/patologia/enfermedad-de-stargardt/>

1.2.1 Semiología clínica. La condición resulta de mutaciones en el casete de unión a ATP, subfamilia A, gen miembro 4 (ABCA4), que codifica una flipasa transmembrana localizada en los segmentos externos de los fotorreceptores. La flipasa transporta la base de Schiff fosfatidil-etanolamina-retinaldehído entre el citosol y las superficies de disco citoplasmáticas. Las mutaciones en ABCA4 también dan lugar a retinitis pigmentosa y la distrofia de conos y bastones y se han relacionado con la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE)<sup>2, 13, 22, 55</sup>.

➤ Signos

- Fluorescencia coroidea
- Hiperfluorescencia puntiforme foveal
- FF con flecos en la región extramacular
- Atrofia geográfica macular o focal macular
- Acúmulos de material hiperreflectivo a nivel del EPR y los fotorreceptores
- Atrofia anular del epitelio pigmentario retiniano macular
- Coroides adelgazada
- Capa de Sattler casi inexistente
- Grosor macular disminuido<sup>58</sup>.
- Degeneración de la neurorretina.
- En el curso temprano de la enfermedad la retina puede mostrar una pérdida del reflejo de la luz foveolar y atrófia mínima del epitelio pigmentario de la retina<sup>37</sup>.

➤ Síntomas

- Déficit bilateral de AV progresiva<sup>58</sup>.
- Pacientes entre 6 y 20 años
- Pérdida de la visión central<sup>6</sup>.
- Los pacientes con formas avanzadas de la enfermedad pueden notar un escotoma central.

1.3.1 Población afectada. La enfermedad de Stargardt afecta a 1 de cada 10.000 personas en los Estados Unidos<sup>12</sup>. No obstante, es importante tener en cuenta que el fenotipo clínico observado en los pacientes con Stargardt también se ve influida

significativamente por la edad en el momento del diagnóstico y, en consecuencia, la progresión de la enfermedad<sup>1, 15</sup>.

1.4.1 Etiología. Como origen de la enfermedad de Stargardt puede ser causado por: efectos genéticos, fisiológicos y morfológicos.

1.4.1.1 Genético. En cuanto a su alta incidencia génica hacia esta enfermedad se pueden ver afectados los defectos mitocondriales ya que como son de origen hereditario pueden remitirse a alteraciones del ADN mitocondrial (ADNmt, de herencia exclusivamente materna), a mutaciones de genes nucleares que codifican proteínas de localización mitocondrial. Mientras que las 13 proteínas codificadas por el ADNmt forman parte constitutiva de la cadena respiratoria y significan únicamente el 0,1%, en el conjunto del proteoma mitocondrial, las proteínas mitocondriales de codificación nuclear y que están asociadas a defectos oculares no forman parte activa de la cadena y su función tan solo comienza a ser sagaz. En respuesta a los defectos del ADN<sup>34</sup>

También, son bien conocidas las manifestaciones de retinitis pigmentosa, debida a mutaciones puntuales (como en el caso de síndrome de neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa), así como la oftalmoplejia externa progresiva, debida a deleciones esporádicas del genoma, y que también pueden aparecer como repercusión de mutaciones en genes nucleares como POLG y OPA1<sup>34</sup>.

1.4.2.1 Fisiológico. La acumulación de lipofuscina en el EPR es un denominador común en las retinopatías asociadas con mutaciones en el gen ABCA. También conocido como "el desgaste y desgarro de pigmento", la lipofuscina se acumula como un subproducto de daño acumulado durante el envejecimiento. El EPR sirve como barrera hemato-retiniana externa. El material autofluorescente de alta densidad de electrones - amarillo-marrón, también se encuentra en las células del hígado, riñón, músculo del corazón, las glándulas suprarrenales, los nervios, y el ganglio y se considera una de las características morfológicas más consistentes del envejecimiento con una tasa de acumulación inversamente relacionada a la longevidad<sup>8, 31</sup>. La capa de células es responsable de la absorción de retinol desde el sistema circulatorio, la conversión de retinol a 11- cis retinal, y transporte de 11- cis retinal a los fotorreceptores para el reconocimiento de fotones en un proceso llamado el ciclo de la vitamina A; reciclaje de los segmentos externos de los fotorreceptores; y transporte de iones, glucosa, metabolitos, y el líquido para mantener el medio de la retina neural<sup>13</sup>.

1.4.3.1 Morfológico. ABCA4 pertenece a una familia de transportadores ABC (proteínas transmembrana dependientes de energía) que participan en transporte de substratos a través de membranas. Este gen-fotorreceptor específica se localiza en el cromosoma 1p21-22, y actualmente hay más de 800 variantes de la enfermedad asociada a la ABCA4 gen, más de la mitad de los cuales se han detectado sólo una vez<sup>41</sup>. Cuando hay un defecto en este transportador el complejo N-retinilideno-PE se acumulará en el interior del disco y pasará a las células del EPR mediante fagocitosis. La acumulación de este complejo en las células del EPR lleva a la formación de un fluoróforo de lipofuscina, el N-retinilidene-N-retiniletanolamina (A-2E) cuya acumulación es tóxica para esta

célula. Secundariamente al fallo de ésta célula se produciría la muerte de los fotorreceptores. Los niveles elevados de A2E dentro de las células del EPR pueden crear una predisposición a la muerte celular por apoptosis a través del daño foto-oxidativo o efectos tóxicos sobre los procesos celulares del EPR normal<sup>14</sup>.

Radu y colaboradores (2008) estudiaron el comportamiento de suplementos de vitamina A en ratones tipo salvaje y ABCA4, estos fueron alimentados con dietas normales de vitamina A o suplementada. Los tejidos de estos ratones se analizaron bioquímicamente para retinoides y pigmentos de lipofuscina. Se analizaron los ojos de estos ratones morfológicamente de lipofuscina en el epitelio pigmentario de la retina y la degeneración de los fotorreceptores. La función visual en estos ratones se analizó mediante electroretinografía. Los ratones que recibieron suplementos de vitamina A tenían niveles mucho más altos de ésteres en el hígado y el epitelio pigmentario de la retina. Pigmentos de lipofuscina se incrementaron de manera significativa por el análisis bioquímico y morfológico de ratones tipo salvaje, alimentados con la dieta suplementada vitamina A. La degeneración de los fotorreceptores se observó a los 11 meses de edad, en los ratones en ambas dietas. En conclusión, los suplementos de vitamina A debe evitarse en pacientes con mutaciones del gen ABCA4 u otras distrofias de retina o maculares asociadas con la acumulación de lipofuscina en el epitelio pigmentario de la retina<sup>50</sup>.

## 2. DIAGNÓSTICO

Este segundo capítulo pretende demostrar los diagnósticos clínicos, complementarios y diferenciales existentes para determinar la enfermedad de Stargardt. Asimismo, buscando brindar al lector un marco general acerca de cómo se puede tomar alternativas certeras que evidencian y clasifican la enfermedad.

El capítulo tendrá cuatro subdivisiones. En la primera subdivisión se brindará un diagnóstico general que se puede evidenciar en consulta por primera vez. En la segunda subdivisión se demostrará el diagnóstico genético que se puede realizar. La tercera subdivisión se brindará información sobre los exámenes complementarios que se deben realizar para tener una verificación de la enfermedad. Y por cuarta subdivisión se demostrarán los diagnósticos diferenciales con los cuales podemos descartar e identificar que es enfermedad de Stargardt.

Para realizar este capítulo se utilizaron fuentes de tipo académicos como libros, tesis y artículos especializados en el tema de diagnóstico de Stargardt.

2.1.1 Diagnóstico clínico. En consulta general se puede encontrar disminución de la agudeza visual tanto de lejos como de cerca (Figura 2)<sup>20</sup>.

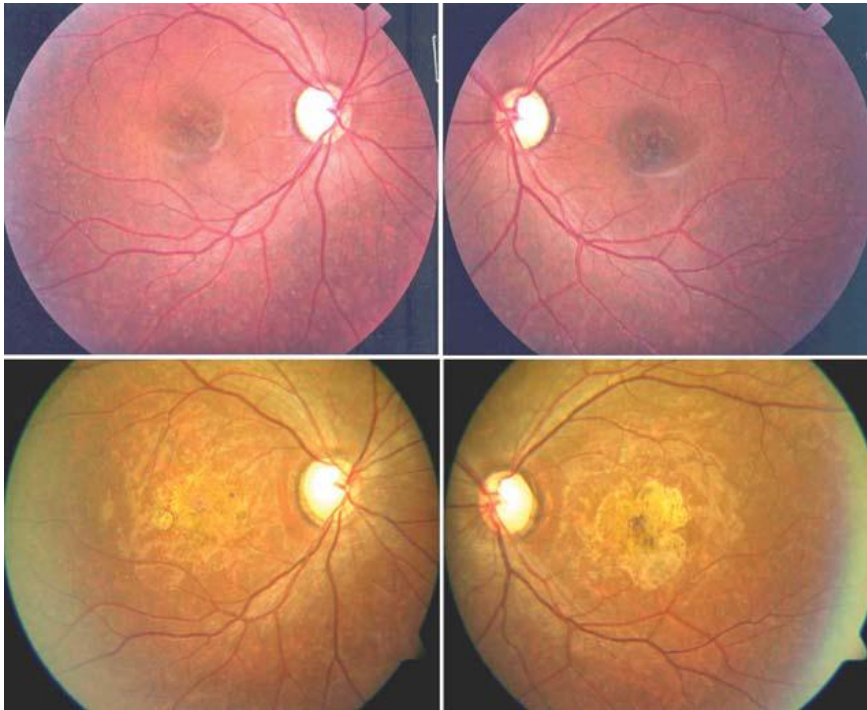


Figura 2. Diagnóstico clínico de polo posterior AO. Imágenes superiores corresponden al momento del diagnóstico; imágenes inferiores diez años después. Tomado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2008/rmo083i.pdf>

2.1.1.1 Agudeza visual. Disminuye gradualmente a 20/200, es simétrica, pero en algunos casos, pacientes pueden presentar una asimetría de la AV a pesar de que el patrón oftalmoscópico no muestre diferencias claras en ambos ojos, en los casos de que la enfermedad ya haya progresado la AV puede disminuir a cuenta dedos<sup>19</sup>.

2.1.2.1 Oftalmoscopia indirecta. En la enfermedad de Stargardt se encuentra desaparición del brillo foveolar, los cambios en el EPR se hacen visibles en forma de manchas de color gris amarillento, con frecuencia se observan manchas

amarillentas perifoveales mal definidas, que se localizan debajo de los vasos y se encuentran en el EPR. El disco óptico y los vasos generalmente permanecen normales<sup>17</sup>.

2.1.3.1 Campos visuales. Mantienen los límites periféricos normales, mientras que las áreas de la periferia media tienen una sensibilidad normal o ligeramente disminuida, al principio escotomas relativos centrales, y más tarde se encuentra escotoma central de absoluto<sup>17</sup>.

2.1.4.1 Visión al color. El paciente presenta discromatopsia leve rojo- verde. En etapas tardías puede haber una acromatopsia adquirida. Funcionalmente, la enfermedad de Stargardt puede en última instancia ser una distrofia de conos en la que el electroretinógrafo (ERG) fotópico es normal, lo que la distingue de una verdadera distrofia de conos difusa<sup>19</sup>.

2.1.5.1 Adaptación a la oscuridad. Es normal o ligeramente retrasado, nunca se han encontrado anomalías grandes<sup>49</sup>.

2.2.1 Diagnóstico genético. El gen ABCA4 es el gen causante de ceguera donde existe un mayor número de mutaciones catalogadas. En la mayoría de los casos ocasionan la aparición de la enfermedad de Stargardt variante 1 (STGD1), que es la mayoritaria, aunque también puede ocasionar fundus flavimaculatus, distrofia de conos y bastones variante 3 (CRD3), retinosis pigmentaria (RP), distrofia retiniana severa de aparición temprana o propensión a padecer degeneración macular asociada a la edad. Dicho gen codifica la proteína llamada ABCR, específica de

los fotorreceptores y que se piensa que funciona como un transportador o flipasa importante de derivados de la vitamina A (retinoides) en el ciclo visual. Los pigmentos visuales llamados opsinas de conos y bastones contienen un cromóforo denominado 11- cis- retinal, que al absorber un fotón de luz se convierte en su isómero llamado todo- trans- retinal. Este último es transportado por la proteína ABCR desde el interior (lumen) de los segmentos externos de los fotorreceptores (en los cuales se localizan las opsinas y tiene lugar la fototransducción) al citoplasma de estas neuronas. Una vez transportado, existe una enzima que lo reduce a todo- trans- retinol (vitamina A), el cual se transfiere mediante fagocitosis a las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR), que es la capa de células que recubre a los fotorreceptores y los separa de la coroides, para ser reciclado allí enzimáticamente y originar de nuevo 11- cis- retinal<sup>64</sup>.

Si la proteína ABCR no funciona o no existe debido a una mutación, entonces se produce en los fotorreceptores una acumulación de 11- cis y todo- trans- retinal, y en las células del EPR de un producto tóxico, llamado N- retinilidén- N- retiniletanolamina (A2E), en forma de gránulos fluorescentes de lipofuscina, un pigmento de color pardo amarillento insoluble. Esto tiene como resultado la atrofia del EPR como una primera consecuencia, y la muerte de los fotorreceptores como segundo. Por lo tanto, los pacientes con Stargardt muestran un retraso en su adaptación a la oscuridad, una pérdida de visión con atrofia macular severa, y un fondo de ojo con manchas amarillentas debido al acumulamiento visible de gránulos de lipofuscina en el EPR. Asimismo, es importante resaltar que el A2E es el mismo compuesto tóxico que causa DMAE seca y húmeda<sup>47</sup>.

El hecho de que una distrofia hereditaria de la retina esté causada por mutación en un gen concreto (naturaleza monogénica) no sólo comprende el patrón de herencia, dado que este sigue las leyes de Mendel (aunque con excepciones), sino que también hace abordaje de posibles tratamientos mediante estrategias de

terapia génica. El proporcionar un gen que funciona normalmente a fotorreceptores que guardan un ABCA4 mutante por medio de terapia génica, debe ser considerado como un posible tratamiento, de enfermedades asociadas a dicho gen, siendo que: como primero todas estas enfermedades son recesivas, por lo que la adición de un gen funcional podría restaurar completamente la función visual, y como segundo la degeneración de las células de la retina en las enfermedades asociadas al gen ABCA4 se produce de una forma relativamente retrasada en comparación con otras cegueras genéticas, lo que permite una ventana de tiempo razonable para la intervención terapéutica<sup>64</sup>.

Para realizar la investigación de la enfermedad de Stargardt y de ensayar posibles y nuevas terapias de esta enfermedad y relacionadas, en el año 1999 se consiguió generar ratones mutados en el gen equivalente al ABCA4 humano. En estos animales, denominados *Abca4*<sup>-/-</sup>, se ha constatado que muestran un retraso en la adaptación a la oscuridad, niveles incrementados de todo- trans- retinal en los segmentos externos, y una acumulación significativa de lipofuscina (A2E) en el EPR. El fondo de ojo de estos ratones también presenta manchas de color amarillento- blanquecino y una apariencia atrófica. Incluso aunque el ratón carece de mácula, este modelo ha sido ampliamente utilizado hasta la fecha, ya que muchos de estas características son iguales a los que presentan los pacientes con STGD1. Aunque en la actualidad no existe cura para las enfermedades derivadas de mutaciones en el gen ABCA4, los estudios llevados a cabo en ratones *ABCA4*<sup>-/-</sup> han demostrado que si se forman en la oscuridad no acumulan A2E. Esto sugiere que evitar un exceso de luz puede ser beneficioso para los pacientes con este tipo de enfermedades, como lo es el caso de STGD1. La distrofia retiniana en ratones *ABCA4*<sup>-/-</sup> también se mejoraba mediante la administración de isotretinoína, medicamento utilizado para el acné severo. Sin embargo, los beneficios a largo plazo de esta estrategia se cuestionan, porque una exposición prolongada a este compuesto resulta perjudicial para los fotorreceptores. Por tal razón se han

realizado algunos estudios y avances recientes en terapia génica para el tratamiento de enfermedades asociadas a ABCA4<sup>64</sup>.

2.3.1 Exámenes complementarios. Estos se realizan ya que son estudios que aportan una gran información al análisis médico, para confirmar o dar mayor seguridad y evidencia al diagnóstico que se está dando a la enfermedad de Stargardt.

2.3.1.1 Angiografía fluoresceínica. La angiografía con fluoresceína puede proporcionar información dinámica, sin embargo, es un procedimiento invasivo, que requiere la inyección de colorante por vía intravenosa, que puede inducir malestar, náuseas, y, ocasionalmente, anafilaxia. Además, esta técnica tarda de 15-20 minutos para realizar el procedimiento<sup>30</sup>. Para los casos de Stargardt se evidencia en estadios tempranos una zona ovoide central de hiperfluorescencia, en su mayoría rodeada de algunas manchas hiperfluorescentes (Figura 3). siendo en estos casos, muy frecuente el “silencio coroideo” debido a un aumento de filtrado del EPR. Los capilares de la retina son entonces más visibles de lo normal (Figura 4). A medida que la enfermedad progresa, aparecen más manchas, hasta que todo el polo posterior muestra un patrón parchado de hiperfluorescencia. Normalmente no hay hiperfluorescencia en el sitio de las drusas, probablemente porque los mucopolisacáridos se almacenan en las células del EPR junto a células relativamente intactas y por lo tanto bloquea la fluorescencia coroidea. Finalmente, las drusas hiperfluorescen por confluencia (atrofia generalizada del EPR), la fuga de fluoresceína no se presenta nunca y en las últimas etapas de esta enfermedad es visible la atrofia coroidea central (Figura 5).



Figura 3. Angiografía Hiperfluorescencia e hipofluorescencia. Tomado de: [http://es.slideshare.net/Marvin\\_Barahona/3-enfermedad-de-stargardt-1](http://es.slideshare.net/Marvin_Barahona/3-enfermedad-de-stargardt-1)

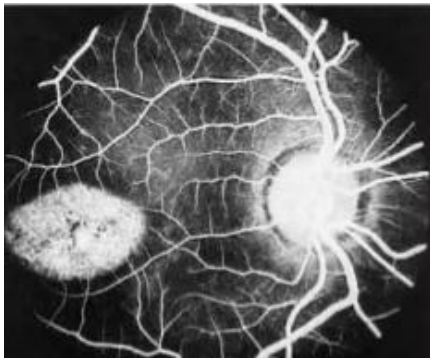


Figura 4. Angiografía. Capilares de la retina. Tomado de: [http://es.slideshare.net/Marvin\\_Barahona/3-enfermedad-de-stargardt-1](http://es.slideshare.net/Marvin_Barahona/3-enfermedad-de-stargardt-1)

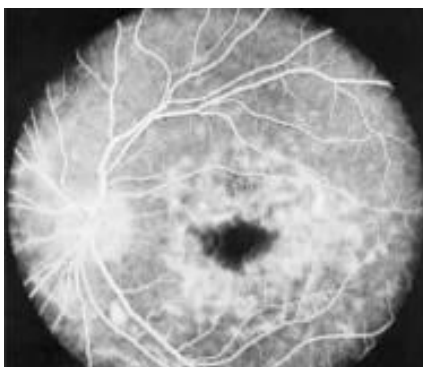


Figura 5. Angiografía. Atrofia coroidea central. Tomado de: [http://es.slideshare.net/Marvin\\_Barahona/3-enfermedad-de-stargardt-1](http://es.slideshare.net/Marvin_Barahona/3-enfermedad-de-stargardt-1)

2.3.2.1 Tomografía de coherencia óptica (OCT). Como pruebas diagnósticas para la enfermedad de Stargardt se pueden realizar a través de: la OCT puede ser útil además de evidenciar alteraciones en la morfología de la línea elipsoide que se relaciona directamente con la disminución de la agudeza visual (Figura 6)<sup>29</sup>, se observan las alteraciones en el grosor foveal y los flecos son visibles como depósitos a nivel del epitelio pigmentario de la retina altamente hiperreflectivos (Figura 7)<sup>58</sup>.

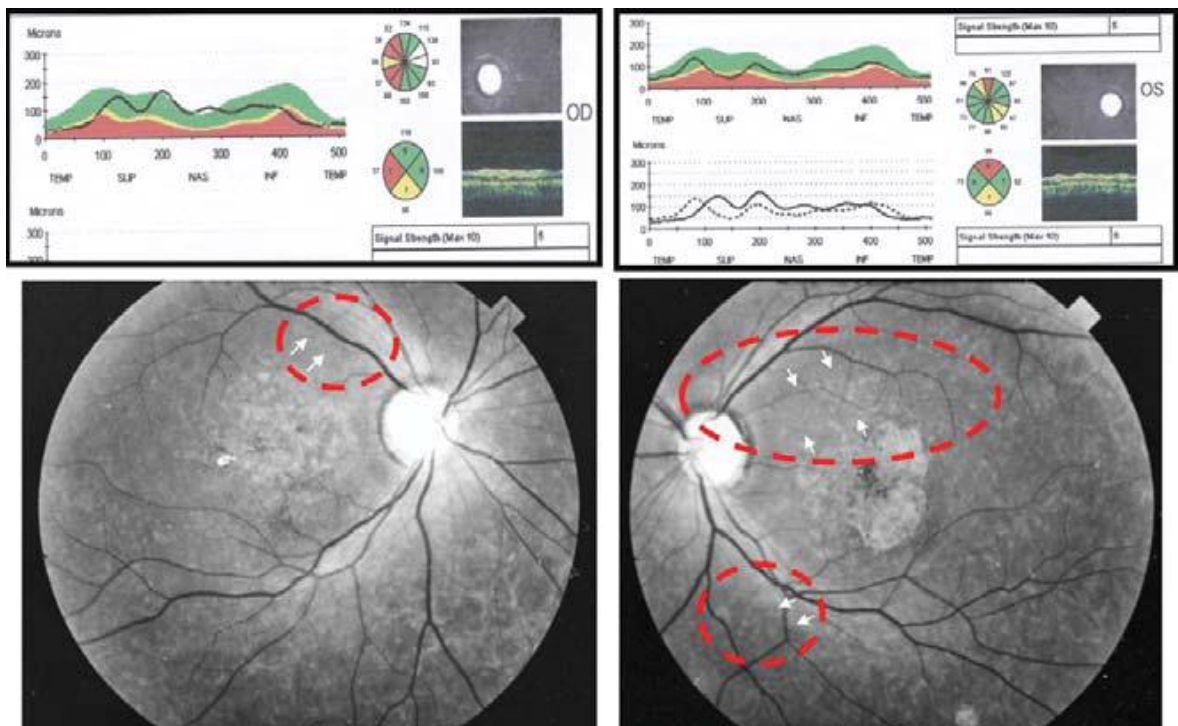


Figura 6. Análisis de la capa de fibras nerviosas por OCT AO. En las fotos libres de rojo las flechas señalan zonas con defecto de la capa de fibras nerviosas.

<http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/22970/1/M%C3%B3nica%20Fabiola%20C%C3%B3rdova%20L%C3%B3pez.pdf>

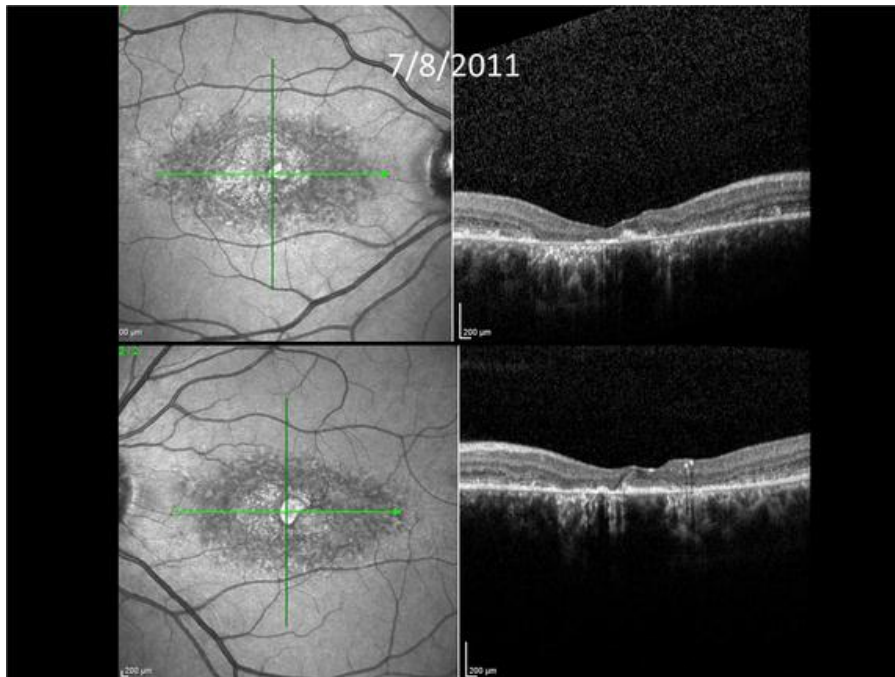


Figura 7. OCT. Se muestra en la Enfermedad de Stargardt atrofia macular. El segmento interno de unión segmento exterior, fotorreceptores, capa nuclear externa, y el epitelio pigmentario de la retina se pierden en el centro de la mácula en ambos ojos. Tomada de: <http://www.retinareference.com/diseases/54bc6d7d003e44a8/images/17bbc28168/>

2.3.3.1 Autofluorescencia. Otra prueba diagnóstica de interés en esta enfermedad, no invasiva, es la autofluorescencia retiniana, que ayuda a evaluar a los pacientes y monitorizar el seguimiento de la enfermedad, dado por fases, en la fase inicial pueden existir spots de incremento o descenso de la autofluorescencia, así como zonas de hiporreflectividad que corresponderían a zonas de atrofia avanzada<sup>58</sup>. El principal componente autofluorescente del fondo de ojo es la lipofucsina que en condiciones normales se encuentra formando parte del epitelio pigmentario de la retina (EPR); por lo tanto, cuando existen cambios en el EPR como depósitos

anómalos de lipofucsina o atrofia hay cambios en la autofluorescencia, teniendo en cuenta que hay componentes que pueden afectar la marca de la autofluorescencia, los pigmentos maculares luteína y zeaxantina al ser de color amarillo atenuando la luz y su distribuciones haciendo que en el fondo de ojo la autofluorescencia sea menor en el área macular y mínima en la fóvea. Se tiene en cuenta que cuando se observan las drusas estas hiperfluorescen en la autofluorescencia y cuando existen exudados duros hipofluorescen<sup>18</sup> (Figura 8)<sup>26</sup>.

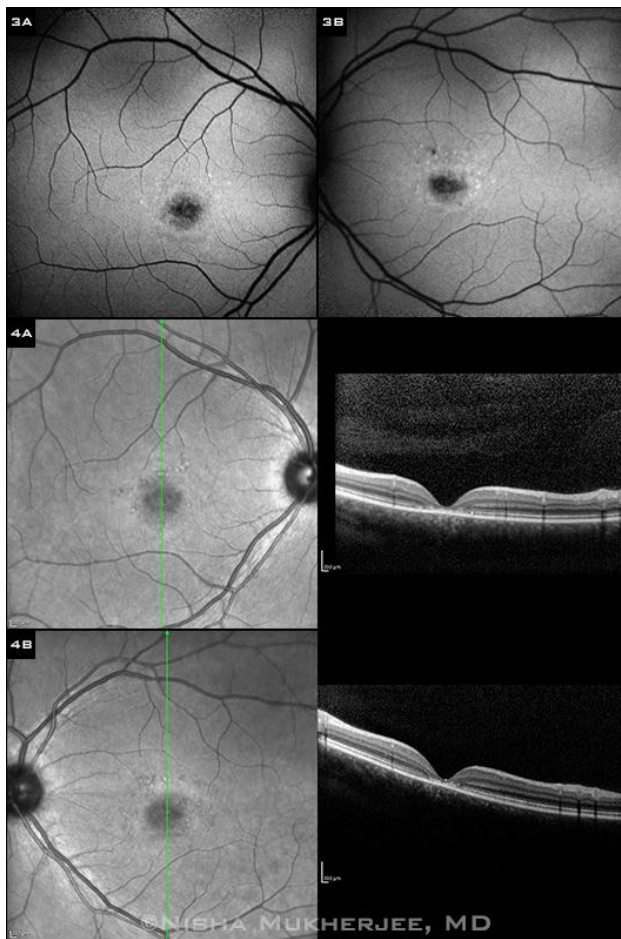


Figura 8. Autofluorescencia. Fotografía del fondo de ojo autofluorescencia muestra las áreas moteadas de hiperfluorescencia e hipofluorescencia, correspondientes a

las áreas de acumulación de lipofuscina y atrofia en el EPR, respectivamente (4A, 4B). Tomado de: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2127966>

2.3.4.1 Electrorretinografía. Generalmente, el tiempo y amplitudes del ERG fotópico y escotópico son normales, sin embargo, un ligero retraso de la onda b por lo demás normal se puede observar. En los casos de evolución más larga en los cuales hay pigmento en la periferia media, las amplitudes ERG pueden disminuir (Figura 9). Aunque no se realiza con frecuencia en pacientes con Stargardt, se realiza de campo completo estándar la electroretinografía con un resultado aparentemente normal, aunque tanto la ERG escotópica y fotópica pueden disminuir en algunos pacientes. Ocasionalmente, el ERG multifocal se puede realizar para ayudar en el diagnóstico precoz de la enfermedad de Stargardt en niños<sup>48</sup>.

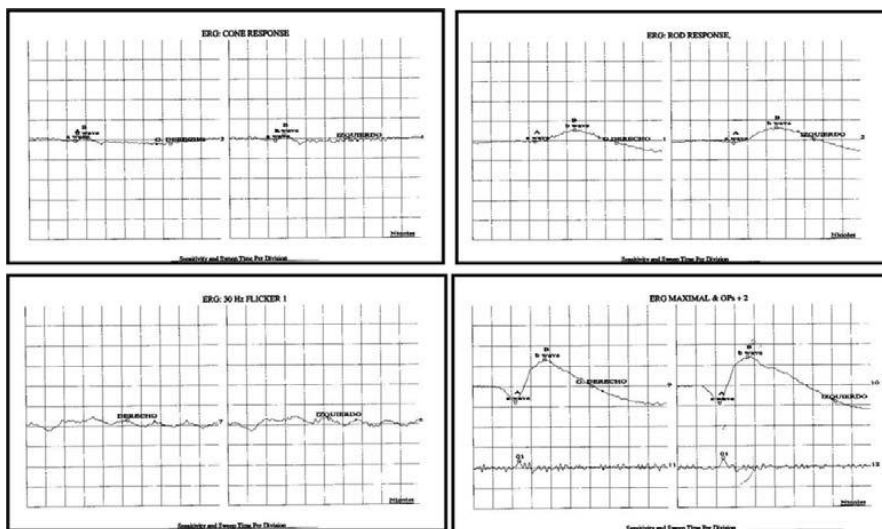


Figura 9. Electrorretinografía. Registrable con amplitud de respuesta disminuida en todas sus fases (fotópica, escotópica, mesópica y flicker). Tomado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2008/rmo083i.pdf>

2.3.5.1 Electrooculograma. Es un método que puede detectar los movimientos oculares, y se basa en el registro de la diferencia de potencial existente entre la córnea y la retina. Este es un registro del potencial en reposo ocular que depende fundamentalmente, del estado funcional del epitelio pigmentario retiniano (EPR). Este potencial de reposo varía según las condiciones de iluminación, siempre que no esté alterado el complejo formado por el segmento externo del fotorreceptor y el EPR. La medida del EOG se realiza de forma indirecta por las variaciones que presenta con el desplazamiento ocular. La aplicación clínica del EOG será el estudio de las enfermedades del epitelio pigmentario y del fotorreceptor<sup>5</sup>.

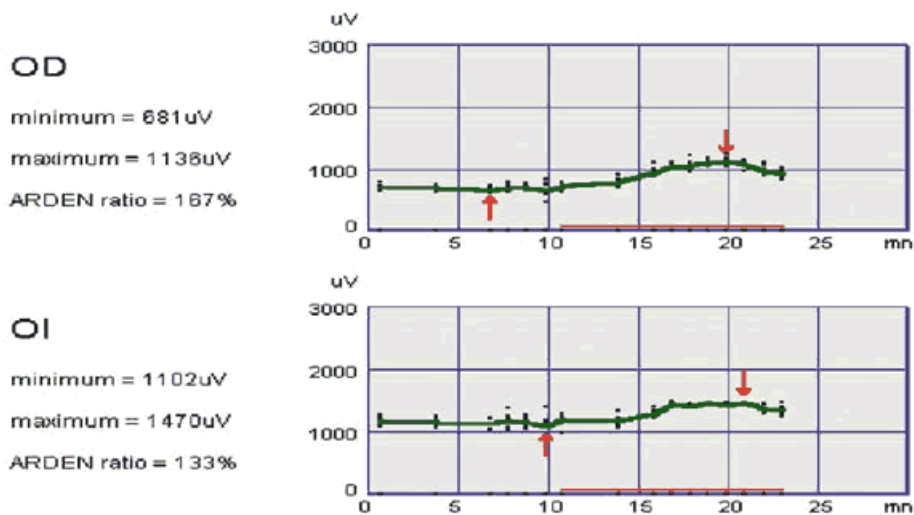


Figura 10. Electrooculograma. Registro EOG patológico por retinosis pigmentaria en enfermedad de Stargardt. Tomado de: <http://www.oftalmo.com/studium/studium2006/stud06-1/06a-02.htm>

2.4.1 Diagnósticos diferenciales. Se puede realizar el diagnóstico diferencial con las siguientes enfermedades:

2.4.1.1 Distrofia de conos. Las distrofias de conos y bastones son distrofias retínicas heredadas que pertenecen al grupo de retinopatías pigmentarias. Estas distrofias están caracterizadas por depósitos de pigmento retinal, predominantemente localizados en la región macular (Figura 10)<sup>60</sup>. Las distrofias de conos y bastones se caracterizan por una participación primaria de los conos, o a veces, por una pérdida concomitante de tanto conos como bastones que explica los síntomas predominantes: disminución de la agudeza visual, defectos de visión cromática, fotoaversión y sensibilidad reducida en el campo visual central, seguidos posteriormente de una pérdida progresiva en la visión periférica y de ceguera nocturna<sup>33</sup>.

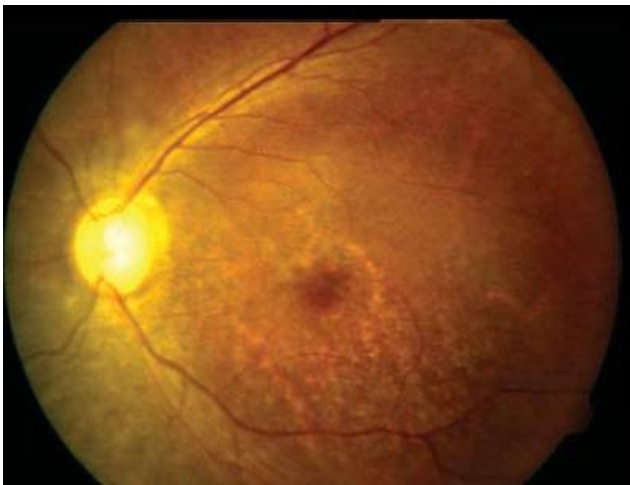


Figura 11. Distrofia de conos. Fondo de ojo izquierdo, cambios papilares, lesiones que corresponden a atrofia de EPR, de predominio en polo posterior. Tomado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2008/rmo081j.pdf>

2.4.2.1 Retinosis pigmentaria. La retinitis pigmentosa (RP) engloba un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias caracterizadas por una progresiva alteración de los fotorreceptores (conos y bastones) con atrofia del epitelio pigmentario, afectando de forma global al fondo de ojo<sup>7</sup>. La etapa de aparición es, frecuentemente, la adolescencia. Los primeros síntomas visuales que experimentan los pacientes son la ceguera nocturna y la pérdida de campo visual periférico. La visión central se mantiene preservada hasta fases avanzadas de la enfermedad<sup>25</sup>.

Los hallazgos clásicos oftalmoscópicos de la Retinosis Pigmentaria se representan en la Figura 11, 12. El disco óptico tiene un apariencia serosa y pálida la cual se cree que se debe a la atrofia del nervio óptico y a la gliosis que recubre el disco. Las drusas del disco óptico se deben al transporte axonal anormal. La anomalía pigmentaria es visible inicialmente como una capa de pigmento fino que se extiende en la retina periférica. Las espículas óseas son acumulaciones de pigmento a lo largo de los espacios intersticiales que rodean los vasos sanguíneos de la retina. La atrofia de la coriocapilar puede estar presente en la retinosis pigmentaria avanzada. La mácula se ve afectada en la enfermedad moderada o avanzada, cuando la degeneración de los fotorreceptores conduce a un adelgazamiento de la retina y pérdida de la agudeza visual. La pigmentación anormal de la retina se presenta cuando el pigmento migra de la desintegración de las células del epitelio pigmentario a la superficie en respuesta a la muerte de los fotorreceptores<sup>22</sup>.

Sin embargo, el grado de progresión y la herencia varían de unas formas a otras. Se puede heredar de forma dominante, recesiva o ligada al cromosoma X o de

forma esporádica. La misma mutación genética puede causar diferentes síntomas en distintas personas y el mismo síndrome puede ser causado por diferentes mutaciones<sup>28</sup>.



Figura 12. Palidez de cera de la papila, atenuación arteriola (flechas negras), apariencia moteada de la retina y la espícula ósea (flecha blanca). Tomada de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2012/md123f.pdf>

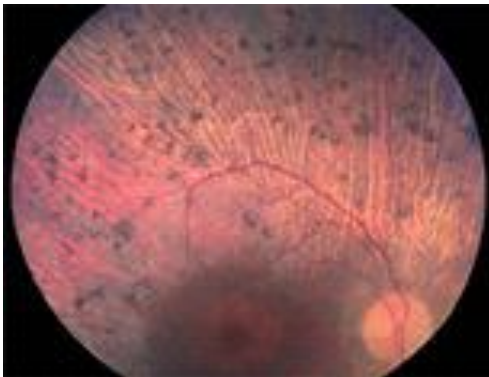


Figura 13. La pérdida del epitelio pigmentario y la coriocapilar revelan los grandes vasos coroideos. Tomada de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2012/md123f.pdf>

2.4.3.1 Enfermedad de Best. La distrofia macular viteliforme se presenta clásicamente de forma autosómica dominante por mutaciones en VMD2. Este gen codifica la proteína bestrofina, la cual funciona como un canal de cloro; el flujo anormal de dicho ion se presume como causante del acúmulo anómalo de lipofuscina, manifestándose como un depósito amarillento en el epitelio pigmentario de la retina y espacio subretiniano, provocando en la mácula una apariencia viteliforme. Esta enfermedad progresa a través de 5 estadios, con un pronóstico visual favorable, a menos que se genere hemorragia o neovascularización coroidea, en cuyo caso se ha demostrado una respuesta favorable al tratamiento con terapia fotodinámica, fotocoagulación con láser argón y a la aplicación intravítrea de triamcinolona y/o fármacos antifactor de crecimiento endotelial vascular<sup>44</sup>.

La visión es buena (alrededor de 20/40) hasta que se presentan las etapas avanzadas de la enfermedad, en donde ya hay cambios en el EPR, generalmente alrededor de los 40 años de edad, cuando decrece rápidamente la visión. Las lesiones amarillentas son altamente autofluorescentes, independientemente del estadio de la enfermedad (Figura 13)<sup>43</sup>. Todos los pacientes tienen líquido subretiniano transparente sin importar el estadio, demostrado por OCT<sup>50</sup>.

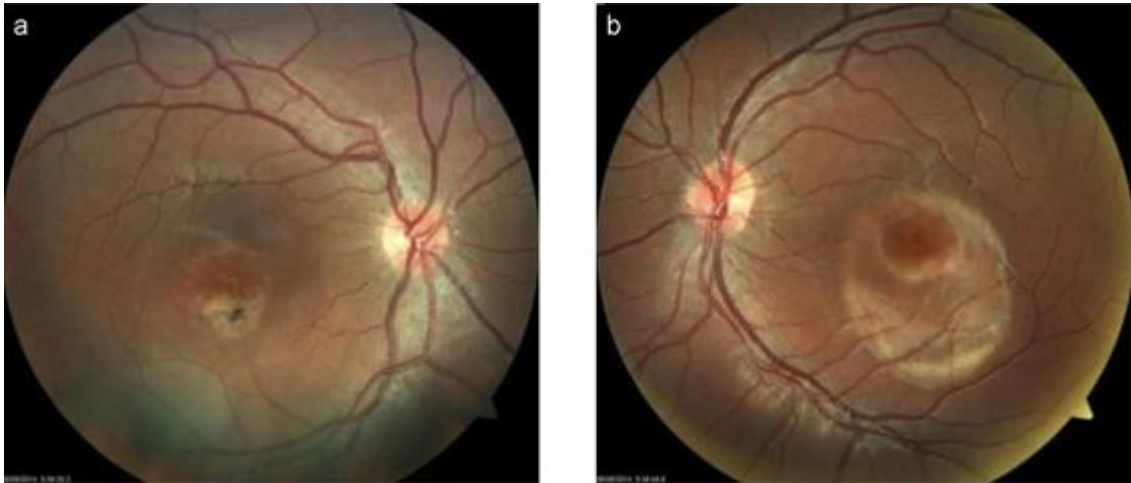


Figura 14. Enfermedad de Best. (a) OD con presencia de lesión macular amarillenta, circunscrita, de 3 áreas de disco aproximadamente, con cambios pigmentarios atróficos en el EPR y (b) OI con mácula proyectada, con lesión amarillenta, bien delimitada, de 3 áreas de disco, circundada por un halo bien delimitado, amarillento y líquido subretiniano. Tomado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187451915000980>

2.4.4.1 Neuropatía óptica de Leber. Es una enfermedad mitocondrial. Dentro de este tipo de patologías también se encuentran el síndrome de Wolf-Parkinson-White, alteraciones cardíacas, sordera inducida por aminoglucósidos y alteraciones neuroofatlmológicas. Las manifestaciones neurooftálmicas en las enfermedades mitocondriales se han observado en cuatro presentaciones clínicas principales: la neuropatía óptica bilateral, la oftalmoplejia con ptosis, la retinopatía pigmentaria y las alteraciones campimétricas retroquiasmáticas (Figura 14). La neuropatía óptica de Leber fue la primera enfermedad humana de herencia materna que se asoció a una mutación en el ADNmt. El síndrome se manifiesta por una pérdida de visión aguda, profunda, indolora e inicialmente monocular, y en semanas o meses se

afecta el otro ojo; sin embargo, en casos atípicos hay afectación únicamente unilateral<sup>51</sup>.

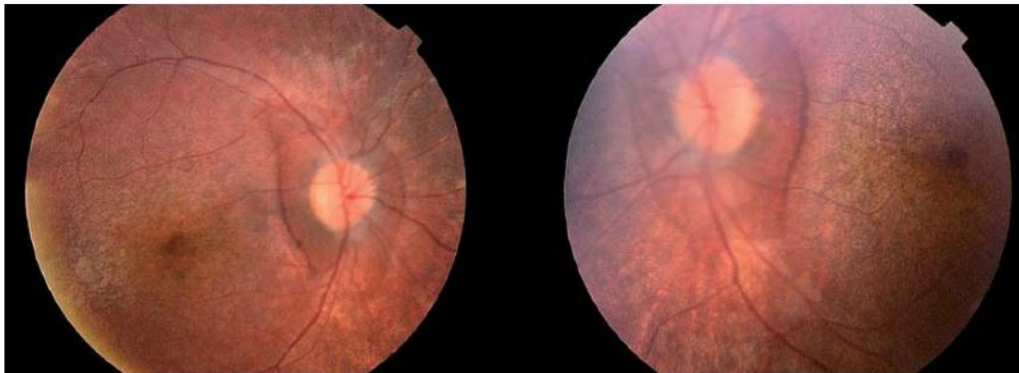


Figura 15. Neuropatía óptica de Leber. Inicialmente el fondo de ojo es normal, pero con el tiempo aparecerán punteados amarillentos y después la típica pigmentación en espículas, la atenuación de los vasos y la palidez del nervio óptico produciendo un aspecto indistinguible de cualquier otra RP. Tomada de: <https://asociaciondoce.com/amaurosis-congenita-de-leber/>

2.4.5.1 Fundus albipunctatus. El fundus albipunctatus es una forma congénita de ceguera nocturna estacionaria caracterizada por lesiones punteadas blanquecinas en la retina. Los datos clínicos de esta patología son ceguera nocturna, presencia de pequeños puntos blancos alrededor del polo posterior sin cambios pigmentarios, historia familiar y frecuencia máxima entre la primera y segunda décadas de la vida. Generalmente la agudeza visual y la visión de color son buenas, pero no son normales. La característica funcional primordial de esta patología es una disminución en la respuesta de los conos y una respuesta casi nula de los bastones, la cual, en la curva de adaptación a la oscuridad, presenta

una recuperación y mejoría en la respuesta de bastones. A diferencia de otras formas de ceguera nocturna hereditaria, en este caso existe una clara asociación entre el retorno gradual de la sensibilidad en la oscuridad y una regeneración lenta anormal del pigmento visual<sup>40</sup>.



Figura 16. Fundus Albipunctatus. Fondo del ojo a color que muestra puntos blancos en la periferia de la retina respetando el área macular. Ojo izquierdo. Tomado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2006/apm064i.pdf>

### 3. TRATAMIENTO

Este tercer capítulo busca demostrar el tratamiento de la enfermedad de Stargardt, a través de varios procedimientos clínicos; como primer tratamiento se puede desarrollar por examen optométrico dando ayudas ópticas o no ópticas a los pacientes que padecen esta enfermedad, como segundo tratamiento se puede dar por parte oftalmológica, a través de vitamina A, translocaciones maculares y cirugía de trasplante de células madre y como último tratamiento por parte genética, la cual se realiza por medio de terapia génica y células madre.

Para escribir este capítulo se utilizaron fuentes de tipo académico como lo son libros, tesis, artículos científicos y especializados en el tema del tratamiento de la enfermedad de Stargardt.

3.1.1 Tratamiento optométrico. Se pueden dar tratamientos Optométricos, que ayudan a los pacientes que presentan la Enfermedad de Stargardt para que se puedan desenvolver en sus actividades diarias.

3.1.1.1 Ayudas ópticas. Una ayuda de baja visión es cualquier dispositivo que permite a una persona con baja visión para mejorar el rendimiento visual. Dispositivos de baja visión óptica común o ayudas incluyen:

- Lupas manuales. Son lentes positivas que se sujetan con la mano mediante un mango, por lo que no permiten tener las 2 manos libres para trabajar. Además, hay que mantener el objeto que se quiere ver a la distancia focal de la lente, por lo que no es una ayuda adecuada para los pacientes con problemas motores o para leer durante periodos prolongados de tiempo. Pueden incorporar iluminación o no. El campo visual es menor en comparación con los microscopios, aunque se puede maximizar acercando el ojo a la lente. Son ayudas económicas y portátiles, muy útiles para lecturas puntuales fuera de casa<sup>39</sup>.
- Lupas con soporte. Igual que las lupas manuales, pero montadas en un soporte, lo que permite al paciente tener las dos manos libres y no tener que cargar con el peso de la lupa. También pueden tener iluminación propia. La distancia al soporte suele ser menor que la focal de la lupa, por lo que los rayos salen de la lente divergiendo y se necesita acomodar o una adición para usarlas. El campo visual sin embargo también es más reducido que con el microscopio<sup>39</sup>.
- Telescopios. Para el trabajo en el que el material de lectura es distante, un telescopio se puede montar en una montura de gafas. Esto da una distancia de trabajo más largo, aunque menos se puede ver en un momento porque el campo está necesariamente restringido<sup>63</sup>. Los telescopios se usan para producir una imagen de un objeto distante que sostendrá un ángulo visual más grande. Hay dos tipos de telescopio: Galileo, compuesto por un lente objetivo positivo y un lente negativo ocular, y kepleriano, compuesto de dos lentes positivos con un prisma de inversión<sup>46</sup>.

- Microscopios. Son lentes o sistemas de lentes convergentes montadas en una gafa. Existen microscopios de hasta +80D y apartir de +10/+12D se suelen prescribir monoculares y en el mejor ojo. Son ayudas muy bien aceptadas por los pacientes ya que ofrecen un buen campo visual y son bastante estéticos. Entre sus inconvenientes esta la corta distancia de trabajo, la cual suele resultar intolerable para el paciente en un principio<sup>39</sup>.

3.1.2.1 Ayudas electrónicas. Incluyen principalmente un circuito cerrado de televisión y otros lectores que incorporan un monitor o una pantalla LCD, que proporcionan un contraste mejorado y ampliación<sup>63</sup>. Consisten en una cámara de video que transmite una imagen en directo a un monitor, de forma que se puede controlar el zoom y otras características como la cantidad de iluminación, el contraste o la inversión de polaridad. Permiten conseguir aumentos de hasta 64X, por lo que son útiles en aquellos pacientes que necesitan gran aumento y en los que las ayudas ópticas no llegan a proporcionar la suficiente reserva de agudeza<sup>39</sup>.

Se trata de un microtelescopio de precisión, del tamaño de un guisante, capaz de magnificar las imágenes (2,2-3,0X) y proyectarlas sobre un campo amplio de retina no degenerada. Se implanta en un solo ojo con la idea de proporcionar una mejor visión central en éste, mientras que el ojo no implantado se responsabilizaría de la visión periférica (lateral), que permite al sujeto moverse a su alrededor. Las fases II y III han concluido en 2006, con mejoras sustanciales de

la visión cercana o lejana constatada en la gran mayoría de los más de 200 pacientes ensayados, al cabo de 1-2 años tras la implantación<sup>17</sup>.

3.1.3.1. Ayudas no ópticas. Una ayuda no óptica es cualquier dispositivo que favorece la utilización del resto visual o que potencia el rendimiento con las ayudas ópticas y electrónicas. Las ayudas no ópticas pueden ser tan variadas como las tareas para las que se utilicen.

- Filtros. La prescripción de filtros es una de las principales ayudas que se le pueden ofrecer a un paciente con degeneración macular asociada a la edad. En principio valdrían tanto para reducir la longitud de onda corta causante del deslumbramiento, como para identificar la luz con longitud de onda específica que el paciente prefiera ver. Existen filtros de absorción selectiva con cortes desde los 450 hasta 800 nm<sup>39</sup>.
- Iluminación. El papel de la iluminación en las actividades de las personas con degeneración macular asociada a la edad y baja visión en general es de gran importancia, en especial en tareas como la lectura. Cuando se trabaja con textos escritos, usar una fuente de iluminación de forma directa sobre el texto mejora la iluminación de la página, además de aumentar el contraste texto/fondo<sup>39</sup>.
- Protección a los rayos UV: Para los pacientes con Stargardt es conveniente ponerse gafas con protección UV para protegerse de la luz solar, específicas para proteger la macula, ya que la acción de los rayos UV

puede provocar también afecciones de retina, acelerar el proceso de catarata y de Distrofias Maculares<sup>39</sup>.

3.1.4.1 Grupos de apoyo: Para los pacientes que presentan la enfermedad de Stargardt se tienen profesionales formados que ayudan y trabajan con la baja visión, son un personal con alta sensibilidad humana, suficiente interés y experiencia en el campo laboral. Por ello estos profesionales ayudan a los pacientes con deficiencia visual seleccionando, comprobando las ayudas, dispositivos y programas instructivos según la necesidad de cada paciente y que se puedan desenvolver en su medio común.

3.2.1 Genético. Actualmente existen dos enfoques principales para el suministro de material genético al ojo: uno basado en vectores virales y otro que contempla otros tipos de vehículos para la transferencia de genes a la retina, lo cual las opciones de tratamientos basados en terapia génica de las enfermedades asociadas al gen ABCA4, implican el desarrollo de nuevos vectores derivados del virus adeno- asociados (AAV), lentivirus, y nanopartículas de ADN compactadas<sup>54</sup>. También se puede tratar a través de células madre.

3.2.1.1 Terapia génica. El progreso hacia la terapia de distrofias retinianas está acelerando y ensayos clínicos con el uso de nuevos fármacos, la terapia génica de aumento, y las células madre están en curso o previstas<sup>57</sup>. La terapia génica es una nueva forma de tratamiento de las enfermedades, que consiste en la

introducción en las células de material genético (genes completos y otro tipo de ácidos nucleicos) para corregir un problema biológico. La base de la terapia génica es que se puede corregir la enfermedad proporcionando a las células la información genética necesaria para que por sí mismas sinteticen la proteína adecuada, en lugar de administrarla directamente, como sucede con los fármacos convencionales<sup>54</sup>; se han realizado ensayos en ratones con tratamientos génicos para tratar de reducir la síntesis de A2E con resultados eficientes<sup>56</sup>. Esto permitiría en numerosos casos atacar la causa de la enfermedad, en lugar de limitarse a tratar sus síntomas<sup>54</sup>.

Como principal tratamiento genético se ha realizado a través de la transferencia no viral del gen ABCA4 los cuales los vectores no virales ofrecen una serie de ventajas sobre las estrategias basadas en virus, entre esto; como primero una toxicidad reducida del vector, como segundo la falta de una respuesta inmune contra el vector y la posibilidad de readministrarlo, como tercero una gran capacidad para suministrar genes largos, y cuarto y último una producción de calidad clínica no cara y relativamente simple. Sin embargo, a diferencia de los virus, el ADN “desnudo” debe superar varias barreras para funcionar dentro de la célula, tales como; uno, la degeneración extracelular de moléculas de ADN de doble cadena y la respuesta inmune, dos la degradación en el citoplasma, y tres el paso a través de la envuelta nuclear durante la división celular, lo cual no es posible en células postmitóticas, es decir, que ya no se dividen, como son los fotorreceptores. Además, la presencia de barreras físicas en el ojo, como son el humor vítreo, las membranas limitantes interna y externa de la retina, la matriz existente entre los fotorreceptores, y las altas concentraciones de glicosaminoglicanos presentes en todo el ojo, que secuestran el ADN, limitan aún más su acceso a la célula<sup>64</sup>.

Como segundo tratamiento genético se ha realizado a través de transferencia del gen ABCA4 mediada por virus adeno- asociados (AAV), por lo que hace que la transducción (o introducción de ADN en una célula llevada a cabo por virus) se ha utilizado desde hace muchas décadas como alternativa a los métodos de transferencia no viral de genes. En los últimos años se están obteniendo éxitos a la hora de introducir genes foráneos en el ojo utilizando vectores derivados de virus adeno-asociados (AAV), modificados mediante ingeniería genética. El AAV es un pequeño virus (de 25 nm), sin envuelta, que contiene un genoma de ADN monocatenario lineal de aprox. 4,7 kb de longitud (es decir, 4700 "letras" de ADN). Estos vectores son de hecho los más favorecidos actualmente para el suministro de genes terapéuticos a la retina, dado que presentan una baja inmunogenicidad y un perfil de seguridad aceptable, y permiten que dichos genes funcionen durante un tiempo largo tras una sola administración intraocular. Se han realizado ya docenas de ensayos que han demostrado la eficacia de la terapia génica mediada por AAV en animales pequeños y grandes, modelos de enfermedades de la retina con herencia recesiva y dominante. Los más conocidos son los estudios en que se han utilizado virus AAV portadores del gen RPE65 silvestre para mejorar la función visual en perros de la raza Briard, modelo de ACL. Éxitos similares se han descrito en ratones mutantes  $Rpe65^{-/-}$  y  $Lrat2^{-/-}$ , también modelos de esta enfermedad. Estos ensayos han resuelto el camino para los primeros ensayos clínicos utilizando AAV en pacientes con ACL, en los cuales se introdujo con éxito el ADNc del gen RPE65 humano, que es relativamente corto (1,6 kb), en las células del RPE. Los resultados de estos ensayos, que actualmente se hallan en fase III, son indicativos de que la visión puede mejorarse en pacientes que han sufrido un deterioro severo de la función visual, en algunos casos durante décadas, y que la terapia génica mediante administración repetida de AAV en el espacio subretinal es factible, efectiva y segura en humanos. Todo ello apoya firmemente el abordaje

de nuevas investigaciones utilizando AAV para el tratamiento de enfermedades causadas por mutaciones en el gen ABCA4<sup>64</sup>.

Como último estudio para la terapia génica se ha realizado a través de la transferencia del gen ABCA4 mediada por lentivirus el cual en paralelo al desarrollo de sistemas basados en AAV, se han dirigido esfuerzos significativos hacia la identificación de vectores derivados de lentivirus adecuados para la terapia génica de enfermedades de la retina. Estos son miembros de la familia de los retrovirus que ofrecen varias ventajas. En primer lugar, son capaces de transferir genes de forma estable y permanente al genoma de las células transducidas in vivo. En segundo, pueden transducir células postmitóticas, un requisito importante para neuronas diferenciadas a término, como son los fotorreceptores. En tercer lugar, los lentivirus poseen una capacidad de carga relativamente alta, de hasta 8 kb de ADN, lo cual es esencial en el caso del ADNc del gen ABCA4<sup>64</sup>.

3.2.2.1 Células madre. La degeneración macular asociada a la edad (DMRE), glaucoma y retinopatía diabética son las tres causas más comunes de discapacidad visual y ceguera legal en los países desarrollados<sup>9</sup>. Una cantidad común de estas enfermedades es la pérdida progresiva de las células nerviosas del ojo llamadas fotorreceptores, las interneuronas y células ganglionares de la retina (RGC) y células de apoyo esenciales, como el epitelio pigmentario de la retina (EPR). Las distrofias retinianas; como la retinitis pigmentosa (RP), la enfermedad de Stargardt, enfermedad de Best, amaurosis congénita de Leber, y así sucesivamente todos evolucionan con pérdida temprana de los fotorreceptores y la posterior pérdida de RGC<sup>45</sup>. La investigación tiene como objetivo el desarrollo

de nuevos tratamientos que utilizan estrategias neuroprotectoras y regenerativos<sup>10</sup>.

La terapia que está basada en la terapia celular ha sido probada en modelos animales para varias enfermedades, incluyendo trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Parkinson, lesión de la médula espinal y esclerosis múltiple. La sustitución de neuronas perdidas que no se sustituye fisiológicamente es fundamental para el éxito terapéutico. En el ojo, la degeneración de las células nerviosas de la retina es una característica de las enfermedades oculares generalizadas como DMRE y RP. En estos casos, la pérdida de fotorreceptores que se produce como un evento primario (como en RP) o secundaria a la pérdida de RPE (como en DMRE) conduce a la ceguera<sup>59</sup>.

Los descubrimientos recientes de que los fibroblastos pueden comportarse como células embrionarias y así facilitar la reprogramación ya que los ojos de los adultos albergan células progenitoras de la retina (RPC) también aumentan la disponibilidad potencial de las terapias celulares para el trasplante, incluyendo el trasplante autólogo, y estimulan intrínseca "auto-regeneración", que potencialmente podría superar muchos de los problemas asociados con el trasplante no autólogo en los seres humanos<sup>59</sup>. Recientemente, se ha informado de que las células derivadas de médula ósea regeneran EPR en dos modelos de lesión aguda diferentes<sup>58</sup>.

Las RPC, considerado el componente celular activo de trasplantes de retina fetal, se purificaron a partir de ratones transgénicos de proteína verde fluorescente y se trasplanta en la retina en degeneración de un modelo de ratón maduro. Las RPC

trasplantados se convierten en neuronas, incluyendo las células fotorreceptoras presuntivos que expresan la rodopsina, opsina, y recoverin. El hospedador mostró regeneración de las células de la capa externa de la retina con la integración de las células donantes que se producen en múltiples capas de la retina. La mayor concentración de la integración en la retina externa y los ratones receptores, demostraron una respuesta mejorada a la luz<sup>38, 62</sup>.

3.3.1 Oftalmológico: Se pueden prescribir tratamientos Oftalmológicos, que ayudan a los pacientes que presentan la Enfermedad de Stargardt, aunque algunos están en fase de ensayos clínicos para salir al mercado. Los cuales son:

3.3.1.1 Fenretinida (N-4-hidroxifenilretinamida o HPR) está ya en fase II de ensayos clínicos, llevados a cabo por la compañía biofarmacéutica especialista en oftalmología Sirion Therapeutics (en Florida), en pacientes con degeneración macular asociada a la edad. Si todo va bien, se ensayará también en personas con Stargardt. Ensayos preclínicos en animales han demostrado que ralentiza la pérdida de visión al detener la formación de lipofucsina en la retina. A diferencia de los isoprenoides anteriores, su mecanismo de acción es indirecto: actúa disminuyendo los niveles de retinol (vitamina A) en el suero<sup>23</sup>.

3.3.2.1 Isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico) es un derivado de la vitamina A comercializado bajo el nombre de Accutane o Roacután, que se ha utilizado para

tratar pacientes con acné severo y que, a raíz de trabajos publicados en 2003, resultó muy prometedor para el tratamiento del Stargardt. Sin embargo, las dosis efectivas en ratones 'knockout' a la hora de bloquear la acumulación de lipofucsina son demasiado elevadas (tóxicas) como para aplicarlas a personas: equivaldrían a una dosis 20 veces superior a la utilizada para tratar el acné (2-3 g diarios), por lo que nunca se ha ensayado en enfermos de Stargardt. Adicionalmente, están los efectos laterales observados en el tratamiento del acné: ceguera en oscuridad, hepatotoxicidad, efectos psiquiátricos (depresión, intentos de suicidio), defectos de nacimiento, etc<sup>23</sup>.

3.3.3.1 Lente intraocular IOL VIP: La técnica de las IOL-Vip (Intra Ocular Lens for Visually Impaired Person) se basa en la implantación de dos pequeñas lentes intraoculares que actúan a modo de telescopio magnificando la imagen y desviándola hacia una parte más sana de la retina. Es muy importante que el paciente sea consciente de cuáles son las mejoras que puede experimentar, y que no se genere expectativas que no se correspondan con los resultados. En muchos casos los pacientes pueden recuperar niveles de visión que no disfrutaban desde hacía varios años. La mejora potencial de la visión puede probarse utilizando un simulador especial. Este simulador permite demostrar el efecto de la IOL-Vip para que el paciente experimente la posible mejora antes de realizar la cirugía. Uno de los candidatos para este LIO son: Paciente con DMAE seca, DMAE húmeda, degeneración macular miópica, agujeros maculares o con enfermedades maculares como distrofias de BEST o Stargardt<sup>22</sup>.

3.3.4.1. Microestimulaciones eléctricas: esta técnica se realiza a pacientes con: con parálisis, desórdenes motores u otras patologías, integrarse al ambiente al tener un mejor control y comunicación con él. Por esta razón, una interfaz de comunicación ideal para estos pacientes debe ser capaz de llevar a la corteza señales que de manera natural son indistinguibles, lo cual se pueden generar por medio de microestiulaciones eléctricas. Los principales desarrollos e investigaciones que se han realizado en este campo buscan recuperar las funciones de visión y audición mediante prótesis que estimulan eléctricamente áreas específicas de la corteza correspondiente a la percepción de estos sentidos. De acuerdo con esto se han logrado varios avances en implantes cocleares, que ya llevan varias generaciones, algunos de ellos con la utilización de arreglos basados en polímeros de cristal líquido como material dieléctrico. De manera similar se han desarrollado prótesis de retina intraocular que cuentan con dispositivos de electrodos de platino para permitir a los pacientes discriminar la forma y el movimiento de objetos visibles con una precisión mayor al 80%<sup>40</sup>.

## CONCLUSIONES

La mayoría de las distrofias maculares presentan datos clínicos muy semejantes, sin embargo, su trayectoria y pronóstico pueden ser muy diferentes. Por esta razón es muy importante conocer las características clínicas, epidemiológicas, y las diferentes pruebas diagnósticas que nos ayudan a confirmar un diagnóstico clínico para poder dar al paciente un adecuado seguimiento genético y pronóstico de su condición.

Se concluye que el estado actual de las opciones de tratamientos basados en terapia génica de las enfermedades asociadas al gen ABCA4, las cuales implican el desarrollo de nuevos vectores derivados de virus adeno-asociados (AAV), lentivirus, y nanopartículas de ADN compactadas. Aunque este gen ha demostrado ser una mayoría de investigación difícil, los notables progresos realizados en los estudios genéticos, funcionales y traslacionales han permitido importantes avances en las aplicaciones terapéuticas de estas patologías, las cuales se espera que estén disponibles para los afectados en un futuro próximo. Resulta esperanzador, en este sentido, que ya están en marcha dos ensayos clínicos en fase I/II para tratar pacientes con la enfermedad de Stargardt.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aguiar Silva Nuno Filipe. Gene therapy for Stargardt and other ABCA4 – Related diseases: Lessons from the RPE65 – LCA Trials. School of medicine, univerisity of Coimbra. Marzo 2010; 6: (1- 77 p.). Disponible en: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/18587/1/Gene%20Therapy%20for%20Stargardt%20and%20other%20ABCA4-Related%20Diseases%20-%20Lessons%20from%20RPE65-LCA%20Trials.pdf>
2. Allikmets Rando. Further Evidence for an Association of ABCR Alleles with Age-Related Macular Degeneration. American Journal of Human Genetics. Agosto 2000; 67 (2): (487–491 p.). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929707626585>
3. Álvarez Rodrigo. Retinopatía Diabética. Boletín de la Escuela de Medicina. 2006; 31 (3): (92- 97 p.). Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/publ/boletin/20062/retinopatia.pdf>

4. AREDS (Age- Related Eye Disease Study Research Group). A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. NIH Public Acces. PubMed. Octubre 2001; 119 (10): (1417- 1436 p.). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1462955/pdf/nihms9674.pdf>
5. Bach M, Hawlina M, Hoder G et al. Standard for pattern electroretinography. Doc Ophthalmol 2000; 101: (11-18 p.). Disponible en: <http://www.ofthalmo.com/studium/studium2006/stud06-1/06a-02.htm>
6. Battu R, Verma A, Hariharan R, Krishna S, Kiran R, Jacob J, Ganapathy A, Ramprasad VL, Kumaramanickavel G, Jeyabalan N, Ghosh A: Identification of Novel Mutations in ABCA4 Gene: Clinical and Genetic Analysis of Indian Patients with Stargardt Disease. BioMed Research International. 2015; 2015 (10): (Aprox. 10 p.) Disponible en: <http://doi:10.1155/2015/940864>
7. Blanco M, Capeans C. Retinitis pigmentaria. Medicina clínica. Junio 2001; 117 (4): (135- 136 p.). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-retinitis-pigmentaria-13016730?referer=buscador>
8. Brunk Ulf T, Terman Alexei. Lipofuscin: mechanisms of age-related accumulation and influence on cell function. Free Radical Biology and Medicine. Septiembre 2002; 33 (5): (611–619 p.). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584902009590>
9. Bunce C, Wormald R. Leading causes of certification for blindness and partial sight in England & Wales. BioMed Central Public Health. Marzo 2006; 6 (58): (1- 7 p.). Disponible en: <http://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-6-58>
10. Camargo Siqueira R. Stem cell therapy for retinal diseases: update. Stem Cell Research & Therapy. 2011; 2 (50): (1- 10 p.). Disponible en: <http://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/scrt91>
11. Carrasco Genis. Medicina basada en la evidencia. Electronic evidence-based medicine (e-MBE): methodology, advantages and limitations. Revista de calidad asistencial. Marzo 2002; 17 (2): (113- 125 p.). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-calidad-asistencial-256-articulo-medicina-basada-evidencia-13031666>
12. Chamorro E., Cedrún J., & Portero I. Comparison between the preferential hyperacuity perimeter and the Amsler grid to detect age-related macular degeneration and Stargardt's disease. Journal of Optometry. Marzo 2011; 4 (1): (9- 13 p.). Disponible en: [http://doi.org/10.1016/S1888-4296\(11\)70034-6](http://doi.org/10.1016/S1888-4296(11)70034-6)
13. Charbel I, P., Barnard, A. R., Herrmann, P., Washington, I., & MacLaren, R. E: Rescue of the Stargardt phenotype in Abca4 knockout mice through

- inhibition of vitamin A dimerization. . Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. Abril 2015; 112 (27): (8415–8420 p.) Disponible en: <http://doi.org/10.1073/pnas.1506960112>
14. Chen Y, Ratnam K, Sundquist Sanna M., Lujan B, Ayyagari R, Gudiseva V. H, Roorda A, Duncan J. L. Cone Photoreceptor Abnormalities Correlate with Vision Loss in Patients with Stargardt Disease. Investigative Ophthalmology & Visual Science. Mayo 2011; 52 (6): (3281–3292 p.). Disponible en: <http://doi.org/10.1167/iovs.10-6538>
  15. Cideciyan A. V, Swider M, Aleman T. S, Tsybovsky Y, Schwartz S. B, Windsor E. A.M, Roman A. J, Sumaroka A, Steinberg J. D., Jacobson S. G, Stone E. M, and Palczewski K. ABCA4 disease progression and a proposed strategy for gene therapy. Human Molecular Genetics. Diciembre 2008; 18 (5): (931-941 p.). Disponible en: <http://doi.org/10.1093/hmg/ddn421>
  16. Clifford L, Andrew M, Turnbull J. Reversible night blindness- A reminder of the increasing importance of vitamin A deficiency in the developed world. Journal of Optometry. (Elsevier Doyma). Septiembre 2013; 6 (3): (173- 174 p.). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-journal-of-optometry-310-articulo-reversible-night-blindness-a-90208005?referer=buscador>
  17. Córdoba MF. Enfermedad de Stargardt o Degeneración Macular de Stargardt. Revista de la facultad de Ciencias Médicas Universidad de Cuenca. Diciembre 2014; 32 (3): (100- 110 p.). Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/22970/1/M%C3%B3nica%20Fabiola%20C%C3%BDrova%20L%C3%B3pez.pdf>
  18. Cuba J, Gómez- Ulla F. Autofluorescencia retiniana: aplicaciones y perspectivas. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (Elsevier Doyma). Febrero 2013; 88 (2): (50-55 p.). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0365669112002614>
  19. Cubas V, Gutierrez JC, Lopez L. Enfermedad de Stargardt con fondo flavimaculatus y degeneración de la capa de fibras nerviosas de la retina semejando glaucoma. Presentación de un caso y su progresión en diez años. Revista Mexicana de Oftalmología. Junio 2008; 82 (3): (179- 183 p.). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2008/rmo083i.pdf>
  20. Dandona Lalit and Dandona Rakhi. Revision of visual impairment definitions in the International Statistical Classification of Diseases. BioMed Central Medicine. Marzo 2006; 4 (7). Disponible en: <http://doi.org/10.1186/1741-7015-4-7>

21. Dean Michael. Approaches to identify genes for complex human diseases: Lessons from Mendelian disorders. Agosto 2003; 22 (4): (261- 274 p.). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.10259/full>
22. Delgado Pelayo Sarai. Retinosis Pigmentaria. Artículo de revisión. Revista Médica MD. Marzo 2012; 3 (3): (163- 166 p.). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2012/md123f.pdf>
23. Diaz- Llopis M., García S., Vivar- Badía A., Viñas R., Marcos Robles M. Mirada Stargardt. Baja Visión. Junio 2011; (1- 3 p.). Disponible en: <http://stargardthispanoamerica.blogspot.com.co/2011/06/lentes-iol-vip-una-tecnica.html>
24. Fernandez Judith., Salobar- Garcia Martín. Lucha contra la ceguera. Visión 2015; 46 (1): (16- 40 p.). Disponible en: <file:///C:/Users/User---/Downloads/Vision46.pdf>
25. Flores Rodríguez P, Loma Serrano E, Gili P, Carracedo G. Retinitis pigmentosa. Revisión bibliográfica, Artículo Científico. Gaceta de Optometría y Óptica Oftálmica. Mayo 2013; (481). Disponible en: <file:///C:/Users/User---/Downloads/cientifico1.pdf>
26. Fujinami K, Lois N, Mukherjee R, Vikki, McBain, Tsunoda K, et al. A Longitudinal Study of Stargardt Disease: Quantitative Assessment of Fundus Autofluorescence, Progression, and Genotype Correlations. Investigative ophthalmology and visual science. Diciembre 2013; 54 (13): (8181- 8190 p.). Disponible en: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2127966>
27. García F., Villa Moreno A., Castaño Jaramillo P. Interfaces neuronales y sistemas máquina-cerebro: fundamentos y aplicaciones. Revisión. Revista Ingeniería Biomédica. Mayo 2007; 1: (14- 22 p.). Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rinbi/v1n1/v1n1a04.pdf>
28. García Solís M, Saucedo- Castillo A, García- Franco R, Levine- Berebichez A. Conmoción retiniana: hallazgos fluorangiográficos, electrorretinográficos y tomográficos. Revista Mexicana de Oftalmología. (Elsevier). Septiembre 2010; 84 (3): (138- 147 p.). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-mexicana-oftalmologia-321-articulo-conmocion-retiniana-hallazgos-fluorangiograficos-electrorretinograficos-13184242?referer=buscador>
29. Gong J, Yu S, Gong Y, Wang F, & Sun X. The Diagnostic Accuracy of Optical Coherence Tomography Angiography for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Comparison with Fundus Fluorescein Angiography. Journal of Ophthalmology. 2016; 2016: (aprox. 8 p.). Disponible en: <http://doi.org/10.1155/2016/7521478>

30. Gray DA, Woulfe J. Lipofuscin and aging: a matter of toxic waste. PubMed. Febrero 2005; 1. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15689603>
31. Gutierrez- Montero O, Reche- Sainz J.A, Rivera- Zori M. Epitelitis pigmentaria retiniana aguda. Diagnóstico mediante tomografía de coherencia óptica. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (Elsevier Doyma). Febrero 2014; 89 (2): (58- 61 p.). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-archivos-sociedad-espanola-oftalmologia-296-linkresolver-epitelitis-pigmentaria-retiniana-aguda-diagnostico-90275592>
32. Gyawali R, Paudel N, Adhikari P. Quality of life in Nepalese patients with low vision and the impact of low vision services. Journal of Optometry. (Elsevier Doyma). Diciembre 2012; 5 (4): (188- 195 p.). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-journal-of-optometry-310-articulo-quality-of-life-in-nepalese-90157362?referer=buscador>
33. Hamel Christian. Distrofia de conos y bastones. Orphaned Journal of Rare Diseases. Febrero 2007. Disponible en <file:///C:/Users/godde/Downloads/5.%20distrofias%20de%20conos%20y%20bastones%20castellano.pdf>
34. Hargitai J, Zernant J, Somfai G, Vamos R, Farkas A, Salacz G, Allikmets R. Correlation of Clinical and Genetic Findings in Hungarian Patients with Stargardt Disease. Invest. Investigative Ophthalmology & Visual Science. Diciembre 2005; 46 (12): (4402-4408 p.). Disponible en: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2124425>
35. Jaakson K, Zernant J, Klm M, Hutchinson A, Tonisson N, Glavac D, Ravnik-Glavac M, Hawlina M, Meltzer MR, Caruso RC, Testa F, Maugeri A, Hoyng CB, Gouras P, Simonelli F, Lewis RA, Lupski JR, Cremers FP, Allikmets R. Genotyping microarray (gene chip) for the ABCR (ABCA4) gene. Noviembre 2003; 22 (5) (395–403 p.). Disponible en: <http://doi.org/10.1002/humu.10263>
36. Kapadia Sharokh. Stargardt's macular dystrophy. Clinical Eye and Vision Care. Marzo 2000; 12 (1- 2): (71- 78 p.). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953443199000478>
37. Klassen Henry J, Ng Tat F, Kurimoto Y, Kirov I, Shatos M, Coffey P, Young M. J. Multipotent Retinal Progenitors Express Developmental Markers, differentiate into Retinal Neurons, and Preserve Light-Mediated Behavior. IOVS. Noviembre 2004; 45 (11): (4167- 4173 p.). Disponible en: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2124382>

38. Klein Ronald, Klein Barbara E.K., Jensen Susan C., Meue Stacy M. The Five-year Incidence and Progression of Age-related Maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* (Elsevier). Enero 1997; 104 (1): (7-21 p.). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642097303686#>
39. Lago Álvarez Manuel. Rehabilitación visual en degeneración macular asociada a la edad. Universidad de Valladolid. Agosto 2013. Disponible en <https://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/4409/6/TFM-%20M%2051.pdf>
40. León González B., Polanco Marroquín B., Rovezzi G., Contreras Mora N., Ramos González P. El equipo multidisciplinario en la atención de alumnos con baja visión como una práctica educativa para la inclusión. 2010. (22- 25 p.). Disponible en: [http://icevi.org/pdf/Baja\\_Vision\\_\(Low\\_Vision\\_book\\_in\\_Spanish\).pdf](http://icevi.org/pdf/Baja_Vision_(Low_Vision_book_in_Spanish).pdf)
41. Lin B, Cai XB, Zheng ZL, Huang XF, Liu XL, Qu J, Jin ZB. Clinical and genetic analyses reveal novel pathogenic ABCA4 mutations in Stargardt disease families. *Sci Rep*. 2016 Oct; 14 (6). doi: 10.1038/srep35414.
42. López Astaburuaga José Manuel. Degeneracion macular relacionada con la edad (DMRE). *Boletin de la Escuela de Medicina*. 2005; 30 (1): (40- 45 p.). Disponible en: file:///C:/Users/User---/Desktop/articulos%20hoy/degeneracion%20macular%20relacionada%20con%20la%20edad%20DMRE.pdf
43. López Mendoza S, Díaz Zapiena A. I, Nuño Suárez M. A. Enfermedad de Best o distrofia macular viteliforme. A propósito de un caso. *Revista Mexicana de Oftalmología*. 2016; 90 (2): (89- 93 p.). Disponible en: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?f=10&pident\\_articulo=90450507&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=321&ty=57&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=321v90n02a90450507pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pident_articulo=90450507&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=321&ty=57&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=321v90n02a90450507pdf001.pdf)
44. Maier P C, Funk J, Schwarzer G, Antes G, Falck-Ytter Y. Treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: meta-analysis of randomised controlled trials. *Julio 2005*; (331- 134 p.). Disponible en: <http://www.bmj.com/content/331/7509/134>
45. Marín Ballesteros Diana Milena. Alternativas visuales en pacientes con baja visión. *Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular*. 2009; 7 (2): (115-128 p.). Disponible en: <http://revistas.lasalle.edu.co/index.php/sv/article/view/1064>
46. McMonnies Charles W. Glaucoma history and risk factors. *Journal of Optometry*. Febrero 2016; (1- 8 p.). Disponible en: <http://www.journalofoptometry.org/index.php?p=watermark&idApp=UINPBA>

00004D&piiltem=S1888429616000212&origen=optometry&web=optometry  
&urlApp=http://www.journalofoptometry.org&estadoItem=S200&idiomaItem=  
en

47. Moreno García M, Fernández Martínez F, Barreiro Miranda E. Repercusión clínica de las anomalías cromosómicas. Artículo especial, Servicio de Genética. Hospital Madrid España. Enero 2004; 61 (3): (236- 241 p.). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatra-37-articulo-repercusion-clinica-las-anomalias-cromosomicas-13065281?referer=buscador>
48. Mukherjee N, Schuman S. Diagnosis and Management of Stargardt Disease. American Academy of Ophthalmology. EyeNet Magazine. Diciembre 2014; 30 (2): (29- 31 p.). Disponible en: <http://www.aao.org/eyenet/article/diagnosis-management-of-stargardt-disease#table>
49. Orozco Gómez L. P, Castellanos Pérez C. G, Hernández Salazar L. Distrofias del epitelio pigmentario de la retina en patrón. Medigraphic. Febrero 2009; 77 (1): (73- 83 p.). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2009/cc091o.pdf>
50. Radu R. A, Yuan Q, Hu J, Peng J. H., Lloyd M, Nusinowitz S, Bok D, Travis Gabriel H. Accelerated Accumulation of Lipofuscin Pigments in the RPE of a Mouse Model for ABCA4-Mediated Retinal Dystrophies following Vitamin A Supplementation. Investigative Ophthalmology & Visual Science. Septiembre 2008; 49 (9): (3821-3829 p.). Disponible en: <http://doi.org/10.1167/iovs.07-1470>
51. Ramirez Rodriguez Gabriela. Neuropatía óptica de Leber: reporte de caso. Universidad autónoma de Aguascalientes, Mexico. Ciencia y tecnología para salud visual y ocular. Diciembre 2012; 10 (2). Disponible en; <file:///C:/Users/godde/Downloads/Dialnet-NeuropatiaOpticaHereditariaDeLeber-5599136.pdf>
52. Raze M, Cooper R, Langlo C, Goldberg M, Wilk M, Han D, Connor T, Fishman G, Collison F, Sulai Y, Dubra A, Carroll J, Stepien K. Correlating Photoreceptor Mosaic Structure to Clinical Findings in Stargardt Disease. Transl Vis Sci Technol. Published online 2016 Mar 11. doi: 10.1167/tvst.5.2.6
53. Riveiro Alvarez Rosa. Caracterización clínica y molecular de distrofias de retina (Enfermedad de Norrie) y formas maculares (Retinosquiasis y Enfermedad de Stargardt) (tesis doctoral). Madrid: Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Ciencias, Dpto. de Biología; 2006. Disponible en:

[https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/2551/1396\\_riveiro\\_alvarez\\_rosa.pdf?sequence=1](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/2551/1396_riveiro_alvarez_rosa.pdf?sequence=1)

54. Rivera A, White K, Stöhr H, Steiner K, Hemmrich N, Grimm T, Jurklics B, Lorenz B, Scholl HP, Apfelstedt-Sylla E, Weber BH. A comprehensive survey of sequence variation in the ABCA4 (ABCR) gene in Stargardt disease and age-related macular degeneration. *American Journal of Human Genetics* PubMed (Revista on-line). Octubre 2000; 67 (4): (800- 813 p.). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10958763>
55. Rodman J, Black G, Woods A. Central areolar choroidal dystrophy with associated dominant drusen. *Case Report. Elsevier Doyma Journal of Optometry*. Junio 2013; 6 (2): (114- 122 p.). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-journal-of-optometry-310-articulo-central-areolar-choroidal-dystrophy-with-90197289?referer=buscador>
56. Salvatore, S., Fishman, G. A., McAnany, J. J., & Genead, M. A. Association of dark-adapted visual function with retinal structural changes in patients with stargardt disease. *Retina the journal of retinal and vitreous diseases*. Mayo 2014; 34 (5): (989- 995 p.) Disponible en: <http://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000022>
57. Sambricio J, Suárez- Baraza J, Campos- Pavon J, Lucas- Viejo B, Fresno- Valencia E, Redondo- Garcia I. Manifestaciones clínicas en 4 casos con enfermedad de Stargardt. *Caso Clínico. Revista Mexicana de Oftalmología*. Abril 2006; 90 (2): Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-mexicana-oftalmologa-321-articulo-manifestaciones-clinicas-4-casos-con-90450506?referer=buscador>
58. Siqueira RC, Voltarelli JC, Vieira Messias AM. Possible mechanisms of retinal function recovery with the use of cell therapy with bone marrow-derived stem cells. *Archivos Brasileiros de Oftalmologia*. Scielo. Octubre 2010; 73 (5): (474- 479 p.). Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S000427492010000500019&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000427492010000500019&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
59. Solano Palacios A. La vulnerabilidad de las células ganglionares de la retina a los defectos mitocondriales. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. (Elsevier Doyma). Marzo 2012; 87 (3): (69- 71 p.). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-archivos-sociedad-espaola-oftalmologa-296-articulo-la-vulnerabilidad-las-celulas-ganglionares-90108486?referer=buscador>
60. Soto Ortiz K, Torres Soriano M. Distrofia cono-bastón. Reporte de un caso. *Revista Mexicana de Oftalmología*. Febrero 2008; 82 (1): (46- 49 p.).

Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2008/rmo081j.pdf>

61. Stern Jeffrey H, Temple S. Stem Cells for Retinal Replacement Therapy. *Neurotherapeutics*. Octubre 2011; 8 (4): (736- 743 p.). Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13311-011-0077-6>
62. Treviño Alanis M, Escamilla Ocañas C, González Cerna F, García Flores J, Moreno Treviño M, Rivera Silva G. Retinitis pigmentosa in an adolescent. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México (English Edition)*. (Elsevier). Junio 2015; 72 (3): (195- 198 p.). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-boletn-mdico-del-hospital-infantil-201-articulo-retinitis-pigmentosa-in-an-adolescent-90438884?referer=buscador>
63. Virgili, G., Acosta, R., Grover, L. L., Bentley, S. A., & Giacomelli, G. Reading aids for adults with low vision. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Octubre 2013; 10. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD003303.pub3>
64. ZMartin Nieto J. terapia genica de la enfermedad de Stargardt. *ResearchGate*. Junio 2015; (19- 26 p.). Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/279480339>