

**FACULTAD DE CIENCIAS
GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA
TRABAJO FIN DE GRADO
CURSO ACADÉMICO [2018-2019]**

**TERAPIAS PARA EL SÍNDROME DE USHER
“La Sordoceguera, una minusvalía única”**



AUTOR:

MARÍA JESÚS SEGUÍ GALVAÑ

TUTORA:

EVA AUSÓ MONREAL

COORDINADORA:

ANTONIA ANGULO JEREZ

RESUMEN

La sordoceguera es una discapacidad generada por la combinación de déficits graves de visión y audición, única entre todas las demás discapacidades al afectar a los dos sentidos primordiales.

El síndrome de Usher representa la causa genética más común de la asociación sordera-ceguera. Su prevalencia es del orden 1:25.000 y representa el 3-6% de pacientes sordos y el 18% con desarrollo de retinosis pigmentaria. Se trata de un trastorno autosómico recesivo que afecta a la mutación de hasta 12 genes conocidos en la actualidad, de los cuales los dos principales son el MYO7A y USH2A. Estos genes provocan la ausencia o disfunción de proteínas que intervienen en la cohesión de las células ciliadas de la cóclea y de los fotorreceptores de la retina, lo cual provoca una degeneración neurosensorial en el oído interno y en la retina.

Actualmente, los audífonos e implantes cocleares compensan la hipoacusia neurosensorial asociada a esta enfermedad, sin embargo la degeneración retiniana, una vez iniciada, es irreversible e incurable. Las terapias aplicadas en la actualidad retrasan el inicio o la progresión de la degeneración, pero no existen terapias disponibles que reemplacen las células retinianas perdidas y restauren la visión.

Existen tres líneas de acción para el enfoque terapéutico de la distrofia retiniana. El primero de ellos está basado en estrategias preventivas, ya sea mediante el uso de compuestos farmacológicos o la modificación genética por reemplazo o silenciamiento génico. El segundo enfoque va dirigido a prevenir la muerte celular mediante la administración de compuestos antiapoptóticos, antiinflamatorios y factores neurotróficos. El tercer enfoque se centra en el reemplazo de células retinianas a través de células madre o tipos de células diferenciadas y de visión artificial mediante los implantes de retina.

A pesar de los avances en investigación para identificar una terapia capaz de prevenir la degeneración retiniana o restaurar la visión, las terapias actuales presentan dificultades que deben abordarse y de ese modo lograr tratamientos seguros y efectivos.

Palabras clave: sordoceguera, síndrome de Usher, retinosis pigmentaria, implante coclear.

ABSTRACT

The deaf-blindness deficiency is the impairment generated by the combination of serious lack of vision and audition. This is a unique impairment among the rest of impairments due to the direct affection to two main and important senses.

The Usher syndrome is the most common genetic cause associated to deaf-blindness impairment. Its prevalence is 1:25.000 and represents between 3-6% of the deaf patients and the 18 % affected by retinitis pigmentosa. It is a recessive autosomic disorder that affects up to 12 well-known genes nowadays. Two of the main genes are the MYOZA and USH2A. These genes contribute to the lack or dysfunction of the proteins that participate in the joining of the hair cells of the cochlea and the photoreceptors of the retina which leads to a sensorineural degeneration in the inner ear and retina.

Nowadays, the current hearing aids and cochlear implants compensate the sensorineural hearing loss associated to this illness. However, the retinal degeneration once started, it is irreversible and incurable. The therapies used now delay the appearance and progression of the degeneration but unfortunately there are no therapies available that replace the lost retinal cells and reestablish the vision.

We find three paths that focus on the therapeutic treatment of the retina impairment. The first is focus on the preventive strategies through the use of pharmacological compounds or through genetic manipulation by replacement or gene silencing. The second path is focus on preventing the die of the cells through the use of anti-apoptotic agents, anti-inflammatory medicines and neurotrophic factors. The third approach is focus on replacement of the retinal cells through stem cells or differentiated types of cells and artificial vision through the retina implants.

Despite of the last advances in research in order to identify a suitable therapy to prevent retinal degeneration or reestablishing the vision, the ones that are available today have difficulties that must be tackled and in this way we will get secure and effective treatments.

Key words: deaf-blindness, Usher's syndrome, retinitis pigmentosa, cochlear implant.

AGRADECIMIENTOS

Después de este periodo tan intenso y transcurrido el curso académico, hoy es el día en el que escribo este apartado para finalizar mi trabajo de fin de grado. Ha sido una experiencia inolvidable en la que me he sentido muy privilegiada, al poder volver a la universidad después de tantos años y soy consciente de que no hubiera sido posible sin el apoyo de ciertas personas a las que les estoy muy agradecida.

Ante todo, a mi madre por todo su apoyo, ánimo e ilusión transmitida en esta andadura. Es el pilar fundamental, con quien comparto los buenos momentos y las dificultades que se presentan en la vida. Gracias Madre, por la tranquilidad que me has dado, al saber que mi pequeño tesoro estaba a tu cuidado en mi ausencia.

También me gustaría agradecer a mi compañero de camino, la paciencia y respaldo obtenido en estos últimos meses, en los que le he restado tiempo de compartir y aprovechar muchos momentos.

Por supuesto, a los profesores con los que he compartido las aulas y a aquellos que me animaron a retomar los estudios. En particular me gustaría nombrar a Juanjo Miret, quien ha estado siempre dispuesto a aclarar, solucionar y coordinar las dudas, problemas y actividades respectivamente. Sin duda alguna, ¡¡¡es un crack!!!

Finalmente, a mi tutora, Eva Ausó, por todos sus comentarios, y especialmente a mi coordinadora Antonia Angulo, con la que he tenido el placer de reencontrarme después de tantos años y como en anteriores etapas docentes, he contado de nuevo con sus consejos, orientación y sobre todo ánimo para poder concluir este trabajo.

¡Muchas gracias a todos!

Foto de portada:

<https://www.incluyeme.com/conoce-como-se-comunican-las-personas-con-sordoceguera/>

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Anatomofisiología de los sistemas sensoriales visual y auditivo	1
1.1.1 Sistema visual	1
1.1.2 Sistema auditivo	3
1.2. Definición de sordoceguera	5
1.3. Heterogeneidad de la población sordociega	5
1.3.1 Etiología	6
1.3.2 Tipo y grado de pérdida sensorial	6
1.3.3 Momento y orden de aparición de los déficits sensoriales	6
1.3.4 Deficiencias añadidas	7
1.3.5 Entorno	7
1.4. Clasificación de la población con sordoceguera	8
1.5. Síndrome de Usher	9
1.5.1 Manifestaciones clínicas	10
1.5.2 Manifestaciones oculares	11
1.5.3 Manifestaciones auditivas	12
1.6. Abordaje de la sordera	12
1.7. Retinosis Pigmentaria	16
2. OBJETIVOS	17
3. MATERIALES Y MÉTODOS	18
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	22
4.1 Terapias auditivas	22
4.2 Terapias visuales	23
4.2.1 Terapia génica	23
4.2.2 Terapia farmacológica profiláctica	25
4.2.3 Terapia con células madre	27
4.2.4 Terapia con implantes de retina	27
4.2.5 Terapia optogenética	29
5. CONCLUSIONES	29
6. BIBLIOGRAFÍA	30

1. INTRODUCCIÓN

La sordoceguera es una discapacidad generada por la combinación de déficits graves de visión y audición, única entre todas las demás discapacidades al afectar a los dos sentidos primordiales. Por eso, es importantísimo comprender el concepto de sordoceguera, las necesidades básicas y las claves para la inserción social de las personas sordociegos (Gomez Viñas y Romero Rey, 2004).

El acceso de una persona sordociega al mundo que le rodea, viene determinado por su capacidad y habilidad para salvar las barreras y los espacios vacíos que se han producido por la falta de vista y oído. Esta característica de la no conexión inmediata con el ambiente y la necesidad de utilizar el sentido del tacto para recibir la información y comunicarse con el medio y con los demás, hacen de la sordoceguera una minusvalía única, que no puede contemplarse como la suma de dos.

Con los niños sordociegos se trata de construir el mundo desde el principio, mientras que con los adultos consiste en reconstruirlo de nuevo. Es cierto que los adultos tienen una valiosa experiencia y una comprensión del mundo pero la sordoceguera cambia radicalmente todas esas estructuras, todos los recursos en los que se apoyaban para conectar con el medio. Si no se busca una solución temprana al problema y no se mantienen vivos esos conocimientos, se tiende a olvidar. Y para evitarlo, hay que mantenerse activos física, mental y emocionalmente, dentro y no fuera del mundo que nos rodea.

1.1. ANATOMOFISIOLOGÍA DE LOS SISTEMAS SENSORIALES VISUAL Y AUDITIVO

1.1.1. SISTEMA VISUAL

El ojo humano es el órgano anatómico que contiene en su interior la retina, estructura sensible que hace posible el inicio del complejo proceso de la visión. Por su forma esférica se le denomina globo ocular, de unos 24 mm de diámetro antero-posterior y que está formado de fuera a dentro por tres capas concéntricas: fibrosa, vascular y retina (Fig. 1)(Tortora y Derrickson, 2013).

La capa exterior fibrosa se compone de dos segmentos esféricos:

- a) El segmento anterior transparente es la córnea, que actúa como la primera lente que debe atravesar la luz.

- b) El posterior opaco es la esclerótica, cuya función es protectora del resto, aportando además la rigidez necesaria para mantener la forma del globo ocular.

Revestiendo los párpados por su cara posterior y parte de la esclera anterior está la conjuntiva, membrana en la que se vierte la secreción lagrimal que participará en la nutrición y protección de las capas superficiales de la córnea.

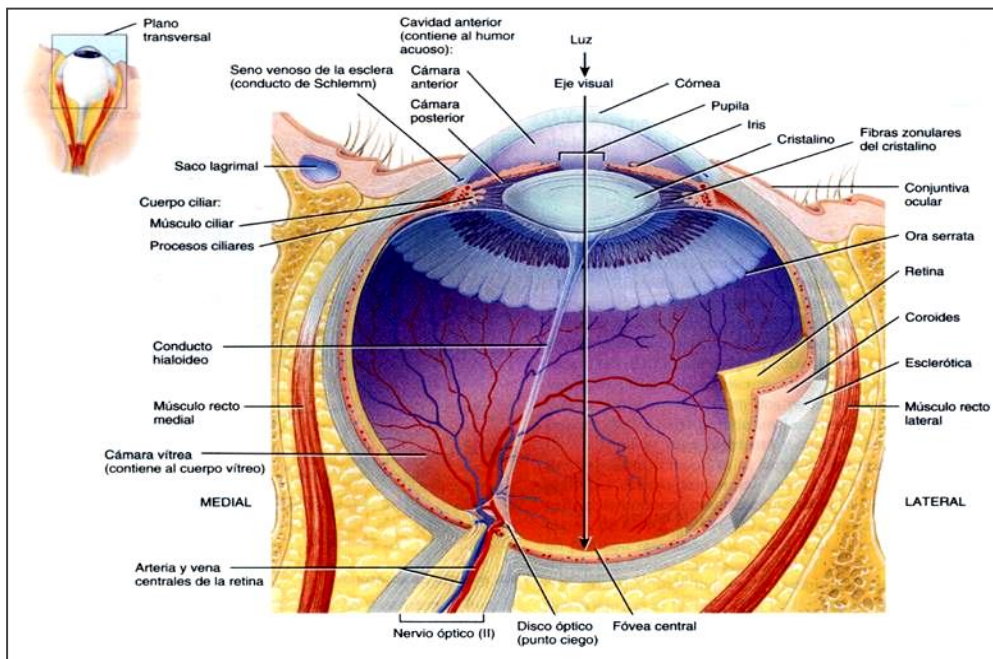


Figura 1: Vista superior de un corte transversal del globo ocular derecho (Tortora y Derrickson, 2013)

La capa intermedia vascular o úvea, la componen 3 porciones:

- a) El iris por delante, que actúa como diafragma, regulando la cantidad de luz que entra dentro del ojo a través de su orificio central o pupila.
- b) El cuerpo ciliar, posterior al iris, contiene el músculo ciliar para funciones de acomodación del cristalino y los procesos ciliares, que interviene en la producción del humor acuoso.
- c) La coroides, posterior al cuerpo ciliar, cuya única función es la de aportar nutrientes a las capas de retina contiguas.

Inmediatamente detrás del iris se encuentra el cristalino, lente transparente encargada de enfocar según las diferentes distancias.

La capa interna es la retina, que se continúa por delante con la capa profunda del cuerpo ciliar y del iris. Se considera la más importante por ser la verdaderamente encargada de la visión. Se trata de una estructura nerviosa compleja, con numerosos

tipos de células y una disposición anatómica en diez estratos o capas. En las más externas están los elementos celulares encargados de la transformación de la energía luminosa en energía bioeléctrica (fotorreceptores), mientras que las más internas están encargadas de la transmisión de dicha energía, conduciendo el estímulo visual hacia el cerebro y representando el primer escalón de la vía óptica. Una vez que la luz llega a la retina, estimula a los fotorreceptores: conos y bastones (Fig. 2).

Los conos son capaces de una discriminación más fina y distinguen los colores. Funcionan con niveles altos de luz, de forma que cuando la luminosidad disminuye estos dejan de funcionar, actuando entonces los bastones, situados en mayor proporción hacia la periferia de la retina y encargados de la visión con baja luminosidad. Cuando estos últimos se alteran disminuyen la visión nocturna y la periférica.

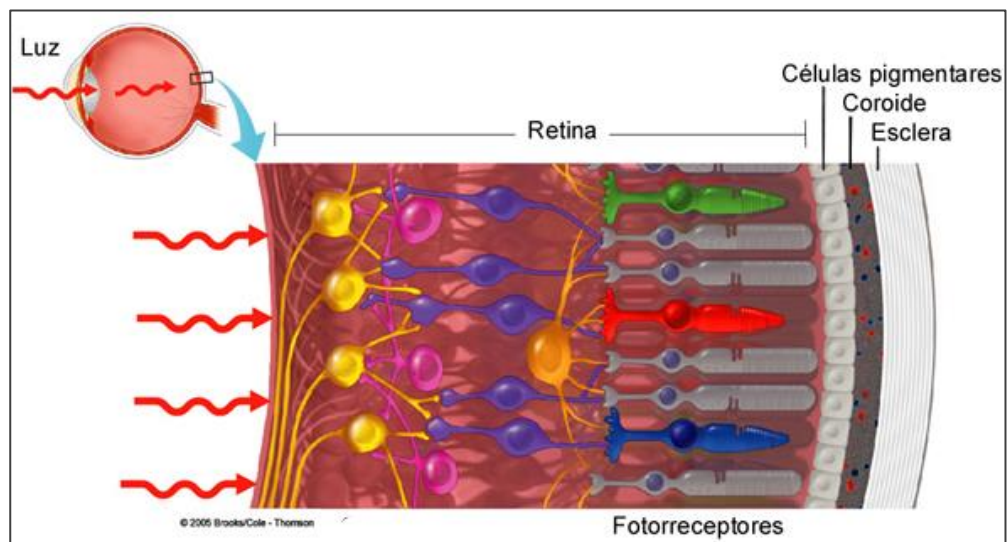


Figura 2: Estratificación de la retina. Los fotorreceptores grises corresponden a los bastones y los de color a los conos. <http://budacuantico.blogspot.com/2012/06/la-vision-cuantica.html>

El ojo humano funciona de tal manera que permite la transformación de la energía de la luz en una energía bioeléctrica que recorre la vía óptica y llega al cerebro. Es en este nivel en el que se procesa la información, y por la diferente modulación de la corriente originada por cada tipo de estímulo se realiza la interpretación de la imagen visual (Drake et al., 2010).

1.1.2. SISTEMA AUDITIVO

El aparato auditivo consta de tres partes principales (Fig.3) (Angulo Jerez et al., 2017):

1. Oído externo: formado por el pabellón auricular, encargado de recoger las ondas sonoras y el conducto auditivo externo, conductor de las ondas sonoras hacia la membrana timpánica.

2. Oído medio: formado por la membrana timpánica que transforma la energía sonora en mecánica, transmitiendo el movimiento a la cadena de huesecillos (martillo, yunque y estribo), que a su vez transmite la presión vibratoria a los líquidos laberínticos amplificándola. La trompa de Eustaquio es la que se encarga del equilibrio de presiones entre la cavidad timpánica y el exterior a través de la faringe.

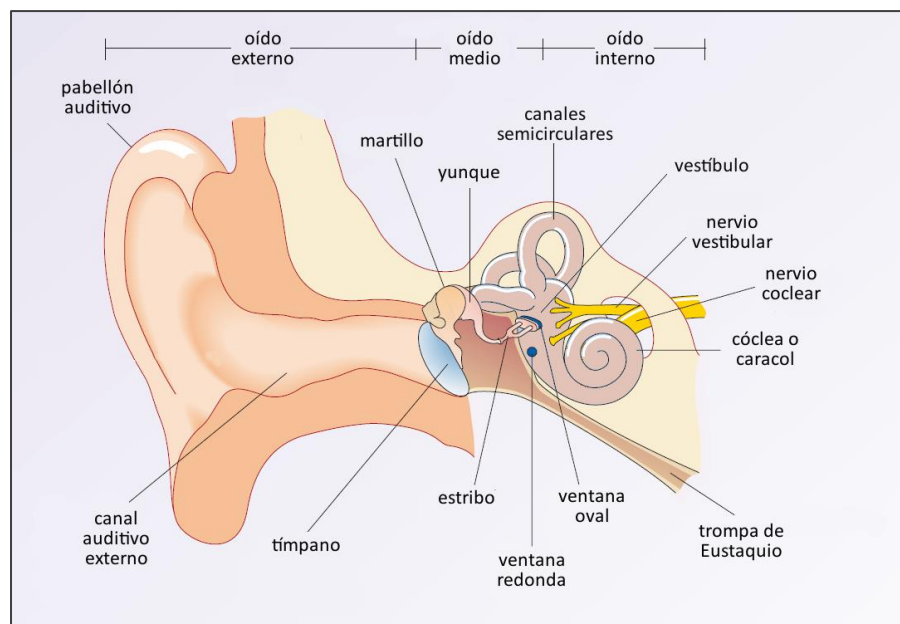


Figura 3: Visión frontal del aparato auditivo externo derecho.

<http://cursodeacusticamusical.blogspot.com/2016/03/capitulo-12-fisiologia-de-la-audicion.html>

3. Oído interno: formado por una serie de estructuras complejas o laberinto que son la cóclea, encargada de la audición, y el aparato vestibular (vestíbulo y canales semicirculares posterior, superior y lateral), interviene en el equilibrio del ser humano. En el interior del laberinto óseo, se encuentra el laberinto membranoso que contiene un líquido llamado perilinfa. El laberinto membranoso incluye: utrículo, sáculo, canales semicirculares, conducto coclear y órgano de Corti, que a su vez contiene un líquido llamado endolinfa. El techo de la cóclea está revestido por la membrana vestibular y el suelo por la membrana basilar, en la cual descansa el órgano de Corti, responsable de la audición. La presión vibratoria de los líquidos laberínticos desencadena una onda viajera en la membrana basilar que transmite el movimiento al órgano de Corti, donde se encuentran las células sensoriales. Cuando estas últimas se alteran da lugar a

pérdida auditiva. La energía mecánica transmitida por los líquidos del oído interno a la cóclea, se convierte en energía eléctrica que viaja por el nervio coclear hacia el sistema nervioso central, donde es analizado e interpretado como sonido (Angulo Jerez et al., 2017).

1.2. DEFINICIÓN DE SORDOCEGUERA

El óptimo funcionamiento de ambos sentidos en una persona sin ninguna deficiencia sensorial facilita la integración perceptiva de los estímulos que llegan desde los demás sentidos. Se puede decir que se realiza el aprendizaje, el mundo se interpreta, las personas se comunican, gracias al permanente proceso de asimilación sensorial de los estímulos que llegan desde los sentidos, y con especial relevancia la vista y el oído que, junto con el olfato, son aquellos que permiten percibir estímulos distantes, siendo los responsables de proporcionar la información principal en el entorno sonoro-visual en el que nos desenvolvemos (Fig.4).

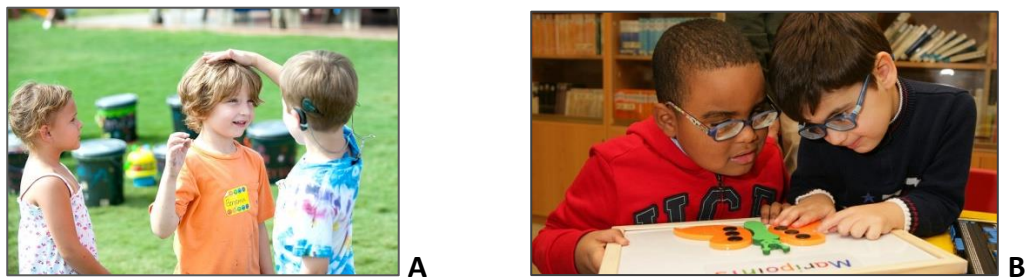


Figura 4: Juegos de niños con deficiencia auditiva (A) y visual (B).

<https://madreshoy.com/actividades-en-familia-como-jugar-con-ninos-sordociegos/>

Es imposible delimitar en términos numéricos los niveles de pérdida en un sentido y en otro para convertir a la persona en sordociega. Se puede decir que una persona es sordociega, cuando en ella se combinan dos deficiencias sensoriales (visual y auditiva) que se manifiestan en mayor o menor grado, generando problemas de comunicación únicos y necesidades especiales derivadas de la dificultad para percibir de manera global, conocer, y por tanto interesarse y desenvolverse en su entorno (López Justicia, 2004).

1.3. HETEROGENEIDAD DE LA POBLACIÓN SORDOCIEGA

El grupo de personas sordociegas es heterogéneo y complejo debido a las siguientes variables: la etiología, el tipo y grado de pérdida, el momento de aparición de los

déficits sensoriales, el orden en que aparecen, la existencia o no de deficiencias añadidas y el entorno.

1.3.1. ETIOLOGÍA

Se establece que una persona padece sordoceguera congénita cuando al nacer tiene problemas de audición y visión, cuya combinación la sitúa en una condición de aislamiento comunicativo y de dificultad de acceso a la información del entorno, que le impide el normal desarrollo madurativo y del lenguaje, o cuando esta misma situación se produce por motivos que aparecen a lo largo de los dos primeros años de vida. Si los motivos responsables de la pérdida de audición y visión aparecen después del período que se considera vital para la adquisición del lenguaje, se habla en general de sordoceguera adquirida a lo largo de la vida (Bustos Sánchez, 1981).

Las principales causas de sordoceguera congénita son los nacimientos prematuros, las meningitis y diversos síndromes como el de CHARGE, Usher, Wolfram o de Dimoad entre otros. La rubeola ha dejado de ser una causa importante gracias a la posibilidad de vacunar a las mujeres en edad de gestar (Gomez Viñas y Romero Rey, 2004).

1.3.2. TIPO Y GRADO DE PÉRDIDA SENSORIAL

El hecho de que la pérdida visual, la auditiva o ambas sean estables o tengan carácter progresivo, el efecto de que la pérdida auditiva se derive de un problema de transmisión o neurosensorial, o que en el caso de la deficiencia visual, lo afectado sea la agudeza, el campo o ambos, determinan diferencialmente la dificultad perceptiva de la persona sordociega. De igual forma, es determinante para el desarrollo y funcionamiento de la persona el que la pérdida sea total en ambos sentidos, el que existan restos en ambos o que solo los haya en uno y, en este caso, será necesario considerar si los restos son auditivos o visuales (Jatana et al., 2013).

1.3.3. MOMENTO Y ORDEN DE APARICIÓN DE LOS DÉFICITS SENSORIALES

Existe una gran diferencia entre la sordoceguera congénita y la sordoceguera que se adquiere a lo largo de la vida. Cuanto más tarde aparezca la sordoceguera, tanto mayor son las posibilidades de que la persona se desarrolle con normalidad, especialmente si no concurren otras deficiencias. Un niño que se queda sordociego después de adquirir el lenguaje, normalmente lo conservará, a menos que ocurran circunstancias especiales.

El orden de aparición de cada una de las deficiencias es un factor muy importante, especialmente cuando una de las dos deficiencias es congénita. Este orden determina los diferentes casos existentes y sus respectivos tratamientos. El momento en que se producen los déficit sensoriales y el orden de aparición de estos condiciona de manera esencial y principal la forma y el sistema de comunicación de la persona sordociega.

1.3.4. DEFICIENCIAS AÑADIDAS

Algunas personas sordociegas padecen, además de las deficiencias auditivas o visuales, otras deficiencias. Por ejemplo, en el caso de los niños afectados por rubéola, con frecuencia se encuentran además lesiones de corazón y lesiones neurológicas que condicionan su desarrollo. Situaciones similares se pueden dar en algunos de los síndromes que conllevan pérdidas de audición y visión conjuntas, y también en algunos niños que nacieron prematuros con muy bajo peso o con afectaciones neurológicas. En algunos casos, la privación sensorial a la que han estado sometidas algunas personas sordociegas hasta el inicio de una intervención tardía, condiciona también la existencia de déficit madurativos y cognitivos irreversibles (Cebrián de Miguel, 2003).

1.3.5. ENTORNO

El entorno en que le toca vivir a una persona que es sordociega puede ser un factor decisivo a la hora de acceder a los programas específicos diseñados para mejorar la calidad de vida de este colectivo y su mayor o menor inserción social.

La aceptación de la discapacidad y sus limitaciones es el primer paso que hay que dar. Superar esta barrera inicial depende del carácter y personalidad de la persona sordociega. Hay un gran número de casos que el propio individuo no lo acepta, y cuando se decide a pedir ayuda a los profesionales suele ser cuando ya no puede sacar más provecho de su percepción visual y o auditiva. Con frecuencia, también la familia constituye un gran obstáculo. Estas situaciones dificultan el trabajo de los profesionales, ya que se ha perdido un tiempo más o menos largo que hubiera podido ser bien aprovechado y que habría ayudado a mantener una mejor salud mental (Alvarez, 2000).

Como todo ser humano, la persona sordociega necesita interactuar con el medio y relacionarse con los demás. La experiencia ha demostrado que las actividades realizadas específicamente para dichas personas han resultado un estímulo muy importante para ellas. En estas actividades, el contacto con otras personas con

problemas semejantes les ayuda a darse cuenta de que no son casos únicos, como muchos creen, y empiezan a interactuar entre sí con mayor frecuencia. Sienten que pertenecen a un colectivo con identidad propia, por muy diferentes que puedan ser sus sistemas de comunicación y, poco a poco, van asimilando su discapacidad, sus limitaciones y marcándose objetivos cada vez más reales. El papel que desempeña la familia es de crucial importancia, no solo con el afectado, sino colaborando con todo el equipo de profesionales que se ocupan de su educación, rehabilitación e inserción social (Perea Costa, 2000).

1.4. CLASIFICACIÓN DE LA POBLACIÓN CON SORDOCEGUERA

Según el momento y orden de aparición de la deficiencia sensorial, se podría dividir la población sordociega en cuatro grandes grupos (Gomez Viñas y Romero Rey, 2004):

Grupo I: Personas con sordoceguera congénita.

En este grupo se incluyen las personas que nacen con la visión y la audición gravemente afectadas por causa de origen prenatal (infecciones intrauterinas, hábitos maternos inapropiados, fármacos, patologías maternas y desordenes genéticos) o perinatal (traumatismos, prematuridad, hiperbilirrubemia, etc.), o causas posnatales (meningitis bacteriana compleja, traumatismos, etc.).

Grupo II: Personas sordociegas con deficiencia auditiva congénita y una pérdida de visión adquirida durante el transcurso de la vida.

Agrupar a personas nacidas deficientes auditivos, o que adquirieron dicha deficiencia a poco de nacer, y que por causas endógenas o exógenas adquieren una deficiencia visual. Las causas más frecuentes son: síndrome de Usher tipo I (la deficiencia visual se debe a una retinosis pigmentaria), enfermedades visuales asociadas (degeneración macular, retinopatía diabética, cataratas, opacidad del cristalino, glaucoma o desprendimiento de retina).

Grupo III: Personas sordociegas con una deficiencia visual congénita y una pérdida de audición adquirida durante el transcurso de la vida.

Agrupar a aquellas personas ciegas o con problemas serios de visión que, por causas endógenas o exógenas, pierden total o parcialmente su audición en un momento determinado o a lo largo de su vida. Entre sus causas más frecuentes se consideran:

enfermedades (meningitis, encefalitis, sarampión, paperas, varicela, etc.), diabetes, tumores, efectos acumulativos del ambiente, traumatismos, factores genéticos y pérdida de audición asociada al envejecimiento.

Grupo IV: Personas nacidas sin deficiencias visuales ni auditivas y que sufren una pérdida de audición y de visión durante el transcurso de la vida.

Agrupar a las personas cuya sordoceguera sobreviene sin que la persona manifieste anteriormente ninguna deficiencia sensorial. Las pérdidas sensoriales pueden producirse o manifestarse simultáneamente o no, y pueden seguir una evolución similar o completamente distinta. Sus causas más frecuentes son: síndrome de Usher tipos II y III, enfermedades (diabetes, meningitis, etc.), medicación ototóxica o traumatismos.

En cualquiera de los grupos hay un factor que influye decisivamente y que es importante tener en cuenta: los restos en cualquiera de los dos sentidos. Mientras que la persona sordociega se pueda manejar aprovechando los restos que le queden y mantener los sistemas de comunicación que ya conoce, se resistirá a aprender nuevos sistemas y a manejarlos.

De todo lo anteriormente expuesto se puede deducir la importancia de que los profesionales conozcan todos los sistemas de comunicación utilizados por las personas sordociegas, con el fin de poder aplicarlos para comunicarse con ellas y también para poder entenderlas, ya que las personas sordociegas, sea cual fuere el momento y el modo en que han adquirido la minusvalía, necesitarán siempre métodos especiales de comunicación (Cohen, Bitner-Glindzicz, y Luxon, 2007).

1.5. SÍNDROME DE USHER

El síndrome de Usher (USH) representa la causa genética más común de la asociación sordera-ceguera. Su prevalencia es del orden 1:25.000 y representa el 3-6% de pacientes sordos y el 18% con desarrollo de retinosis pigmentaria (RP) (Daoudi et al., 2017). Fue descrito por primera vez en 1888 como un estado de sordera bilateral acompañado de una pérdida de visión progresiva, producida por una RP, pero se le denominó con el nombre del oftalmólogo británico que en una publicación en 1914 describió varios casos en los que se recalca el nexo entre sordera congénita y la RP. Se transmite genéticamente mediante un gen autosómico recesivo. Es, por tanto, una

enfermedad hereditaria que exige para que se produzca que padre y madre sean portadores del gen responsable.

Los datos de incidencia del USH son un tanto incompletos en lo que respecta a las personas sordas de nacimiento. Se estima que afecta entre el 3% y el 6% de esta población, y estudios realizados a finales de los años 60 señalaban que el 50% de todos los casos de sordoceguera se debían a esta enfermedad.

Hay muchos tipos USH. En la actualidad, según la localización del gen responsable, se describe hasta seis tipos, pero a la hora de clasificar la población de una forma global, suelen manejarse estos tres tipos principales (Williams, Chadha, Hazim y Gibbs, 2017):

USH tipo I: Al nacer manifiestan una deficiencia auditiva profunda. Los síntomas de RP suelen ser detectados en torno a la adolescencia o preadolescencia. En general, presentan dificultades en el equilibrio. Es el tipo más frecuente.

USH tipo II: Al nacer, la deficiencia auditiva no suele manifestarse (depende del grado) y la deficiencia visual no es detectable. La afectación auditiva puede oscilar entre moderada y severa. Los síntomas de RP suelen aparecer en torno a la adolescencia o preadolescencia. Se consigue un desarrollo normal del lenguaje y no existen problemas de equilibrio.

USH tipo III: Nacen sin manifestar problemas de visión ni audición. La aparición de los síntomas es más tardía que en el caso de las personas que padecen USH tipo II, tanto auditiva como visualmente. Tras un desarrollo infantil aparentemente normal, aunque suelen describir en la entrevista alguna dificultad para relacionarse con los demás o incluirse en los juegos de grupo, en la adolescencia empiezan a constatar la dificultad para oír y ver. La pérdida de oído es progresiva y la inteligibilidad del habla se ve rápidamente afectada. Los síntomas de RP son generalmente detectados antes que los de la deficiencia auditiva, y la evolución de la retinosis es más rápida que en el síndrome de Usher tipo II.

1.5.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La RP tiene siempre carácter progresivo, pero la forma en que evoluciona en las personas con USH no puede describirse siguiendo un patrón único que conduce a la ceguera. Se podría decir que en cada persona es diferente la forma en que se ve

afectada su visión, teniendo en cuenta su agudeza y campo visual. También es distinta la edad a la que cada persona comienza a notar los problemas visuales.

La pérdida auditiva es la característica que viene prácticamente a determinar los tipos: total y de nacimiento en el tipo I; parcial, estable, aunque normalmente constatable desde el nacimiento, en el tipo II y de aparición tardía y rápidamente progresiva en el tipo III (Ávila Fernández, 2011).

1.5.2 MANIFESTACIONES OCULARES

Hay aspectos comunes que afectan visualmente a quienes padecen USH como son (Cuenca et al., 2014):

- **Ceguera nocturna:** Es la dificultad de adaptación de la visión a la oscuridad; puede darse en la niñez y, aunque se puede notar, generalmente se atribuye a la torpeza del niño y no a la retinosis pigmentaria. La mayoría de las personas con síndrome de Usher son conscientes de su dificultad para ver en la oscuridad durante la adolescencia o alrededor de los veinte años.
- **Reducción periférica del campo de visión:** Esta pérdida del campo visual o «visión tubular o de cañón de escopeta», como se la conoce comúnmente, significa que la persona pierde poco a poco su capacidad para localizar y ver lo que no está directamente frente a ella (Fig. 5).

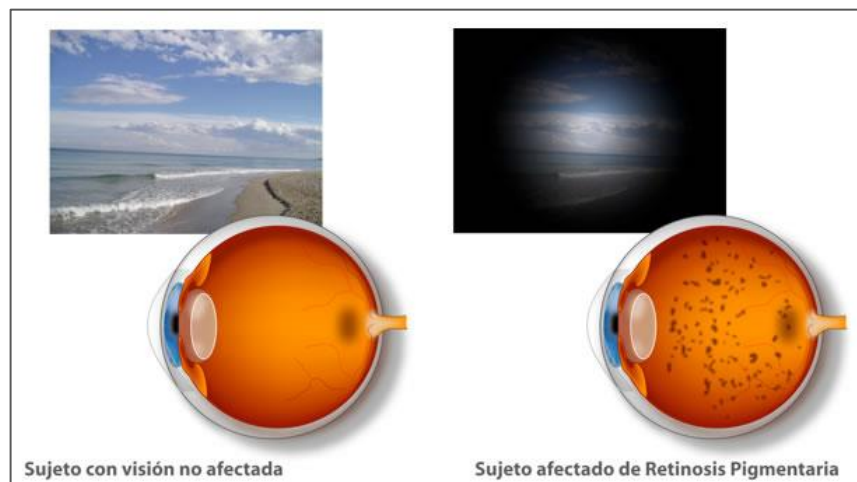


Figura 5: Comparativa del campo visual normal y la reducción periférica del mismo, que sufre un paciente ante la degeneración de los fotorreceptores (bastones) en la RP.

<https://www.taringa.net/posts/offtopic/19039112/Tengo-Retinosis-Pigmentaria-Hipoacusia-y-te-lo-cuento.html>

- **Deslumbramiento inhabitual:** Implica dificultad para adaptarse a la luz brillante, lo que supone deslumbramiento y hace complicado el que puedan ver si la luz

les llega de frente. Afecta también a la adaptación del ojo y la visión en los cambios rápidos de un espacio interior a otro exterior y al contrario.

- Pérdida de agudeza visual central: Supone un paso más en la degeneración retiniana que caracteriza la enfermedad. Hace que la persona ya no pueda ver los detalles de las cosas o personas aunque estén situadas delante de sí.

1.5.3 MANIFESTACIONES AUDITIVAS

En los síndromes de Usher tipo I, la deficiencia auditiva es neurosensorial bilateral, profunda, desde el nacimiento. El USH tipo II, cursa con deficiencia auditiva neurosensorial bilateral de moderada a severa, descrita como estable, y que se manifiesta generalmente en la adolescencia. En USH tipo III, la deficiencia auditiva neurosensorial bilateral es de evolución progresiva (Fig. 6), especialmente en lo que respecta a la inteligibilidad del habla (Jatana et al., 2013).

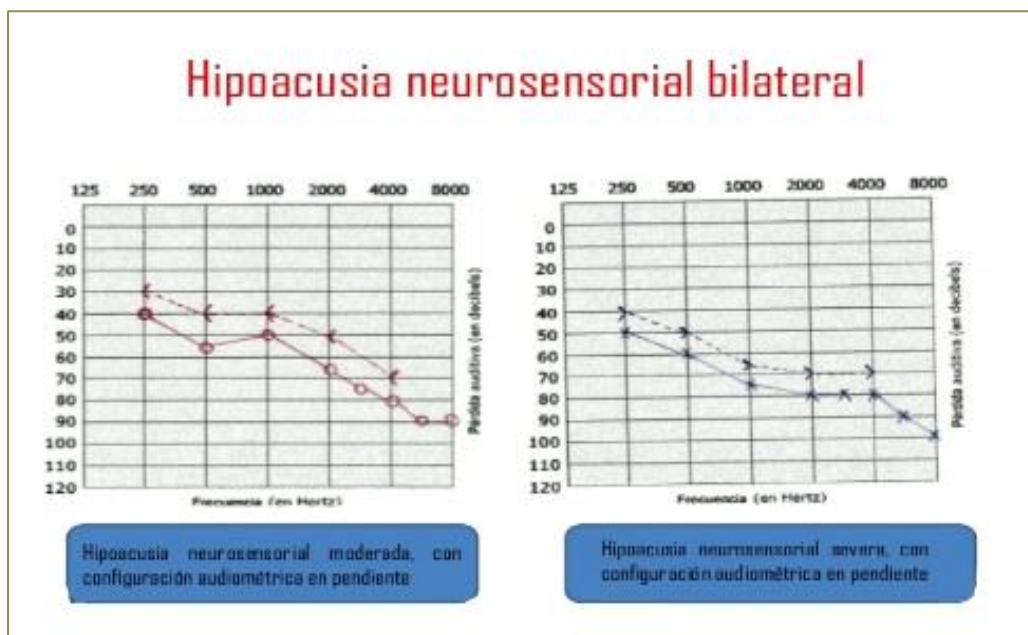


Fig.6: Audiograma de una hipoacusia neurosensorial bilateral.

<https://www.clinicaescucha.com/guiaauditiva/coclear.html>

1.6. ABORDAJE DE LA SORDERA

El abordaje de la sordera ha variado sustancialmente en los últimos años, ofreciendo perspectivas cada vez más esperanzadoras. En el campo tecnológico se suceden de manera constante nuevas aportaciones que son permanentemente perfeccionadas. Esto hace que la estimulación auditiva precoz, los audífonos con tratamiento digital del sonido y, en los últimos años, los implantes cocleares, sean hoy posibilidades que están

cambiando sustancialmente la realidad de las personas sordas profundas (Monsalve González y Núñez Batalla, 2006).

La intervención debe comenzar lo más tempranamente posible. Una estimulación auditiva precoz tiene una importancia vital por estar sujeta a los llamados “periodos críticos auditivos” que, de no ser convenientemente aprovechados, generan unas alteraciones irreversibles en el desarrollo. Un retraso considerable entre la detección, el diagnóstico, la adaptación de los audífonos y la intervención logopédica puede comprometer la óptima evolución del lenguaje del niño. Sin programas específicos de detección precoz de la hipoacusia congénita, tanto en la Comunidad Europea, como en Estados Unidos, la edad media de diagnóstico se situaba alrededor de los 3 años, tiempo en el que el niño estaba aislado del mundo auditivo o, en el mejor de los casos, simplemente infraestimulado (Perea Costa, 2000).

La intervención precoz con el niño sordo y su familia está justificada sobre una larga serie de argumentos de los que destacamos los siguientes:

1) Periodos críticos para el lenguaje: los periodos críticos son espacios temporales dispuestos y limitados por la naturaleza para adquirir la madurez necesaria para una determinada habilidad. Hay aprendizajes, entre los que está el de la primera lengua, sometidos a periodos críticos, lo que quiere decir que, agotado ese periodo ya no será posible adquirir tal habilidad. Los autores más generosos (Monsalve González y Núñez Batalla, 2006) consideran que el periodo crítico para el lenguaje está entre 0 y 6 años de edad y los más estrictos lo sitúan entre 0 y 3 años, pudiendo haber restricciones más estrictas para aspectos lingüísticos determinados, por ejemplo, el sistema fonológico. Es éste un campo muy investigado en los últimos años a la luz de los resultados obtenidos en niños con implantes cocleares. Un estudio retrospectivo realizado en el año 2010, recopiló información de niños implantados y afectados por USH. Los resultados mostraron un desarrollo de la percepción del habla y habilidades de comunicación significativas en la mayoría de niños. También se retrasaron los desordenes vestibulares asociados (Jatana et al., 2013). Este periodo crítico del desarrollo precoz corresponde a una fase de plasticidad neuronal privilegiada donde la información sensorial auditiva adecuada es esencial para el desarrollo normal de la corteza cerebral. Las áreas cerebrales en las que se proyectan terminaciones nerviosas que provienen del oído necesitan ser estimuladas, al igual que las demás áreas, para alcanzar su máximo

rendimiento. Todo niño hipoacúsico se beneficiará con una estimulación auditiva. Por pequeña que sea su dinámica residual (restos auditivos), es importante que las vías y áreas auditivas reciban señales y vean potenciado su desarrollo, ya que el sistema auditivo no sirve sólo para oír sino también para estructurar el tiempo y el espacio (Pietola et al., 2012).

2) Continuidad en el proceso natural de desarrollo verbal: Desde antes del nacimiento la cóclea ya funciona normalmente y así, el órgano de la audición está procesando parámetros del habla desde el último trimestre del embarazo. Investigaciones realizadas con recién nacidos han demostrado que los bebés tienen ciertos conocimientos de la lengua en el momento del nacimiento. Desde antes del nacimiento, la cóclea ya funciona normalmente, simplemente se va produciendo un progresivo afinamiento de la discriminación y una mejor orientación a la fuente sonora, en buena parte motivada por la mejora en la motricidad general del niño y un mayor control consciente en el uso de la audición. A la vista de estos hallazgos científicos, detectar la pérdida auditiva en recién nacidos o bebés de pocos meses serviría para intervenir adecuadamente, evitando que se interrumpa lo que la naturaleza inició antes del nacimiento con tan asombrosa eficiencia (Monsalve González y Núñez Batalla, 2006).

3) Avances tecnológicos de orientación oralista: Desde los audífonos retroauriculares convencionales hasta los equipos de implantes cocleares, desde los vibradores y avisadores luminosos hasta los teléfonos de texto o la subtitulación televisiva; hay una enorme gama de productos encaminados a mejorar el acceso a la información en las personas sordas (Fig. 7).



Figura 7: Modelos de audífonos intraauriculares y retroauriculares. <https://www.clasf.pe/audifonos-para-sordera-medicados-digitales-en-lima-2671149/>

Sin embargo, muchos de estos avances tecnológicos estarán mal aprovechados si la persona sorda no ha alcanzado el nivel de lectura eficaz. Actualmente son pocas las

personas sordas con un nivel lector que les capacite para aprovecharse de estos recursos tecnológicos. La solución está ligada al aprovechamiento de los primeros meses y años de vida. Para ello es imprescindible una política de detección e intervención temprana de la sordera (Perea Costa, 2000).

Sin ninguna duda, el espectacular avance de los implantes cocleares ha supuesto un cambio definitivo en la intervención de la hipoacusia neurosensorial profunda bilateral (Fig. 8).

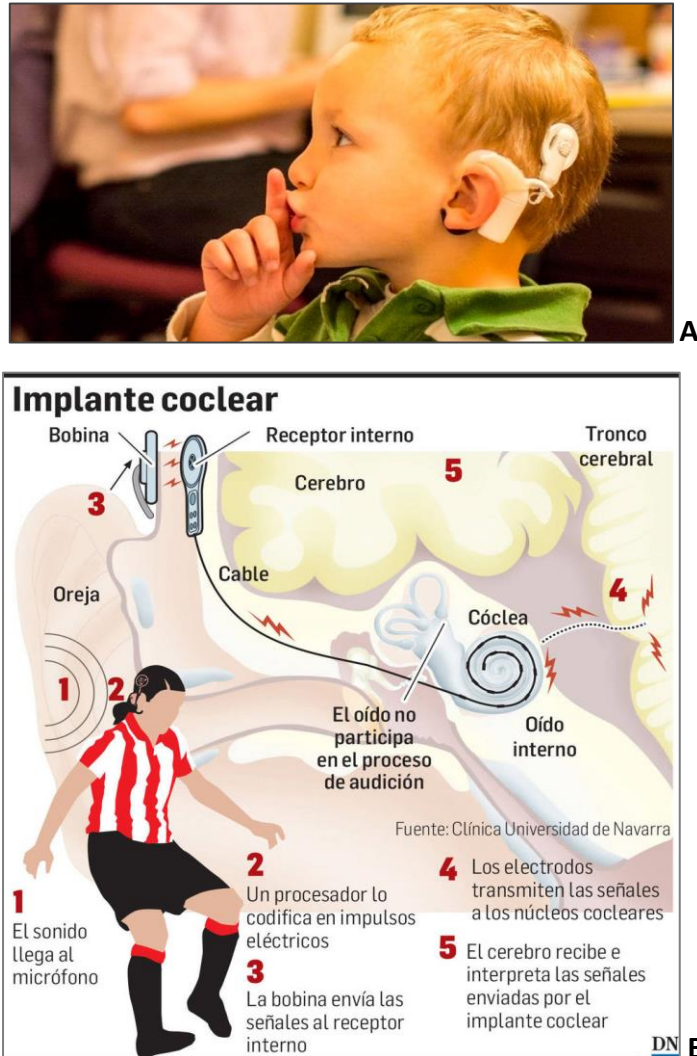


Figura 8: Implante coclear (A) y su funcionamiento (B).

<https://www.elmira.es/27/08/2018/andalucia-inclui-implantes-cocleares-bilaterales-para-menores-con-sordera/> <https://www.diariodenavarra.es/noticias/navarra/2017/06/08/el-chn-realiza-primeros-implantes-cocleares-sistema-publico-535586-300.html>

Esto, junto a los avances introducidos en la detección precoz, hace que el pronóstico de gran parte de los niños sordos sea mucho más esperanzador que el que había esperar unos pocos años atrás. Así, se puede decir que el desarrollo del lenguaje

en niños prelocutivos implantados precozmente pasa por las mismas fases que en los niños con audición normal. La valoración global de los resultados alcanzados a largo plazo con implantes cocleares en una población infantil menor o igual de 6 años, revela que la mayor parte de los niños son capaces de reconocer y comprender la palabra hablada en un contexto abierto sin el apoyo visual de la lectura labial o la gestualidad, obteniendo un normal desarrollo del lenguaje hablado, circunstancia que les permite integrarse en un entorno oralista. Sin embargo, en la medida en que la edad de implantación supera el periodo crítico auditivo, en los resultados pueden producirse importantes variaciones individuales derivadas de factores médicos y de la atención rehabilitadora y educativa que el niño reciba postimplante (Overlack, Goldmann, Wolfrum, y Nagel-Wolfrum, 2011).

Sin embargo, siguen en estudio soluciones provenientes de la tecnología y en este campo interdisciplinar se aúnan esfuerzos para conseguir una mejor comprensión de cómo el cerebro codifica el sonido y como se realiza la percepción del habla para poder aplicarlo a los implantes cocleares. Cuando todas estas deficiencias se consigan resolver podremos confiar que gran parte de las personas sordas, serán capaces de comunicarse oralmente casi con normalidad.

1.7. RETINOSIS PIGMENTARIA

La RP es la distrofia de retina más común, entre un 85-90% de todos los casos. Se caracteriza por una afectación primaria de los bastones y presenta una prevalencia aproximada de 1:4000, por lo que pertenece al grupo de enfermedades raras (Ávila Fernández, 2011). La causa de la enfermedad es genética, por lo que se heredan unos genes anómalos que son los que acaban produciendo la enfermedad. Estos genes anómalos producirán alteraciones en los receptores de proteína G de las células de la retina como son los bastones. Sin embargo al tratarse en realidad de diferentes trastornos agrupados bajo el mismo nombre, el número de genes implicados es muy elevado (Cuenca et al., 2014).

La RP presenta una gran heterogeneidad clínica, tanto la edad de inicio como la progresión de la enfermedad varían de forma significativa de unos pacientes a otros. El primer síntoma que presentan los pacientes, debido a la afectación de los bastones, es

ceguera nocturna, seguida de pérdida progresiva del campo visual periférico que puede llegar a la ceguera legal después de varias décadas (Fig. 9).

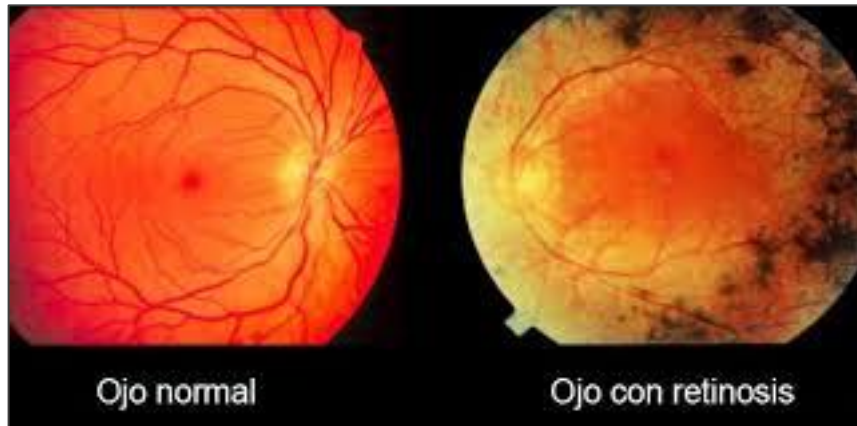


Figura 9: Comparativa de fondo de ojo normal con el de un paciente afectado de retinosis pigmentaria, en la que podemos observar la palidez de la papila óptica, disminución del calibre de vasos sanguíneos y depósitos de pigmento en la periferia. <https://clinicavilloria.es/retinosis-pigmentaria/>

La RP puede presentarse como única patología (forma no sindrómica), que constituye del 70 al 80% de los casos, o asociada a otras alteraciones sistémicas dando lugar a las formas sindrómicas. Se han descrito más de 30 síndromes asociados a RP. El más frecuente es el Síndrome de Usher, que supone aproximadamente el 15-20% de todos los casos. (Katia De Nadai et al., 2011). Su modo de transmisión es autosómico recesivo y su prevalencia lo convierte en la asociación de sordera y ceguera de origen genético más frecuente (Sahel, Marazova, y Audo, 2015). Hasta el momento se han encontrado nueve genes que causan el síndrome de Usher. En el caso de verse afectados los genes MYO7A, USH1C, CDH23, PCHD15, USH1G, dará lugar USH tipo I. La afectación de los genes USH2A, GPR98, DFNB31, dará lugar al tipo II y la afectación del CLRN1 dará lugar al tipo III.

2. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son:

1. Conocer la relación entre sordoceguera y el síndrome de Usher.
2. Revisar las actuales soluciones a la sordera presente en los pacientes con síndrome de Usher.
3. Ahondar en el abordaje de la retinosis pigmentaria, presente en el síndrome de Usher, recopilando información sobre las diferentes terapias y tratamientos actuales.

3. MATERIALES Y MÉTODOS.

Para responder a las preguntas planteadas en los objetivos se realizó una revisión bibliográfica en bases de datos internacionales (Pubmed, Scopus, Proquest), así como una búsqueda de material en libros especializados y otras fuentes como tesis doctorales. La búsqueda de artículos en inglés se ha hecho en los meses de junio y julio de 2018 en las fuentes anteriormente citadas.

Criterios de inclusión: artículos con texto completo que respondan a las preguntas planteadas. La búsqueda se ha limitado a los últimos 10 años aunque prevalecieron los estudios más modernos.

Criterios de exclusión: artículos que no se ajustaban a la pregunta, artículos duplicados o que incluían terapias sobre otras distrofias retinianas y aquellos artículos a los que no se pudo acceder al texto completo del mismo.

Para la base de datos **Pubmed** se utilizó el thesaurus desarrollado por la National Library of Medicine (NLM), llamado Medical Subject Heading (MESH), utilizando los siguientes descriptores MESH:

"Retinitis Pigmentosa", "Retinitis Pigmentosa/drug therapy", "Retinitis Pigmentosa/therapy", "Retinitis pigmentosa/metabolism", "Retinitis pigmentosa/complications", "Retinitis pigmentosa/genetics", "Usher Syndromes", "Usher Syndromes/drug therapy", "Usher Syndromes"/therapy", "Usher Syndromes"/complications", "Usher syndrome/genetics", "Usher syndrome/surgery", "Usher syndrome/rehabilitation".

También se utilizaron palabras clave (lenguaje natural) como: "Retinitis pigmentosa", "Hereditary retinal disease*", "Hereditary retinal degeneration*", "Retinal disease*", "Retinal degeneration*", "Usher syndrome*", "Usher's syndrome*".

Estos términos se combinaron mediante operadores booleanos: AND y OR siendo la estrategia de búsqueda utilizada:

("Retinitis Pigmentosa"[Majr] OR "Retinitis Pigmentosa/complications"[Majr] OR "Retinitis Pigmentosa/drug therapy"[Majr] OR "Retinitis Pigmentosa/genetics"[Majr] OR "Retinitis Pigmentosa/metabolism"[Majr] OR "Retinitis Pigmentosa/therapy"[Majr]

OR "Retinitis pigmentosa"[Title/Abstract] OR "Hereditary retinal disease*"[Title/Abstract] OR "Hereditary retinal degeneration*"[Title/Abstract] OR "Retinal disease*"[Title/Abstract] OR "Retinal degeneration*"[Title/Abstract]) AND ("Usher Syndromes"[Majr] OR "Usher Syndromes/complications"[Majr] OR "Usher Syndromes/drug therapy"[Majr] OR "Usher Syndromes/genetics"[Majr] OR "Usher Syndromes/rehabilitation"[Majr] OR "Usher Syndromes/surgery"[Majr] OR "Usher Syndromes/therapy"[Majr] OR "Usher syndrome*"[Title/Abstract] OR "Usher's syndrome*"[Title/Abstract]) AND ("last 10 years"[PDat]).

Mediante esta estrategia se obtuvieron 846 resultados, que al limitar a los últimos diez años quedaron en 356 resultados.

Para elaborar la estrategia de búsqueda en **Scopus** sólo se utilizaron los términos en lenguaje natural.

("Retinitis pigmentosa" OR "Pigmentary retinopathy" OR "Hereditary retinal disease*" OR "Hereditary retinal degeneration*" OR "Retinal disease*" OR "Retinal degeneration*") AND ("Usher syndrome*" OR "Usher's syndrome*")

De este modo se obtuvieron 927 resultados que se redujeron a 322 con límite de años y tipo de documento.

Para la búsqueda en la base de datos **Proquest** se realizó una estrategia combinando términos del lenguaje documental con términos del lenguaje natural.

Exact ("retinitis pigmentosa") OR ("Retinitis pigmentosa" OR "Pigmentary retinopathy" OR "Hereditary retinal disease*" OR "Hereditary retinal degeneration*" OR "Retinal disease*" OR "Retinal degeneration*") AND Exact ("usher syndromes" OR "usher's syndrome" OR "ushers syndrome" OR "usher syndrome") OR ("Usher syndrome*" OR "Usher's syndrome*").

En esta ocasión se obtuvieron 691 resultados, que al limitar por diversos filtros como: años (2010-2018), tipo de documentos (artículos a texto completo) y evaluado por expertos, quedó una relación de 348 resultados.

Analizando los resultados, excluyendo duplicados y otros estudios no considerados pertinentes, finalmente se ha incluido en la revisión bibliográfica 21 artículos según los criterios establecidos, para el análisis de resultados y obtención de conclusiones finales.

Se ha utilizado el gestor bibliográfico Refworks para clasificar y nombrar el contenido bibliográfico (Tabla 1).

Tabla 1. Relación de artículos seleccionados para la elaboración del TFG.

Nº	AUTOR/ARTÍCULO	AÑO	INTERVENCIÓN	POBLACIÓN	MÉTODOS	RESULTADOS
1	Ramírez-Lamelas, Dolores T., et al. Lipoic Acid and Progesterone Alone or in Combination Ameliorate Retinal Degeneration in an Experimental Model of Hereditary Retinal Degeneration.	2018	Tratamiento que combina progesterona con ácido lipoico (antioxidante)	Animales	Administración oral	La administración simultánea provoca un aumento de glutatión que defiende el estrés oxidativo al atrapar radicales libres disminuyendo por tanto la gliosis.
2	Mallick, Adnan; Belin, Peter; Lieberman, Ronni M. Recent Innovations in Gene Therapy for Retinal Disease.	2017	Terapia genética. Ushstat ofrece una versión corregida del gen MYO7A para hacer frente a la pérdida de visión asociada con la enfermedad.	Humanos	Inyección subretinal	El fármaco Ushstat (Sanofi) tras haber demostrado mejorías en ratones y ahora está probándose en humanos.
3	Sánchez-Vallejo, V., et al. Neuroprotective actions of progesterone in an in vivo model of retinitis pigmentosa.	2015	Progesterona	Animales	Administración oral	La administración de 100mg/kg de peso corporal cada dos días retrasa la muerte de los fotorreceptores en la RP.
4	Rayapudi, Sobharani, et al. Vitamin A and fish oils for retinitis pigmentosa.	2013	Tratamiento con Vitamina A y aceites de pescado	Humanos	Administración oral	No hay pruebas claras del beneficio de este tratamiento
5	Busskamp, Volker, et al. Optogenetic therapy for retinitis pigmentosa.	2012	Implantes retinianos electrónicos.	Animales Retinas de cadáver		Transformación de células retinianas en fotorreceptores artificiales
6	Parmeggiani, Francesco, et al. Clinical and rehabilitative management of retinitis pigmentosa: up-to-date.	2011	Antioxidantes+ filtros fototóxicos+ suplementos nutricionales.	Humanos	Administración oral	La importancia de darle un enfoque multidisciplinar al tratamiento de las patologías degenerativas. A pesar de la existencia de varias estrategias curativas, la mayoría de ellas no se valida en humanos.
7	Reis, Ricardo Filipe Lemos, et al. Comparison of topical dorzolamide and ketorolac treatment for cystoid macular edema in retinitis pigmentosa and Usher's syndrome.	2015	Terapia farmacológica Dorzolamida/Ketorolaco	Humanos	Administración tópica	Demuestra la mejoría en la AV y la no correlación de esta mejoría con las fluctuaciones en el espesor de la retina. Limitaciones del estudio: el tamaño de la muestra, baja prevalencia de RP y USH, limitaciones tecnológicas.
8	Zalocchi, M; Binley, K; Lad, Y; Ellis, S, et al. EIAV-based retinal gene therapy in the shaker mouse model for Usher syndrome 1B: development of UshStat.	2014	Terapia génica	Animales	Administración de inyección subretiniana del lentivirus MYO7A	Estudio precursor al de 2017. Los datos brindan apoyo para la iniciación del estudio en humanos. Se pone en evidencia que esta terapia podría proteger contra la degeneración de los fotorreceptores en individuos USH1
9	Monsalve, A; Núñez, F. La importancia del diagnóstico e intervención temprana para el desarrollo de los niños sordos. Los programas de detección precoz de la hipoacusia.	2006	Diagnóstico precoz e intervención temprana de la sordera.	Niños	Implantes cocleares	Los implantes cocleares y el aprovechamiento del período crítico auditivo ha conseguido en niños con sordera profunda prelocutiva alcancen un lenguaje oral similar al de normoyentes y en momentos similares.
10	Dias, M; Kwangsic, J; Kemp, J; Ligorio, S. Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: basic research and clinical perspectives.	2017	Revisión de los mecanismos genéticos y métodos de tratamiento en	Humanos	Diferentes	Las estrategias para rescatar fotorreceptores y la terapia génica se deben considerar en las primeras etapas. En la etapa inicial, los

			actuales ensayos clínicos y futuras estrategias terapéuticas de la RP.			tratamientos farmacológicos que usan sustancias neuroprotectoras pueden retrasar la progresión del fotorreceptor y la pérdida de células del epitelio pigmentario.
11	Sahel, José-Alain; Marazova, Katia; Audo, Isabelle. Clinical characteristics and current therapies for inherited retinal degenerations.	2015	Diferentes tratamientos	Humanos/ animales	diferentes	Un diagnóstico apropiado es la base para el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento.
12	Daoudi C; Boutimzine N; El Haouzi S, et al. Le syndrome d'Usher: à propos d'une observation	2017	Reporte de caso	Paciente de 50 años hijo de una pareja con consanguinidad		La complejidad de los mecanismos fisiopatológicos y la gran heterogeneidad genética, constituye una dificultad para un enfoque terapéutico.
13	Cuenca, N; Fernandez-Sanchez, L; Campello, L; Maneu, V; et al. Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases.	2014	Se han desarrollado varios enfoques terapéuticos para preservar la función de la retina o restablecer la vista en condiciones patológicas. Los compuestos neuroprotectores, la terapia génica, el trasplante de células o los dispositivos artificiales se deben aplicar en la etapa apropiada de degeneración de la retina.			Las enfermedades degenerativas de la retina humana son actualmente incurables y la degeneración retiniana es irreversible. Las terapias aplicadas en la actualidad en el tratamiento de las distrofias retinianas retrasan el inicio o la progresión de la degeneración, pero no hay terapias disponibles para reemplazar las células retinianas perdidas o restaurar la visión precisa.
14	Sheena Bhalla, Deval Joshi, Shaminder Bhullar, Daniel Kasuga, Yeonhee Park, et al. Long-term follow-up for efficacy and safety of treatment of retinitis pigmentosa with valproic acid	2013	Tratamiento con Acido Valproico	Humanos	Admón. Oral	No es un método apropiado para las distrofias retinianas. En un 30% de los pacientes tuvo efectos secundarios como toxicidad hepática y teratogenicidad, además de letargo, aumento de peso e irritación estomacal.
15	Williams, DS; Chadha, A; Hazim, R; Gibbs, D. Gene therapy approaches for prevention of retinal degeneration in Usher syndrome	2017	Terapia génica	Ratones		Habla de implantes cocleares y de las diferencias en las retinas de humanos y ratones. Los pacientes con síndrome de Usher 1 y 2 se identifican antes de que empiece la DR, por lo que son especialmente adecuados para los enfoques de terapia génica.
16	Aleman, T.S; Duncan, J.L; Bieber, M.L; de Castro, E; et al. Macular Pigment and Lutein Supplementation in Retinitis Pigmentosa and Usher Syndrome	2001	Suplementación de 20mg/día de luteína en las comidas	Humanos	Admón. oral	La suplementación de luteína en esta dosis durante 6 meses no dio lugar a mejora de la AV ni a mayor densidad del pigmento Macular.
17	Overlack, N; Goldmann, T; Wolfrum, U; Nagel-Wolfrum, K. Current therapeutic strategies for human Usher syndrome	2011	Implantes cocleares en el caso de la sordera y terapia génica para combatir la RP	humanos	Diferentes	Implantes cocleares como solución a la sordera y los avances esperanzadores en el desarrollo de la terapia génica.

18	Jatana KR,, Thomas D, Weber L, Mets MB, Silverman JB, Young NM Usher syndrome: characteristics and outcomes of pediatric cochlear implant recipients.	2013	Implantación coclear en niños diagnosticados con USH y sin malformaciones cocleares previas a la intervención.	Humanos	Implantes cocleares	Los resultados mostraron un desarrollo de la percepción del habla y habilidades de comunicación significativas en la mayoría de los niños. También se retrasó la aparición de los desordenes vestibulares asociados al Ush1.
19	Pietola,L; Aarnisalo, A; Abdel-Rahman, A; et al. Speech recognition and communication outcomes with cochlear implantation in Usher syndrome type 3.	2012	Implantación coclear en pacientes con USH3	Humanos	Implantes cocleares	Los resultados mostraron resultados muy favorables en los pacientes implantados. Los umbrales de audición preoperatorios eran de 110+/- 8 dB y posterior al implante 34+/- 9dB.
20	Emptoz, A; Michel, V; Lelli, A; Akil, O; Boutet de Movet, J; et al. Local gene therapy durably restores vestibular function in a mouse model of Usher syndrome type 1G	2017	Terapia genética	Ratones	Terapia genética aplicada al oído interno	Se consiguió en un ensayo preclínico en ratones con USH1, restaurar la función coclear para las bajas frecuencias mediante terapia génica (AVV).
21	Takano, Y;Ohguro, H; Ohguro, I; Mamiya, K; Ishikaw, F; et al. Study of drug effects of calcium channel blockers on retinal degeneration of rd mouse	2014	Terapia farmacológica Bloqueadores del Calcio	Ratones	Se administraron intraperitonealmente varios tipos de antagonistas del Ca2+, diltiazem, nicardipina, nilvadipina o nifedipina	Algunos de los bloqueadores de canales de Ca2+, como la nilvadipina y la nicardipina fueron capaces de preservar las células fotorreceptoras del ratón, por lo que podría tratarse a algunos pacientes con RP.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. TERAPIAS AUDITIVAS

El avance tecnológico en el campo de las prótesis auditivas e implantes cocleares, cuyo éxito queda constatado en diferentes estudios, está permitiendo la compensación de la hipoacusia neurosensorial presente en los pacientes afectados por USH (Pietola et al., 2012).

Igualmente está en vías de desarrollo e investigación la terapia genética, que a fecha actual ha conseguido restaurar la función coclear para las bajas frecuencias en un ensayo preclínico realizado con ratones (Emptoz et al., 2017). Por lo tanto, la terapia genética en asociación a los implantes cocleares permitiría una mejor percepción de sonido pudiendo restaurar las funciones cocleares para aquellas frecuencias que los implantes no son capaces de restablecer.

4.2. TERAPIAS VISUALES

4.2.1. TERAPIA GÉNICA

Las enfermedades degenerativas de la retina afectan a millones de personas en todo el mundo. En los últimos años, la investigación sobre el tratamiento de enfermedades incurables usando la terapia génica ha tenido un progreso significativo (Fig. 10). En la década de 1970 se pudieron aislar ciertos genes del ADN, pero fue en 1990 cuando William French Anderson trató a un paciente de 4 años con deficiencia de adenosina desaminasa en los Estados Unidos y mostró una notable mejora. Este éxito propició en los años siguientes el aumento en el número de ensayos en terapia génica (Mallick, Belin, y Lieberman, 2017). A pesar del éxito inicial, ocurrieron varios contratiempos significativos en la década de 1990. La muerte de un joven de 18 años con deficiencia de ornitina transcarbamilasa en un ensayo de terapia génica, hizo que futuros estudios se reorientarán hacia la seguridad y en 2016 se contaban con más de 2300 ensayos clínicos que demostraban la utilidad de la terapia génica.

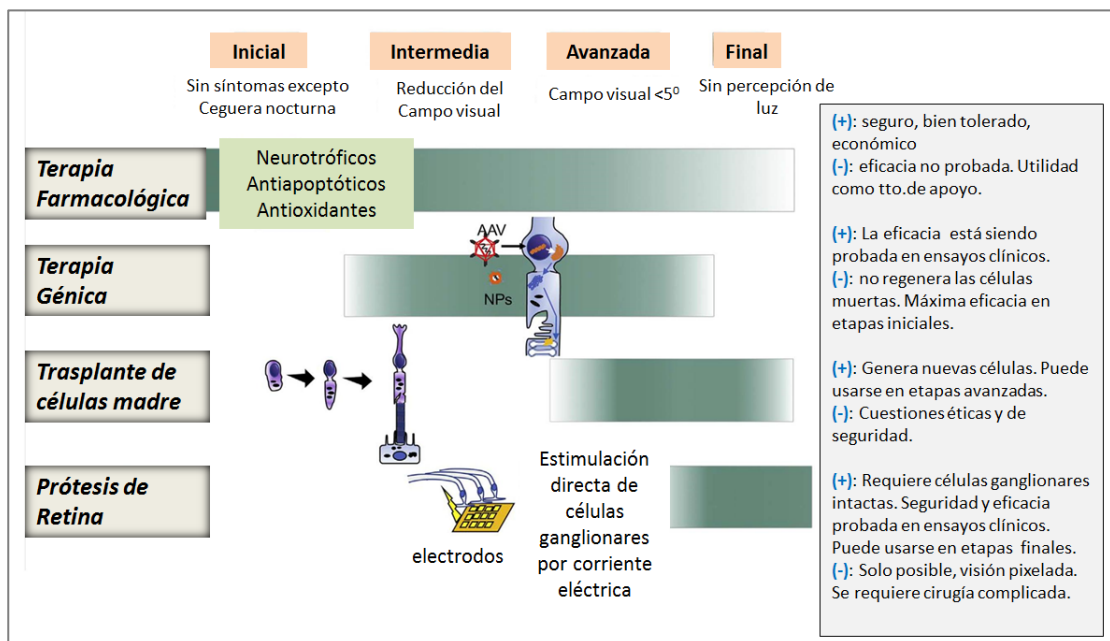


Figura 10: Resumen de las etapas de evolución en la retinosis pigmentaria y tratamientos correspondientes. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350946217300526>

El ojo es un candidato ideal como órgano para esta terapia debido a que posee una inmunidad innata por sus barreras mecánicas, mediadores solubles inespecíficos y mecanismos cuya función es inhibir una respuesta inflamatoria, lo que lo convierte en un órgano inmunológicamente privilegiado. La facilidad de acceso a estructuras

intraoculares para usar estas terapias y el control de seguimiento mediante examen oftálmico y prueba de la función visual hace que la terapia génica tenga un gran potencial para el tratamiento de enfermedades de la retina (Dias et al., 2018). El objetivo de la terapia génica es identificar un gen defectuoso, luego reemplazar el gen o modificar sus polímeros de ácido nucleico para tratar una enfermedad dada. Para corregir una mutación genética existen dos enfoques: a) El reemplazo del gen defectuoso mediante la entrega de material genético a las células. B) La introducción directa de proteínas en las células que interrumpen los genes defectuosos.

La terapia génica se puede clasificar como terapia génica somática o germinal. En la terapia génica de células somáticas, cualquier modificación genética afectará solo al paciente y las mutaciones no se transmitirán a futuros descendientes, sin embargo en la germinal sí que se verán afectados. A pesar de todos estos avances con proyección esperanzadora, existen varias preocupaciones que rodean su aplicación e investigación como son los efectos secundarios relacionados con la salud, provocados por una respuesta inmune, respuestas inflamatorias y toxicidad junto a problemas de seguridad, eficiencia y costes en los tratamientos.

Por otro lado, nos encontramos con los problemas éticos de la terapia germinal ya que se desconoce el desarrollo del feto y otras implicaciones a lo largo plazo. Por estas razones, Australia, Canadá, Alemania, Israel, Suiza y los Países Bajos prohíben la terapia génica de línea germinal para su aplicación en seres humanos. Para diseñar una terapia adecuada de la RP que aparece en el USH, es necesario identificar los genes que causan esta enfermedad (Cuenca et al., 2014), pero la enorme heterogeneidad mutacional hace que esta tarea sea muy difícil.

Una forma adecuada de llevar el material genético a tipos específicos de células en la retina es la utilización de los vectores virales y no virales que tienen la capacidad de lograr un tratamiento definitivo al reemplazar o silenciar un gen causante (Dias et al., 2018). Los vectores virales tienen el inconveniente del efecto tóxico que producen, pudiendo provocar una respuesta inmune debido a la exposición previa al virus e incluso en ocasiones inflamación ocular (Overlack et al., 2011). El desarrollo de vectores no virales o vectores virales diseñados podría resolver el problema en el futuro. La vía de administración también es un tema importante. Actualmente, la

mayoría de las terapias génicas adoptan un método de inyección subretiniana, que tiene la ventaja de administrar una dosis concentrada de genes en un pequeño volumen en el espacio, que está en contacto directo con los fotorreceptores y el epitelio pigmentario de la retina. Sin embargo, existe un alto riesgo de que se produzca más daño a los fotorreceptores debido al desprendimiento de retina inducido. Por el contrario, la inyección intravítrea es un método seguro y conveniente en la administración de fármacos a las células retinianas pero su eficacia es inferior debido a la eliminación por la vía anterior.

Un estudio preclínico demostró que el fármaco Ushstat, un vector de terapia génica lentiviral basado en el VIH humano MYO7A mediante inyección subretiniana, reducía la degeneración de los fotorreceptores en ratones afectados por el USH tipo1, así como también demostró la seguridad del fármaco en macacos. De este modo, se pone en evidencia que esta terapia podría proteger contra la degeneración de los fotorreceptores asociada a la RP en individuos con USH1, siendo la forma más grave al ir asociada a pérdida auditiva profunda, disfunción vestibular e inicio temprano de RP (Zallocki et al., 2014).

Actualmente los laboratorios Sanofi-Aventis y Oxford BioMedica están colaborando actualmente un ensayo clínico en Fase I/II, para evaluar la seguridad y tolerabilidad del fármaco Ushstat. El reclutamiento de 18 pacientes comenzó en 2012 y se espera la recopilación de datos para el 2020 (Mallick et al., 2017).

La identificación temprana de los pacientes es primordial para este enfoque, antes de que la retina haya sufrido cambios irreversibles. Al presentar una sordera congénita los tipos I y II del síndrome de Usher, facilita la identificación genética desde la infancia (Williams et al., 2017).

4.2.2. TERAPIA FARMACOLÓGICA PROFILÁCTICA

Nos encontramos con un enfoque terapéutico profiláctico a la hora de prevenir la muerte celular mediante la administración de compuestos antiapoptóticos, antiinflamatorios y compuestos neurotróficos, los cuales pretenden proporcionar un ambiente adecuado para prolongar la viabilidad de las células (Fig. 10). Existen en la naturaleza muchos compuestos cuyas propiedades son beneficiosas para la visión, siendo útiles para tratar las enfermedades retinianas. Como antiapoptóticos nos encontramos con la rasagilina, el ácido tauroursodeoxicólico (componente principal de

la bilis de los osos), el norgestrel y la proinsulina entre otros. Como ejemplo de antiinflamatorios y antioxidantes tenemos los carotenoides como son el azafrán, la luteína y zeaxantina, los polifenoles como las catequinas presentes en el té verde, la curcumina y el resveratrol presente en el vino tinto (Cuenca et al., 2014).

Sin embargo, un estudio donde se administraron durante 6 meses suplementos de luteína a pacientes con USH, demostró que no había cambios en la densidad del pigmento macular ni una mejoría de la agudeza visual (Aleman et al., 2001). Al igual, una revisión bibliográfica en la que se trataba de evidenciar los efectos de la administración de vitamina A y aceites de pescado, concluyó con que no existen pruebas claras de los beneficios que aportan en la RP (Rayapudi, Schwartz, Wang, y Chavis, 2013).

Los tratamientos que combinan antioxidantes con suplementos hormonales, como por ejemplo, el hallado en un estudio donde se administró a ratones la combinación de progesterona y ácido lipoico, demostró que se producía un aumento de glutatión, que se encarga de defender el estrés oxidativo al atrapar los radicales libres, disminuyendo por tanto la gliosis retiniana (Ramírez-Lamelas et al., 2018). Esta disminución de la gliosis, también se demostró, aunque de manera transitoria, en otro estudio donde se administró solamente progesterona. Los resultados demostraron que la administración oral parece actuar sobre múltiples niveles, con el fin de retrasar la muerte de fotorreceptores en la RP (Sánchez-Vallejo, Benlloch-Navarro, López-Pedrajas, Romero, y Miranda, 2015).

Un estudio preliminar con ácido valproico (fármaco antiepiléptico con propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras), demostró un beneficio terapéutico en algunos pacientes con RP pero el seguimiento a largo plazo de 31 pacientes, puso en evidencia efectos secundarios como la disminución de la agudeza visual, toxicidad hepática y teratogenicidad, entre otros, los cuales llevaron al cese de la terapia (Bhalla et al., 2013).

Otro estudio demostró la eficacia en la administración tópica conjunta de los fármacos Dorzolamida y Ketorolaco en pacientes con RP y UHS. La Dorzolamida optimizaba la función del epitelio pigmentario, mientras que el Ketorolaco bloqueaba los mediadores de la inflamación, por lo que disminuía notablemente el edema

macular cistoide y por lo tanto mejoraba la agudeza visual (Lemos-Reis, Moreira-Gonçalves, Estrela Silva, Brandão, y Falcão-Reis, 2015).

Estudios realizados en ratones revelaron que algunos bloqueadores de los canales de calcio como son la nivaldipina y nicardipina, eran capaces de preservar los fotorreceptores, retrasando significativamente la reducción de campo visual central (Takano et al., 2004).

Finalmente, podría ser aconsejable la ingesta de suplementos nutricionales antioxidantes, ya que mejorarían el estado de la retina debido al alto nivel de radicales libres que existen en estas patologías degenerativas (Katia De Nadai et al., 2011).

También se hace alusión a los factores tróficos, que son las proteínas secretadas de manera endógena y que contribuyen a la proliferación, maduración, protección y regeneración celular. La administración exógena de estos factores se ha utilizado para evitar la degeneración retiniana. Actualmente se sigue investigando nuevas estrategias de administración de estos factores neurotróficos con el fin de conseguir mejorar la biodisponibilidad como son las nanopartículas o la transferencia a través de virus e implantes de células encapsuladas, los cuales sustituirían las repetidas dosis de inyecciones intravítreas.

4.2.3. TERAPIA CON CÉLULAS MADRE

El trasplante de células madre para las enfermedades de la retina lleva más de una década de investigación y actualmente con ensayos clínicos en fase I y II (Fig. 10). Este campo tiene un gran potencial para el tratamiento de enfermedades degenerativas de la retina ya que las características de la retina en cuanto al acceso, condición inmunológica, hermeticidad y la posibilidad de comprobar tanto los beneficios como efectos secundarios hacen que sea un tratamiento esperanzador.

4.2.4. TERAPIA CON IMPLANTES DE RETINA

Los implantes de retina son otro tipo de dispositivos que están en desarrollo, se colocan entre la retina y la coroides para reemplazar los fotorreceptores dañados y reciben la luz directamente del medio ambiente (Figs. 10 y 11). Como el modelo Argus II (Fig. 12), con el que se comprobó en un estudio que un 70% de los pacientes con pérdida visual profunda, a los que se les realizó el implante, mostraron una mejoría en la localización de objetos, movimiento, orientación, discriminación y lectura de oraciones cortas, a la par que no presentaron efectos adversos (Sahel et al., 2015).

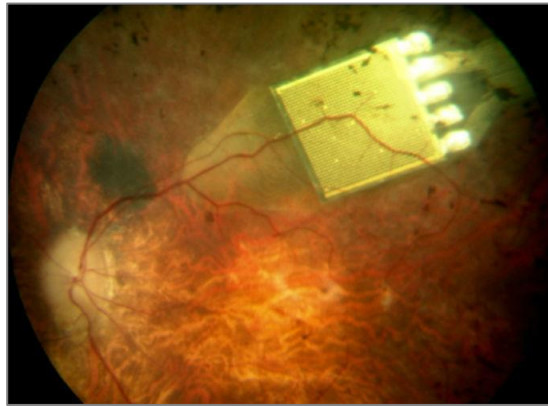


Figura 11: Implante de retina de colocación subretiniana

<http://www.docsalud.com/articulo/1423/nuevo-implante-de-retina-ilumina-el-futuro-para-los-ciegos#>

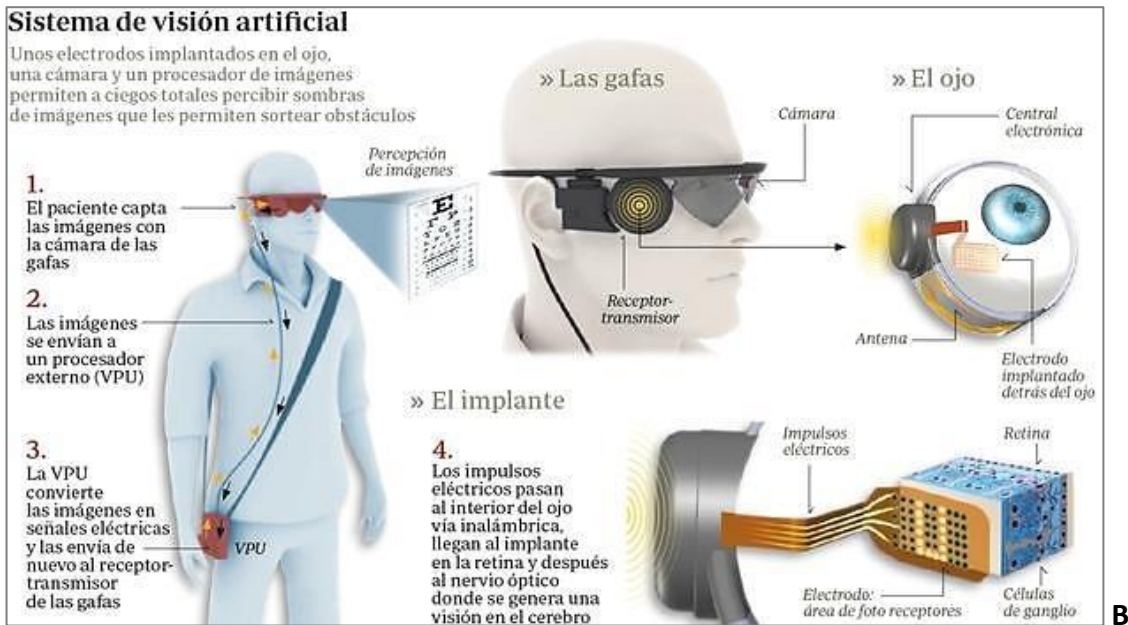


Figura 12: Modelo Argus II con sus componentes externos (A) e implante sobre la superficie del ojo

(B). <http://www.secondsight.com/g-the-argus-ii-prosthesis-system-pf-en.html?lang=es>

https://www.abc.es/sociedad/abci-bionico-para-sordociego-201512100155_noticia.html

4.2.5. TERAPIA OPTOGENÉTICA

Por último, la optogenética es otro de los tratamientos encontrados en estudios preclínicos, que combina estrategias genéticas y de estimulación óptica para restaurar la visión útil en pacientes ciegos. El objetivo clave es la restauración de la visión convirtiendo una célula retiniana estratégicamente importante en un fotorreceptor artificial. Los hallazgos encontrados en los estudios preclínicos realizados en ratones son esperanzadores para aquellos pacientes ciegos o con una discapacidad visual severa. En un primer momento, esta terapia se centraría en aquellos pacientes que son legalmente ciegos o sin visión central medible pero con el desarrollo de nuevas herramientas podrá tratarse pacientes con visión residual (Buskamp, Picaud, Sahel, y Roska, 2012).

5. CONCLUSIONES

1. Comprender los mecanismos de la aparición de la sordoceguera, así como un diagnóstico apropiado, son la base para el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento eficaces.

2. El síndrome de Usher es una de las causas genéticas más frecuentes de la sordoceguera, siendo el tipo 1, el responsable de la sordera congénita profunda y la pérdida de visión adquirida y los tipos 2 y 3, aquellos que dan lugar a pérdidas de audición y visión en el transcurso de la vida.

3. Los audífonos, en sorderas de moderada a severas, los implantes cocleares, en sorderas profundas junto a los avances en terapia genética, están compensando la hipoacusia neurosensorial asociada al síndrome de Usher.

4. A pesar de los avances científicos, siguen existiendo barreras para encontrar modelos de animales cuyas mutaciones genéticas sean similares a las humanas, por lo que restaurar o estabilizar la pérdida de visión causada por la retinosis pigmentaria, no se ha validado en humanos en la mayoría de los tratamientos.

5. En lo que respecta a la terapia farmacológica, es necesario el desarrollo de métodos de administración eficaz, capaces de atravesar la barrera hematorretiniana.

6. Un abordaje multidisciplinar en el tratamiento de las enfermedades degenerativas, es de vital importancia para los pacientes.

7. La complejidad de los mecanismos fisiopatológicos y la gran heterogeneidad genética, constituye una dificultad para un enfoque terapéutico. A pesar de esto, el éxito reciente de los tratamientos genéticos en otras distrofias retinianas y el inicio de un tratamiento clínico para el USH1B, es esperanzador para los pacientes que sufren de USH.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Aleman, T. S., Duncan, J. L., Bieber, M. L., de Castro, E., Marks, D. A., Gardner, L. M., Jacobson, S. G. (2001). *Macular pigment and lutein supplementation in retinitis pigmentosa and usher syndrome*. United States: ARVO. Retrieved from <http://www.iovs.org/cgi/content/abstract/42/8/1873>
2. Alvarez, D. (2000). *El sistema de comunicación dactyls*. Madrid: ONCE.
3. Angulo Jerez, A., Roselló Martinelli, L., Harguindey Antolí-Candela, A., Yuste García, M., Feijoo Frazier, S., Brocal Fernández, F., y Salobral Peña, S. (2017). *Audiología: Teoría y práctica*. Torrelodones: Egea.
4. Ávila Fernández, A. (2011). *Caracterización clínica y genética de familias españolas afectadas de retinosis pigmentaria: casos recesivos y esporádicos*. Universidad Autónoma de Madrid. Retrieved from <http://www.tesisenred.net/handle/10486/6785>
5. Bhalla, S., Joshi, D., Bhullar, S., Kasuga, D., Park, Y., y Kay, C. N. (2013). *Long-term follow-up for efficacy and safety of treatment of retinitis pigmentosa with valproic acid*. England: British Medical Association. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303084

6. Busskamp, V., Picaud, S., Sahel, J. A., y Roska, B. (2012). *Optogenetic therapy for retinitis pigmentosa*. Houndmills: Nature Publishing Group.
doi:10.1038/gt.2011.155
7. Bustos Sánchez, I. (1981). *Discriminación auditiva y logopedia* (1ª ed.). Madrid: Ciencias de la Educación Preescolar y Especial.
8. Cebrián de Miguel, M. D. (2003). *Glosario de discapacidad visual* (1ª ed.). Madrid: ONCE. Retrieved from
<http://data.theeuropeanlibrary.org/BibliographicResource/2000066671362>
9. Cohen, M., Bitner-Glindzicz, M. y Luxon, L. (2007). *The changing face of usher syndrome: Clinical implications* doi:10.1080/14992020600975279
10. Cuenca, N., Fernández-Sánchez, L., Campello, L., Maneu, V., De la Villa, P., Lax, P., y Pinilla, I. (2014). *Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases*. England: Elsevier Ltd.
doi:10.1016/j.preteyeres.2014.07.001
11. Daoudi, C., Boutimzine, N., El Haouzi, S., Lezrek, O., Tachfouti, S., Lezrek, M., Daoudi, R. (2017). *Le syndrome d'Usher: À propos d'une observation*
doi:10.11604/pamj.2017.27.217.5460
12. Dias, M. F., Joo, K., Kemp, J. A., Fialho, S. L., da Silva Cunha, A., Woo, S. J., y Kwon, Y. J. (2018). *Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives*. England: Elsevier Ltd.
doi:10.1016/j.preteyeres.2017.10.004
13. Drake, R. L., Mitchell, A. W. M., Vogl, W., Tibbitts, R., Richardson, P., & Horn, A. (2010). *Gray. anatomía para estudiantes*. Barcelona: Elsevier Health Sciences Spain. Retrieved from <http://lib.mylibrary.com?ID=755301>

14. Emptoz, A., Michel, V., Ielli, A., Akil, O., Boutet de Monvel, J., y Lahlou, A. (2017). *Local gene therapy durably restores vestibular function in a mouse model of usher syndrome type 1G [medical sciences]* <http://scholar.aci.info/view/1555a4c688800130002/15e533b62a10001e67015a2> ed.) ACI Information Group.
15. Gomez Viñas, P. y Romero Rey, E. (2004). *La sordoceguera: Un análisis multidisciplinar* (1ª ed.). Madrid: ONCE.
16. Jatana, K. R., Thomas, D., Weber, L., Mets, M. B., Silverman, J. B., y Young, N. M. (2013). *Usher syndrome: Characteristics and outcomes of pediatric cochlear implant recipients*. United States: doi:10.1097/MAO.0b013e3182877ef2 [doi]
17. Katia De Nadai, Mario R. Romano, Andrea Binotto, Ciro Costagliola, Giovanni Sato, y Francesco Parmeggiani. (2011). *Clinical and rehabilitative management of retinitis pigmentosa: Up-to-date*. United Arab Emirates: Bentham Science Publishers Ltd. doi:10.2174/138920211795860125
18. Lemos-Reis, R. F., Moreira-Gonçalves, N., Estrela Silva, S. E., Brandão, E. M., y Falcão-Reis, F. M. (2015). *Comparison of topical dorzolamide and ketorolac treatment for cystoid macular edema in retinitis pigmentosa and usher's syndrome*. Basel, Switzerland: S. Karger AG. doi:10.1159/000368052
19. López Justicia, M. D. (2004). *Aspectos evolutivos y educativos de la deficiencia visual* (1ª ed.). Madrid: ONCE. Retrieved from <http://data.theeuropeanlibrary.org/BibliographicResource/2000066791797>
20. Mallick, A., Belin, P., y Lieberman, R. M. (2017). *Recent innovations in gene therapy for retinal disease* Elsevier Inc. doi:10.1016/j.yao.2017.03.009

21. Monsalve González, A. y Núñez Batalla, F. (2006). *La importancia del diagnóstico e intervención temprana para el desarrollo de los niños sordos: Los programas de detección precoz de la hipoacusia* doi:10.4321/S1132-05592006000100002
22. Overlack, N., Goldmann, T., Wolfrum, U., y Nagel-Wolfrum, K. (2011). In Satpal Ahuja (Ed.), *CURRENT THERAPEUTIC STRATEGIES*. Germany: Nova Science Publishers.
23. Perea Costa, M. L. (2000). *El síndrome de usher: importancia de un diagnóstico precoz. implicaciones educativas* Elsevier España. doi:10.1016/S0214-4603(00)76154-7 Retrieved from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0214460300761547>
24. Pietola, L., Aarnisalo, A. A., Abdel-Rahman, A., Vastinsalo, H., Isosomppi, J., Lopponen, H., Jero, J. (2012). *Speech recognition and communication outcomes with cochlear implantation in usher syndrome type 3*. United States: doi:10.1097/MAO.0b013e31823dbc56
25. Ramírez-Lamelas, D. T., Benlloch-Navarro, S., López-Pedrajas, R., Gimeno-Hernández, R., Olivar, T., Silvestre, D., y Miranda, M. (2018). *Lipoic acid and progesterone alone or in combination ameliorate retinal degeneration in an experimental model of hereditary retinal degeneration*. Switzerland: Frontiers Research Foundation. doi:10.3389/fphar.2018.00469
26. Rayapudi, S., Schwartz, S. G., Wang, X., y Chavis, P. (2013). *Vitamin A and fish oils for retinitis pigmentosa*. England: doi:10.1002/14651858.CD008428.pub2
27. Sahel, J. -, Marazova, K., y Audo, I. (2015). *Clinical characteristics and current therapies for inherited retinal degenerations* doi:10.1101/cshperspect.a017111

28. Sánchez-Vallejo, V., Benlloch-Navarro, S., López-Pedrajas, R., Romero, F. J., y Miranda, M. (2015). *Neuroprotective actions of progesterone in an in vivo model of retinitis pigmentosa*. Netherlands: Elsevier Ltd.
doi:10.1016/j.phrs.2015.06.019
29. Takano, Y., Ohguro, I., Ohguro, H., Dezawa, M., Ishikawa, H., Ishikawa, F., Nakazawa, M. (2004). *Study of drug effects of calcium channel blockers on retinal degeneration of rd mouse*. United States: Elsevier Inc.
doi:10.1016/j.bbrc.2003.12.034
30. Tortora, G. J. y Derrickson, B. (2013). *Principios de Anatomía y Fisiología* (13^a ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana. Retrieved from <http://www.medicapanamericana.com/VisorEbookV2/Ebook/9786079356705>
31. Williams, D. S., Chadha, A., Hazim, R., y Gibbs, D. (2017). *Gene therapy approaches for prevention of retinal degeneration in usher syndrome*. Houndmills: Nature Publishing Group. doi:10.1038/gt.2016.81
32. Zallocchi, M., Binley, K., Lad, Y., Ellis, S., Widdowson, P., Iqbal, S., Cosgrove, D. (2014). *EIAV-based retinal gene therapy in the shaker1 mouse model for usher syndrome type 1B: Development of UshStat*. San Francisco: Public Library of Science. doi:10.1371/journal.pone.0094272