



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid



Curso 2022-2023

Trabajo de Fin de Grado

¿La aplicación de Células Madre en
enfermos de Retinitis Pigmentosa
podría emplearse como nueva
estrategia terapéutica?

Revisión Sistemática

Álvaro Ríos Tolbaños

Tutora: Eva Sobas Abad

Cotutor: Salvador Pastor Idoate

RESUMEN

Introducción

La Retinitis Pigmentosa engloba un conjunto de distrofias de la retina, caracterizadas por una disminución de la visión, presenta un componente hereditario y suele manifestarse en etapas tempranas de la vida. Actualmente se emplean diferentes terapias para combatirla (genética, farmacológica, optogenética, ...). El uso de la Terapia Celular ha demostrado eficacia en la sustitución de células degeneradas, ofreciendo beneficios a largo plazo.

Justificación

Actualmente no existe terapia que detenga la evolución de la enfermedad o restablezca la visión, es por ello que las investigaciones buscarán el beneficio a largo plazo, el cual se logra reparando y regenerando el tejido retiniano dañado.

Objetivo

Estudiar el papel de las Células Madre como terapia contra la Retinitis Pigmentosa para evaluar su eficacia.

Material y método

Revisión Sistemática de documentos y artículos sobre la efectividad de la aplicación de la Terapia Celular en enfermos de Retinitis Pigmentosa en las diferentes bases de datos de Ciencias de la Salud.

Resultados

Numerosos estudios han demostrado que las Células Madre tienen el potencial de diferenciarse en células fotorreceptoras mediante la transducción de genes, el aprovechamiento del soporte celular y el uso de citoquinas. Estas células trasplantadas sustituyen a las degeneradas, librando factores de crecimiento y mejorando la supervivencia, crecimiento y función de las células de la retina.

Conclusiones

El uso de Células Madre como terapia contra la Retinitis Pigmentosa en cualquiera de sus fases es un método eficaz para enlentecer el avance de la enfermedad y paliar sus síntomas a largo plazo, sin embargo, aún no se ha conseguido revertir la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Retinitis Pigmentosa, Terapia, Células Madre.

ABSTRACT

Introduction

Retinitis Pigmentosa encompasses a group of retinal dystrophies characterized by a decrease in vision has a hereditary component and usually manifests itself early in life. Different therapies are currently used to fight it (genetic, pharmacological, optogenetic...). The use of Cell Therapy has shown efficacy in the replacement of degenerated cells offering long-term benefits.

Justification

Nowadays there is no therapy that stops the evolution of the disease or restores vision; therefore, research will seek long-term benefit, which is achieved by repairing and regenerating the damaged retinal tissue.

Objectives

To study the role of stem cells as a therapy against Retinitis Pigmentosa to evaluate their efficacy.

Material and Methods

Systematic review of documents and articles on the effectiveness of the application of Cell Therapy in patients with Retinitis Pigmentosa in the different databases of Health Sciences.

Results

Numerous studies have shown that stem cells have the potential to differentiate into photoreceptor cells through gene transduction, harnessing cell support and the use of cytokines. These transplanted cells replace degenerated cells, releasing growth factors and improving the survival, growth, and function of retinal cells.

Conclusions

The use of stem cells as a therapy against Retinitis Pigmentosa in any of its phases is an effective method to slow down the progression of the disease and to alleviate its symptoms in the long term; however, it has not yet been possible to reverse the disease.

KEY WORDS: Retinitis Pigmentosa, Therapy, Stem Cells.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	II
ABREVIATURAS.....	III
INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	7
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	8
ESQUEMA PICOT	8
HIPÓTESIS	9
OBJETIVOS.....	9
MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
RESULTADOS.....	11
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES.....	29
BIBLIOGRAFÍA	30
ANEXOS	34

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Recuerdo anatómico de la retina	2
Figura 2. Visión en túnel	4
Figura 3. Fondo de ojo en paciente con RP	4
Figura 4. Diagrama de Flujo	11

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los diferentes tipos de RP	3
Tabla 2. Esquema PICOT	8
Tabla 3. Artículos Incluidos.....	12
Tabla 4. Niveles de evidencia JBI.....	34
Tabla 5. Grados de recomendación JBI.....	35

ABREVIATURAS

- ADMSC: Células Madre Mesenquimales derivadas de Tejido Adiposo Subretiniano
- AV: Agudeza Visual
- AVDMC: Agudeza Visual a Distancia Mejor Corregida
- AVMC: Agudeza Visual Mejor Corregida
- BMSCs: Células Madre Mesenquimales derivadas de la Médula Ósea
- CM: Células Madre
- CMM: Células Madre Mesenquimales
- CNTF: Factor Neurotrófico Ciliar
- CPR: Células Progenitoras de Retina
- EA: Efectos Adversos
- ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado
- EPR: Epitelio Pigmentario de la Retina
- ESC: Células Madre Embrionarias
- GRM: Glía Retinal de Müller
- hESC: Células Madre Embrionarias Humanas
- hNPCs: Células Progenitoras Neurales Humanas
- hiPSCs: Células Madre Pluripotentes Inducidas Humanas
- hPSC: Células Madre Pluripotentes Humanas
- iPSC: Células Madre Pluripotentes inducidas
- LIO: Lente Intra-Ocular
- RP: Retinitis Pigmentosa
- TC: Terapia Celular
- UCMSC: Células Madre Mesenquimales de Cordón Umbilical Humano
- WJ-MSCs: Células Madre Mesenquimales derivadas de la Gelatina de Wharton

INTRODUCCIÓN

La retina es un tejido neuronal multicapa ubicado en la parte posterior del ojo cuya función consiste en transformar la luz en un impulso neural transportado a través del nervio óptico hasta el cerebro para su interpretación (1).

La Retinitis Pigmentosa (RP) engloba un conjunto de distrofias de la retina, que se caracterizan por la disminución gradual de la visión, principalmente de la visión nocturna y periférica debido a la muerte de los conos y bastones, entre otras células implicadas en la visión (2).

Los conos y bastones son células nerviosas responsables de transformar la luz en señales eléctricas transmitidas al cerebro para su interpretación. Los bastones son los encargados de la visión nocturna y en blanco y negro, son los primeros en degenerarse, lo que se manifiesta con una ceguera nocturna que posteriormente evolucionará a una discapacidad visual en condiciones diurnas a causa de la afectación de los conos, encargados de la visión diurna y en color, estos determinan la agudeza visual que con el tiempo se verá afectada y acabará produciendo una importante pérdida visual que puede llegar a causar ceguera (4).

El epitelio pigmentario de la retina es un epitelio de unión estrecha contiguo, que contiene múltiples canales iónicos y acuosos en todas sus caras para realizar un transporte selectivo entre la neurorretina y la vasculatura coroidea. Este epitelio es esencial en el proceso de la visión por su alta actividad metabólica y fagocitaria de productos de desecho de los fotorreceptores. En la RP se produce una afectación de los pigmentos que se encuentran en la monocapa del epitelio que inducen a la producción de especies reactivas de oxígeno, los cuales generan estrés oxidativo (5).

La RP suele aparecer en etapas tempranas de la vida, frecuentemente en la infancia o adolescencia, sin embargo, su aparición es posible en cualquier franja de edad. Al igual que su sintomatología, la cual puede manifestarse con una pérdida visual desde la infancia o permanecer asintomática hasta edades avanzadas (16).

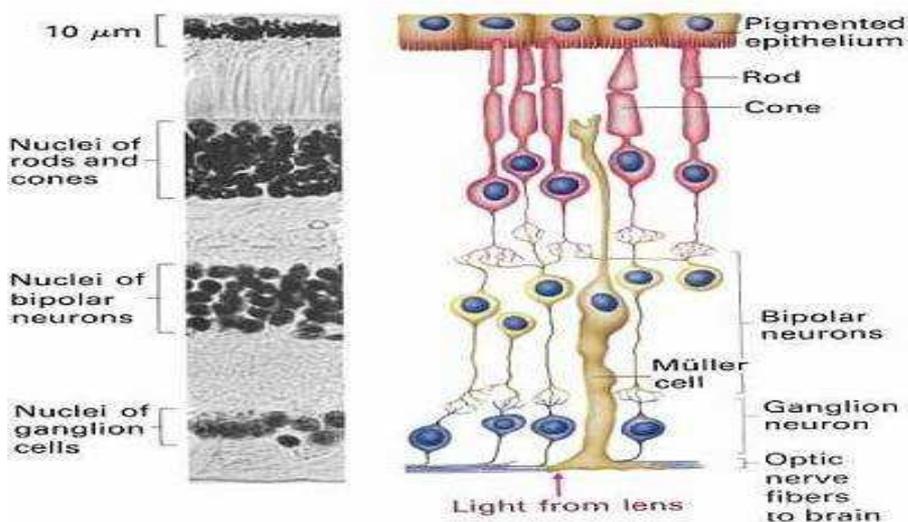


Figura 1: Recuerdo anatómico de la retina. Tomada de: Retinosis Pigmentaria (RP) [internet] www.centrooftalmologicocarballino.com Recuperado a partir de: <https://www.centrooftalmologicocarballino.com/noticias/36/retinosis-pigmentaria-rp>

Etiología

La RP presenta un componente hereditario y se caracteriza por una elevada heterogeneidad genética (6).

Las causas genéticas de la RP son muy complejas, existiendo muchas clasificaciones dependiendo del patrón de herencia, variando las posibilidades de transmisión en función de este. El riesgo de transmisión crece cuanto mayor sea el número de antecedentes familiares. En caso de que la herencia esté ligada al cromosoma X el riesgo de que la hija de una portadora sea a su vez portadora será de un 36%, en el caso de que el portador sea un varón las hijas no lo padecerán, pero tienen un 36% de posibilidades de ser portadoras, los varones ni padecen ni transmiten la enfermedad (7).

Sin embargo, también existen casos esporádicos en los que el enfermo es el primero de su familia en padecer la enfermedad, se estima que esta posibilidad oscila entorno al 1% de la población general (8).

En la actualidad esta enfermedad tiene una prevalencia aproximada de 1/3000 siendo una de las principales causas de discapacidad visual en todos los grupos de edad, afecta a varones en un 60% de los casos, frente al 40% de las mujeres,

de forma bilateral y simétrica en ambos ojos. Se estima que en España existen sobre 25.000 afectados (4).

La discapacidad visual pasa a considerarse ceguera cuando la AV mejor corregida en el mejor de los ojos es menor o igual a 10/100 y/o cuando existe una reducción del campo visual a menos de 10 grados (17).

Tabla 1: Clasificación de los diferentes tipos de RP.

CLASIFICACIÓN	TIPOS DE RETINITIS PIGMENTOSA
Según las <u>características clínicas</u>	RP Típica RP Atípica RP Asociada (RP sindrómica)
Según la <u>edad de comienzo</u> de la RP	Comienzo Precoz (antes de los 10 años) Comienzo Juvenil (entre 10-20 años) Comienzo Tardío (después de los 21 años)
Según el tipo de <u>herencia</u> de la RP	Autosómica Recesiva Autosómica Dominante Recesiva ligada al cromosoma X Herencia no definida
Según el <u>estadio clínico de la RP</u> (se valora siempre el ojo que está mejor)	Estadio I: AV > 0,6 y campo visual > 15º Estadio II: AV > 0,3 y campo visual entre 11-15º Estadio III: AV > 0,05 y campo visual entre 10-5º Estadio IV: AV > 0,05 y campo visual < 5º

Criterios Diagnósticos

Para el diagnóstico de esta patología debe de existir una clara sintomatología, siendo la nictalopía (ceguera nocturna) el síntoma más temprano, conservándose la AV en las primeras etapas de la enfermedad y apareciendo fotofobia en estados avanzados (3).

En el campo visual del enfermo aparecen pérdidas irregulares de visión periférica, principalmente aparece un escotoma en forma de anillo que evolucionará hasta provocar una visión en túnel (3).



Figura 2: Visión en Tunel. Tomada de: *The Causes, Symptoms, and Treatment of Retinitis Pigmentosa* [Internet]. Healthline. 2022. Recuperado a partir de: <https://www.healthline.com/health/eye-health/retinitis-pigmentosa>

A la hora de examinar el fondo de ojo del paciente observaremos en la retina periférica depósitos pigmentarios, semejantes a espículas óseas, a causa de la degeneración de células fotorreceptoras. A su vez, es frecuente observar la atenuación de los vasos retinianos junto con una palidez cerosa del disco óptico, según progresa la enfermedad se diferencian varios grados de atrofia retiniana (3).

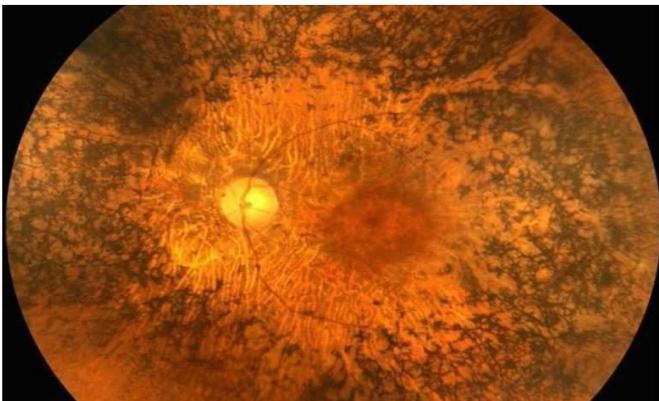


Figura 3: Fondo de ojo en paciente con RP. Tomada de: RETINOSIS PIGMENTARIA (RP) [Internet]. www.centrooftalmologicocarballino.com Recuperado a partir de: <https://www.centrooftalmologicocarballino.com/noticias/36/retinosis-pigmentaria-rp>

Es frecuente la utilización de un electroretinograma para facilitar el diagnóstico de la RP, consiste en una prueba electrofisiológica para medir la respuesta eléctrica producida por las células fotorreceptoras. El ojo se expone a estímulos

luminosos de una intensidad y frecuencia variables, los estímulos eléctricos que se producen en la retina en respuesta a los estímulos luminosos son registrados y se crea un gráfico llamado retinograma, de esta manera se puede conocer el estado de las células fotorreceptoras (8).

Terapias

No existe ningún tratamiento que cure esta patología, sin embargo, existen numerosas terapias que intentan frenar su evolución.

- La *Terapia Genética* es una de las más empleadas en la actualidad, su objetivo es corregir los defectos genéticos utilizando vectores virales o no virales para así reemplazar o silenciar un gen causal (9). Esta nueva tecnología de edición de genes abre numerosas puertas para la terapéutica de enfermedades hereditarias.
- La *Terapia Celular (TC)* utiliza varios tipos de Células Madre (CM) como son CM embrionarias humanas (hESC), CM pluripotentes inducidas (iPSC), células progenitoras de la retina (CPR)... además de factores paracrinos y exosomas derivados de CMM (10). Con este tipo de terapia se podrían recuperar las células fotorreceptoras perdidas y así preservar la función visual del enfermo.
- La *Terapia Farmacológica* se centra en reducir la respuesta inflamatoria que se da como resultado de la activación de la microglía para eliminar las células fotorreceptoras en degeneración. Esta respuesta inflamatoria aumenta el estrés oxidativo de la retina lo que aumenta la degeneración de los bastones seguidos de los conos. Los enfoques en la actualidad van dirigidos al uso de flavonoides por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, aunque aún siguen en vías de desarrollo (1).
- La *Terapia Optogenética* es una novedosa terapia con gran potencial para controlar ópticamente la función de tejidos nerviosos a través de la introducción de proteínas modificadas genéticamente (opsinas) sensibles a la luz. Sin embargo, aún existen diversas preocupaciones éticas para su aplicación (11).
- La *Terapia con Laser* de micropulso por debajo del umbral en RP es una novedosa terapia que aún está probándose en ensayos clínicos dando

beneficios funcionales transitorios, pero sugiere ser prometedora en un futuro (12).

- Se están empezando a desarrollar nuevas terapias innovadoras como el *aprendizaje perceptivo* y la *estimulación eléctrica* como medios para la recuperación de la visión (13).

Las nuevas terapias para la RP están restringidas en cuanto a su eficacia o seguridad ya que la mayoría de ellas no son efectivas a largo plazo y requieren su repetición periódicamente, lo que puede perjudicar al paciente. Por ejemplo, las terapias farmacológicas requieren la inyección de numerosas dosis intravítreas lo que aumenta el riesgo de infección, la terapia optogenética no ha comenzado sus ensayos en humanos y la terapia con láser no promete resultados definitivos (14).

Sin embargo, la terapia genética si ha demostrado seguridad en la administración del vector *Luxturna* en los ensayos clínicos. En el caso de la Terapia Celular se ha descubierto que las células trasplantadas son eficaces sustituyendo a las células degeneradas e incluso pueden liberar algunos factores de crecimiento para mejorar la supervivencia celular, el crecimiento y la función de las células de la retina. A su vez, existen limitaciones en su uso como la disponibilidad limitada de las CM y el rechazo por parte del sistema inmunitario del receptor (14).

JUSTIFICACIÓN

Hoy en día las enfermedades degenerativas de la retina son el objetivo de estudio de las terapias de regeneración celular debido a la facilidad de acceso y las técnicas de imagen disponibles, así como los sofisticados ensayos funcionales que se realizan para comprobar su eficacia. La TC es un tratamiento con gran control de seguridad debido a la cantidad de evaluaciones a las que se somete para verificar su precisión, calidad y seguridad antes de ser administrada a los pacientes (15).

La idea del trasplante de células retinianas para la RP tiene su origen en los primeros informes histopatológicos que revelaban una conservación relativa de la retina interna incluso en las fases avanzadas de la enfermedad. La falta de entrada sináptica y de factores tróficos provoca inevitablemente la degeneración transneuronal de las neuronas retinianas internas a medida que mueren los fotorreceptores; sin embargo, incluso en la RP grave, el 30% de las células ganglionares y aproximadamente el 80% de las neuronas de la capa nuclear interna permanecen intactas. Este hecho dio lugar a la idea de completar el circuito retiniano mediante el trasplante de fotorreceptores en el espacio subretiniano con la esperanza de que las células fotorreceptoras injertadas se integren en la retina huésped estableciendo sinapsis con las células bipolares (23).

Las investigaciones dirigidas a la TC han dado un crecimiento exponencial en los últimos años, con los nuevos avances se han podido utilizar células trasplantadas como sustitutas de las degeneradas. Por otro lado, este tipo de terapia permite que las células trasplantadas liberen ciertos factores de crecimiento que mejoren la supervivencia celular, el crecimiento y la función de las células de la retina. Los medios de tratamiento van dirigidos a la protección, reposición o reparación del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y las células fotorreceptoras, así como a la inhibición de la apoptosis celular (14).

No existe una terapia que detenga la evolución de la enfermedad o restablezca la visión, por lo que el pronóstico de esta enfermedad suele ser desfavorable. Las terapias convencionales se centran en retrasar la progresión de la enfermedad y tratar las complicaciones, además de ayudar a los pacientes a

sobrellevar el impacto psicológico y social, así como a adaptar su vida a la discapacidad visual (14).

Si bien, hoy en día la terapia génica es la más prometedora debido a que permite predecir el pronóstico de la enfermedad y brindar asesoramiento genético más específico, la capacidad para analizar estos genes suele ser muy limitada y aún quedan muchas dificultades por resolver (15). Es por ello que las investigaciones buscarán el beneficio a largo plazo, el cual se logra reparando y regenerando el tejido retiniano dañado, es debido a que la retina no tiene propiedades regenerativas intrínsecas que la terapia celular es ideal.

Con el progreso de los ensayos clínicos se ha podido concluir que la inyección de CM es técnicamente factible y no tiene toxicidad estructural o funcional detectable a largo plazo por lo que la dirección de las investigaciones futuras irá dirigidas a mejorar los programas y eficacia de los tratamientos con CM (14).

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Con ayuda del esquema PICOT se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿La aplicación de Células Madre en enfermos de Retinitis Pigmentosa podría emplearse como nueva estrategia terapéutica?

ESQUEMA PICOT

Tabla 2. Esquema PICOT

P (Paciente)	Pacientes con RP
I (Intervención)	Aplicación de CM en pacientes con RP
C (Comparador)	Aplicación de CM como estrategia terapéutica frente a no aplicarlas
O (Resultado)	Reemplazo efectivo del tejido dañado por CM funcionales
T (Tiempo)	Noviembre de 2022 – Marzo de 2023

HIPÓTESIS

La aplicación de CM en la retina de pacientes enfermos de RP resulta efectiva como tratamiento de sus síntomas visuales.

OBJETIVOS

Objetivo Principal

Estudiar el papel de las CM como terapia contra la RP para evaluar su eficacia.

Objetivos Específicos

- Analizar los diferentes tratamientos empleados en la actualidad contra la RP
- Determinar los beneficios y/o perjuicios de la aplicación de CM en enfermos de RP
- Identificar las posibles dificultades a la hora implementar la TC en enfermos de RP

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Para elaborar el diseño de este Trabajo de Fin de Grado se ha realizado una revisión sistemática de documentos y artículos sobre la efectividad de la aplicación de la TC en enfermos de RP en las diferentes bases de datos de Ciencias de la Salud.

Estrategia de búsqueda

Como estrategia se realizó una búsqueda a través de las bases de datos Pubmed, Dialnet, Cochrane y Science Direct.

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo desde noviembre de 2022 hasta marzo de 2023.

Para realizar la búsqueda de información se utilizaron diferentes palabras clave, las cuales fueron: “Pigmentary”, “Retinitis”, “Retinopathy”, “Therapy”, “Cell”, “Stem” y “Gen”. Combinando las mismas en los diferentes buscadores con el uso del operador booleano “AND”.

Se han aplicado como filtros en las búsquedas: libros y documentos, revisiones bibliográficas y sistemáticas publicados en inglés, francés o español y posibilidad de obtener el documento completo. Se eligieron las publicaciones de menos de cinco años, sin embargo, también fueron incluidas publicaciones más antiguas debido a la importancia de su contenido.

Estrategias de selección

Criterios de Inclusión

Se siguieron los siguientes criterios para incluir documentos en este trabajo:

- Artículos cuyo tema principal fuera la TC y su uso como tratamiento contra la RP
- Estudios en los que los pacientes fuesen exclusivamente humanos y estuvieran diagnosticados de RP, cuyo objetivo fuese demostrar la eficacia de la aplicación de CM.

Criterios de Exclusión

Se excluyeron aquellos documentos que:

- No contenían información sobre la RP o sus terapias o en caso de contenerla, no estaba en relación con el motivo de estudio.
- Ensayos clínicos en los que el paciente poseía alguna otra patología que pudiera interferir con el estudio de la RP.
- Publicaciones que no pertenecían a bases de datos científicas.

Herramientas para la evaluación de la evidencia

Se han utilizado los niveles de evidencia del Instituto Joanna Briggs (JBI) para valorar la evidencia de los artículos incluidos en esta revisión. Los niveles de evidencia vienen determinados por la fortaleza del diseño de la investigación, siendo los estudios experimentales los que tienen un mayor nivel de evidencia, y los descriptivos el menor, esta determinación queda reflejada en *Anexo I* (18).

RESULTADOS

Tras la realización de las diferentes búsquedas en las bases de datos científicas, aplicando los filtros y palabras clave indicadas anteriormente, se obtuvieron **1228 artículos** y se procedió a su cribado. Se comenzó excluyendo aquellos que no se relacionaban con el motivo de estudio a través de la lectura del título, descartando **1125 artículos**. A continuación, se siguió con la lectura del resumen de los **103** artículos seleccionados, y se descartaron aquellos que no se ajustaban a los objetivos planteados. En última instancia se realizó la lectura completa de los **88 artículos** restantes, finalizando la selección con los **14 artículos** que eran fieles a los criterios establecidos y eliminando los que se encontraran duplicados. Este proceso de selección queda representado por el siguiente diagrama de flujo (Figura 4).

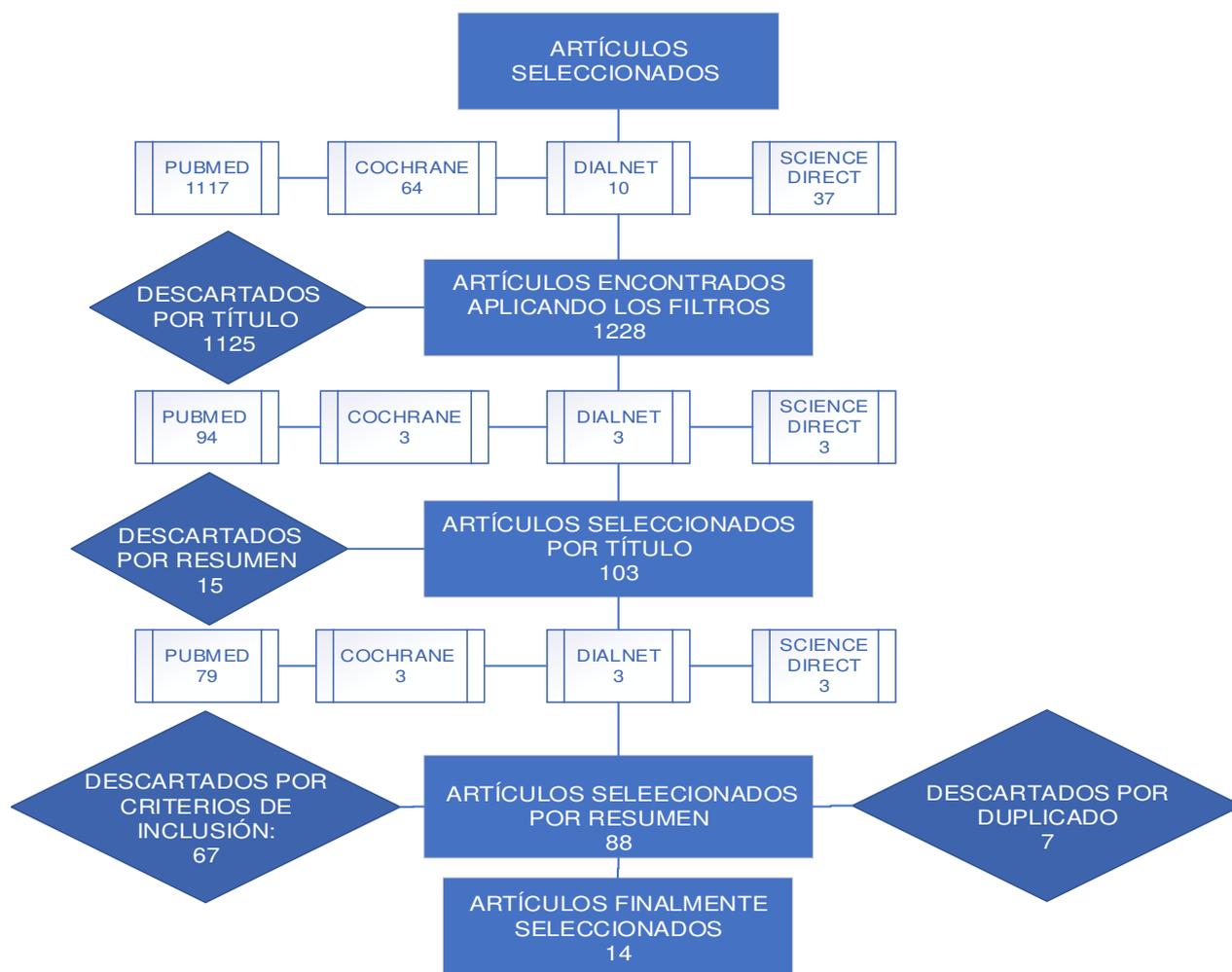


Figura 4. Diagrama de Flujo

El contenido de los artículos y estudios empleados en este trabajo se resume en las siguientes tablas (Tabla 5 y 6).

Tabla 5: Artículos Incluidos

AUTOR, TÍTULO, AÑO DE PUBLICACIÓN Y PAÍS	TIPO DE ARTÍCULO	OBJETIVO	CONCLUSIONES	NIVEL DE EVIDENCIA JBI
<p>Sharma A, Jaganathan BG. <i>“Terapia con células madre para la degeneración de la retina: La evidencia hasta la fecha”.</i> 2021, India.</p>	<p>Revisión</p>	<p>Resumir la evidencia preclínica y clínica de la terapia con CM y sus limitaciones actuales en su uso para la degeneración de la retina.</p>	<p>Se han dado resultados positivos en los estudios preclínicos y clínico del uso de CM para el tratamiento de la degeneración de la retina. Sin embargo, no existe un consenso sobre la vía de administración, el método de evaluación de los resultados, la fuente de las CM y el efecto a largo plazo. Se plantea incluir el cotrasplante de más tipos de células una vez se hayan establecido las condiciones de cultivo estándar para así evitar las posibles variaciones y conseguir un mayor beneficio.</p>	<p><u>Nivel:</u> 4.d <u>Grado:</u> A</p>
<p>Ben M'Barek K, Monville C. <i>“Terapia celular para las distrofias de la retina: De la formulación de suspensiones celulares a la bioingeniería de tejidos complejos de la retina”.</i></p>	<p>Revisión Sistemática</p>	<p>Evaluar los diferentes conocimientos actuales y los avances recientes en el desarrollo de la TC, las diferentes fuentes celulares propuestas, así como la formulación farmacéutica del</p>	<p>La TC es idónea como tratamiento para las distrofias de la retina gracias a la facilidad de acceso, las técnicas de imagen disponibles y los sofisticados ensayos funcionales. Es de vital importancia evaluar la precisión de la calidad, la seguridad y la funcionalidad esperada del producto de TC que se administrará a los pacientes, es por ello por lo que en los próximos años se determinará la mejor estrategia de</p>	<p><u>Nivel:</u> 1.a <u>Grado:</u> A</p>

2019, Francia		producto final que se administrará en el ojo de los pacientes enfermos de RP.	su formulación, así como el nivel de inmunosupresión necesario para cada categoría de paciente.	
Jones MK, Lu B, Girman S, Wang S. <i>“Estrategias terapéuticas basadas en células para la sustitución y preservación en enfermedades degenerativas de la retina”</i> . 2017, Estados Unidos	Revisión	Resumir el estado actual de los estudios preclínicos y clínicos basados en células, centrándose en las estrategias de sustitución y preservación y en los obstáculos que siguen existiendo en relación con este tipo de tratamientos.	Los resultados de los ensayos con células del EPR secretoras de CNTF determinaron que los implantes eran seguros y que producían CNTF de forma constante durante un periodo de dos años. La ventaja de las estrategias de preservación es la riqueza de tipos celulares para el trasplante y el estudio, lo que permite múltiples opciones y modalidades de tratamiento. Es posible que se necesiten múltiples tipos de células o sistemas de administración, cada una de ellas tiene tareas específicas que pueden realizar dentro de la retina, pero pueden funcionar de forma sinérgica cuando se inyectan simultáneamente. En este momento, el enfoque principal de las terapias basadas en células es la seguridad en los seres humanos, sin embargo, el futuro de estas terapias se basa en los beneficios potenciales.	<u>Nivel:</u> 4.d <u>Grado:</u> A

<p>He Y, Zhang Y, Liu X, Ghazaryan E, Li Y, Xie J, Su G. <i>“Avances recientes de la terapia con células madre para la retinosis pigmentaria”</i>. 2014, China</p>	<p>Revisión Sistemática</p>	<p>Proporcionar una visión general del tratamiento de la RP basado en CM y sus principales problemas, para evidenciar la seguridad y la viabilidad del tratamiento clínico posterior.</p>	<p>En los últimos años, los intentos basados en el trasplante de CM han hecho algunos progresos, especialmente el trasplante de células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea (BMSCs). Los ensayos clínicos sugieren que la inyección de CM es técnicamente factible y no presenta una toxicidad estructural o funcional detectable a largo plazo. Con el progreso de los estudios cada vez se mejoran más los métodos y medios de tratamiento, estos pasan principalmente por la inhibición de la apoptosis y la protección, reposición o reparación del EPR y las células fotorreceptoras.</p>	<p><u>Nivel:</u> 1.a <u>Grado:</u> A</p>
<p>Artero Castro A, Lukovic D, Jendelova P, Erceg S. <i>“Revisión concisa: Modelos humanos de células madre pluripotentes inducidas para la retinosis pigmentaria”</i>. 2018, España y República Checa</p>	<p>Revisión</p>	<p>Resumir los modelos actuales de RP basados en hiPSC y destacar los principales logros y retos de estos modelos celulares, así como las preguntas que aún quedan por responder.</p>	<p>Para crear una TC contra la RP es necesario corregir genéticamente las células, esta necesidad de un fondo genético específico para el paciente se ve reforzada por la gran variabilidad fenotípica de una sola mutación. A pesar de los grandes esfuerzos empleados en desvelar la complejidad genética de la RP, y las vías bioquímicas implicadas en el funcionamiento de los fotorreceptores, actualmente no existen intervenciones terapéuticas que puedan detener la evolución de la enfermedad o restaurar</p>	<p><u>Nivel:</u> 4.d <u>Grado:</u> A</p>

			<p>la función visual perdida. Las hiPSCs específicas de paciente representan un nuevo paradigma que permite crear modelos de enfermedad clínicamente relevantes para dilucidar el papel de las mutaciones humanas asociadas a la RP, el cribado terapéutico y las terapias de sustitución. Sin duda, la posibilidad de diferenciar las hiPSC hacia las células afectadas del paciente ofrece un modelo in vitro único del ojo humano, sin embargo, se requieren más investigaciones para determinar si necesitamos estructuras organoides más sofisticadas, incluyendo el contacto directo entre el EPR y los fotorreceptores, así como las interacciones entre poblaciones celulares heterogéneas dentro y fuera de la retina.</p>	
--	--	--	---	--

<p>Limoli PG, Vingolo EM, Limoli C, Nebbioso M. <i>“Propiedades antioxidantes y biológicas de las células mesenquimales utilizadas para la terapia de la retinosis pigmentaria”</i>. 2020, Italia.</p>	<p>Revisión</p>	<p>Resumir las evidencias neurocientíficas actuales sobre la eficacia de las terapias celulares en la RP, especialmente las basadas en células mesenquimales y su acción terapéutica: limitación tanto del estrés oxidativo como de los procesos apoptóticos desencadenados por la enfermedad y promoción de la supervivencia celular.</p>	<p>En vista de la destacada influencia del secretoma de las CMM en el estrés oxidativo, el injerto de CMM en la retina o en los tejidos adyacentes podría ralentizar la progresión de la RP, a su vez, los factores bioactivos liberados por las CMM podrían ejercer un efecto trófico sobre los fotorreceptores, la GRM y las células del EPR, de modo que podría prolongarse la vida útil de los bastones y los conos. La TC podría, por tanto, representar una opción terapéutica factible en la RP.</p>	<p><u>Nivel:</u> 4.d <u>Grado:</u> A</p>
<p>Tezel TH, Ruff A. <i>“Trasplante de células de la retina en la retinosis pigmentaria”</i>. 2021, Nueva York.</p>	<p>Revisión sistemática de ECA</p>	<p>Estudiar la seguridad y eficacia del trasplante de CM en la retina de pacientes con RP.</p>	<p>El descubrimiento de un mecanismo paracrino ha abierto recientemente una nueva vía terapéutica para revertir la inactividad de los conos y restaurar la vista en la RP. Los recientes avances en la tecnología de las CM, los sistemas de imagen oftálmica, los métodos de ingeniería de tejidos, así como nuestra comprensión de la formación de sinapsis y la fisiopatología de la RP, ofrecen una oportunidad única para restaurar la visión de los pacientes con RP, sin</p>	<p><u>Nivel:</u> 1.b <u>Grado:</u> A</p>

			<p>embargo, la compatibilidad inmunológica de las CM sigue siendo un problema para su uso generalizado. El trasplante de CM de diferentes fuentes ha revelado que algunas de las células trasplantadas pueden no integrarse en la retina del receptor, pero sí ralentizar la degeneración de la retina a través de mecanismos paracrinos.</p>	
<p>Alcalde I et al. <i>“Trasplante de células madre humanas para enfermedades degenerativas de la retina: ¿Dónde estamos ahora?”</i>. 2022, España</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>Analizar los datos actualmente disponibles de los ensayos clínicos que aplican CM para tratar enfermedades de la retina humana.</p>	<p>Hasta la fecha no existe ninguna terapia basada en el trasplante de CM que haya sido aprobada para su uso en pacientes. El uso de CM en la regeneración ocular se está posicionando poco a poco como una interesante estrategia retiniana para el tratamiento de enfermedades degenerativas. Sin embargo, todavía es necesario investigar más a fondo para aumentar nuestra comprensión de los mecanismos que subyacen a la diferenciación de las CM en los diferentes fenotipos neuronales de la retina y desarrollar técnicas para lograr la integración sináptica y la restauración funcional del circuito.</p>	<p><u>Nivel:</u> 1.a <u>Grado:</u> A</p>

<p>Hosseini Shabanan S, Seyedmirzaei H, Barnea A, Hanaei S, Rezaei N. <i>“Trasplante de células madre como tratamiento progresivo de la retinosis pigmentaria”</i>. 2022, Iran</p>	<p>Revisión Sistemática</p>	<p>Analizar los avances en la aplicación del trasplante de células madre y progenitoras para la RP</p>	<p>En general, en las primeras etapas de la RP, el trasplante de células secretoras de factores neurotróficos sería útil para salvar los fotorreceptores restantes, pero en etapas posteriores, los progenitores retinianos e incluso específicamente los progenitores fotorreceptores serían los mejores para reemplazar la estructura de la capa nuclear externa degenerada. Además, el trasplante de láminas de fotorreceptore podría ser aún más ventajoso para formar conexiones con la retina huésped.</p>	<p><u>Nivel:</u> 1.a <u>Grado:</u> A</p>
--	-----------------------------	--	--	--

Tabla 6: Ensayos Clínicos Incluidos

AUTOR, TÍTULO, AÑO DE PUBLICACIÓN Y PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	OBJETIVO	CONCLUSIONES	NIVEL DE EVIDENCIA JBI
<p>Tuekprakhon A et al. <i>“Trasplante intravítreo de células madre mesenquimales autólogas: un ensayo clínico de fase I no aleatorizado en pacientes con retinosis pigmentaria”.</i> 2021, Tailandia.</p>	<p>Ensayo clínico no aleatorizado</p>	<p>14 pacientes de entre 18-65 años diagnosticados de RP</p>	<p>Determinar la viabilidad y la seguridad de las BMSCs mediante la inyección intravítrea en pacientes con RP.</p>	<p>En general, la inyección intravítrea de BMSCs autólogas mostró buenos perfiles de seguridad, con varios acontecimientos adversos leves, como un ligero desplazamiento de la LIO y un desprendimiento de coroides plano. Se estableció la eficacia a corto plazo, reflejada por condiciones estables y una lenta progresión de la enfermedad. Cabe destacar que algunos participantes informaron de la mejora de la calidad de vida tras recibir esta intervención. Entre las tres dosis diferentes de BMSCs, la dosis más baja mostró los perfiles de seguridad y eficacia a corto plazo más prometedores. Y lo que es más importante, para minimizar el riesgo de los EA que podrían producirse en el futuro, se realizará</p>	<p><u>Nivel:</u> 2.c <u>Grado:</u> A</p>

				exclusivamente el control de calidad del producto de CM, el seguimiento de los participantes y una evaluación oftalmológica exhaustiva.	
Oner A, Gonen ZB, Sinim N, Cetin M, Ozkul Y. <i>“Implantación de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo subretiniano en la retinosis pigmentaria en fase avanzada: un estudio clínico de seguridad de fase I”</i> . 2016, Turquía	Serie de casos clínicos prospectivos	11 pacientes mayores de edad con RP en fase terminal que recibieron la implantación subretiniana de ADMSC	Investigar la seguridad de la implantación de células derivadas de tejido adiposo subretiniano (ADMSC) en la etapa avanzada de la RP	El tratamiento con CM mediante la implantación subretiniana de ADMSC parece tener algunas complicaciones oculares y debe aplicarse con precaución. Los resultados de este estudio proporcionan la primera evidencia de la seguridad a corto plazo de las ADMSCs en humanos, y aclara las complicaciones de la terapia, lo que sería beneficioso para futuros estudios. Para optimizar la técnica de administración de células y evaluar los efectos de esta terapia en la AV y la calidad de vida de estos pacientes, serán necesarios futuros estudios con un mayor número de casos.	<u>Nivel:</u> 4.c <u>Grado:</u> A
Siqueira RC, Messias A, Messias K, Arcieri RS, Ruiz MA, Souza NF, Martins LC, Jorge R.	ECA	20 pacientes con RP sometidos al uso intravítreo de BMSCs.	Evaluar la calidad de vida relacionada con la visión en pacientes con RP	El uso intravítreo de BMSCs para el tratamiento de la RP puede mejorar la calidad de vida de estos pacientes en la visita del tercer mes, pero se deteriora después, esta mejora puede estar	<u>Nivel:</u> 1.c <u>Grado:</u> A

<p><i>“Calidad de vida en pacientes con retinosis pigmentaria sometidos al uso intravítreo de células madre derivadas de la médula ósea (ensayo clínico Reticell)”.</i></p> <p>2015, Brasil</p>			<p>sometidos al uso intravítreo de BMSCs.</p>	<p>relacionada con la mejora de la microperimetría y también con las expectativas del paciente. Un análisis después de la segunda inyección intravítrea de CM, realizada tras el primer año de tratamiento, puede proporcionar una mejor definición de la influencia de la mejora de la sensibilidad de la retina y del componente psicológico en los resultados de la prueba de calidad de vida.</p>	
<p>Özmert E, Arslan U. <i>“Tratamiento de la retinosis pigmentaria con células madre mesenquimales derivadas de la gelatina de Wharton: análisis prospectivo de los resultados a un año”.</i></p> <p>2020, Turquía.</p>	<p>ECA prospectivo, secuencial y abierto de fase 3</p>	<p>34 ojos de 32 pacientes con RP de varios genotipos</p>	<p>Investigar los resultados estructurales y funcionales anuales y su correlación con el patrón de herencia de los pacientes con RP que fueron tratados con WJ-MSCs.</p>	<p>En el tratamiento de la RP, el trasplante de WJ-MSCs subtenonianas se mostró eficaz y seguro en el primer año, similar al sexto mes y sin presentar EA. A su vez, en los patrones de herencia autosómica dominante y autosómica recesiva, independientemente de las mutaciones genéticas, el trasplante de WJ-MSC subtenonianas se mostró como una posible opción eficaz y segura para ralentizar o detener la progresión de la enfermedad.</p>	<p><u>Nivel:</u> 1.c <u>Grado:</u> A</p>

<p>Kuddusi Erkiliç, TC Erciyes University. <i>“Efecto de las células madre y los exosomas de células madre en las funciones visuales de pacientes con retinosis pigmentaria”</i> 2022, Turquía</p>	<p>ECA</p>	<p>135 participantes de entre 18 y 70 años diagnosticados de RP</p>	<p>Estudiar la eficacia de las CM derivadas del cordón umbilical y sus exosomas en el tratamiento de la RP</p>	<p>Se obtuvo una mejora a corto plazo (6 meses) incrementando la AV, obteniendo buenos resultados en la evaluación del campo visual y cambios en el grosor y en la densidad vascular de la retina. Aún no se han obtenido resultados a largo plazo ya que el ensayo sigue en curso.</p>	<p><u>Nivel:</u> 1.c <u>Grado:</u> A</p>
--	------------	---	--	---	--

DISCUSIÓN

Numerosos estudios han demostrado que las CM tienen el potencial de diferenciarse en células fotorreceptoras principalmente mediante **tres métodos**, que incluyen la transducción de genes, el aprovechamiento del soporte celular y el uso de citoquinas (13,20,25,27,28). Varios autores como **Ben M'Barek K** o **Hosseini Shabanan S** han descubierto que las células trasplantadas pueden utilizarse como sustituto de las células degeneradas o pueden liberar algunos factores de crecimiento para mejorar la supervivencia celular, el crecimiento y la función de las células de la retina (13,20-22).

Sin embargo, el uso clínico de estas células presenta varios problemas, como la disponibilidad limitada de células madre pluripotentes de la retina y el rechazo por parte del sistema inmunitario del huésped. La retina está físicamente aislada del sistema inmunitario sistémico y presenta una baja inmunogenicidad (13, 22-24). Tras el trasplante de CM en el espacio subretiniano, la inmunidad sistémica parece ejercer una influencia lenta. Una correlación directa entre la densidad celular injertada y el número de células fotorreceptoras supervivientes es una prueba contundente del efecto de rescate. Sin embargo, la baja tasa de supervivencia de las células trasplantadas es un problema importante en la terapia con CM. Aunque algunas células se integrarán en la retina huésped, un alto porcentaje de precursores fotorreceptores trasplantados disociados permanecen en el espacio subretiniano sin contacto con la retina huésped (13).

Autores como **Ben M'Barek K** y **Monville C** discuten otro tipo de problemática que presenta esta terapia, la bioseguridad. En primer lugar, consideran importante resolver el problema de la amplificación masiva de las CM. Por otro lado, la terapia con células madre diferenciadas debe cumplir los criterios en las aplicaciones clínicas estipulados por las normativas de sanidad, tales como: las células pueden ser suministradas en cantidades ilimitadas, las células producidas no tienen patógenos, no hay diferencias entre los lotes y asegurar que cada CM puede diferenciarse en las células deseadas para el tratamiento ocular. En tercer lugar, los trasplantes no deben formar tumores ni ser perjudiciales para los receptores; es necesario aclarar los mecanismos de acción. En cuarto lugar, debe determinarse qué tipo de células es la más

adecuada para la terapia con CM, la dosis y el estadio más adecuado para que los pacientes con RP las reciban (13).

Dado que los ojos son uno de los pocos órganos emparejados, se puede tratar un ojo mientras el contralateral sirve de control interno. Otros autores como **Jones MK, Lu B, Girman S y Wang S** estudian la problemática de la inmunogenicidad desde el punto de que la función visual es independiente de la dualidad de órganos, de modo que, si uno se daña, el otro ojo puede funcionar de forma relativamente autónoma, el ojo intacto se considera en gran medida un lugar inmunoprivilegiado porque puede soportar tejido o células injertados durante periodos de tiempo prolongados o indefinidos sin que se produzca rechazo. **Jones MK** considera una ventaja este privilegio inmunitario, el cual permite que los tejidos con capacidad regenerativa limitada estén protegidos de respuestas inmunitarias incontroladas, pero en casos de lesión, daño o degeneración ocular, esta protección se ve comprometida y provoca la infiltración de células inmunitarias necesarias para la reparación (19). En el caso de la RP, la retina periférica se ve afectada inicialmente y pueden ser necesarios varios lugares de inyección para abarcar un área satisfactoria de prevención de la visión macular. Si hay múltiples sitios de atrofia geográfica, entonces puede que tenga que haber múltiples implantes o sitios de inyección (12,19,22).

Las células madre pluripotentes humanas (hPSC) comprenden las células madre embrionarias humanas (hESC) y las células madre pluripotentes inducidas humanas (hiPSC). Las hESC, son pluripotentes, por lo que pueden diferenciarse en prácticamente cualquier tipo de célula si se le proporcionan las señales adecuadas, además cuentan con un alto potencial de autorrenovación, por lo que pueden amplificarse durante un número ilimitado de pasajes sin que se alteren sus propiedades fundamentales (14), generando así una línea potencialmente inagotable de células que, según **Jones MK**, pueden utilizarse para pruebas, tratamientos y trasplantes (19).

Sin embargo, **Hosseini Shabanan S et al** defienden que las células progenitoras neurales humanas (hNPCs), derivadas de la corteza prenatal, son altamente expandibles en cultivo con capacidad para sobrevivir, migrar e integrarse en el tejido neural dañado, e impedir la muerte celular. Además, pueden modificarse

para expresar transgenes que codifican factores neurotróficos específicos que son protectores para las neuronas huésped, lo que significa que estas células tienen una capacidad innata para secretar factores de crecimiento específicos y también pueden recombinarse genéticamente para expresar algunos factores neurotróficos. Sobre esta base, el trasplante subretiniano de hNPCs conduce a la preservación duradera de la retina y la función visual, mientras que otras células, como las expuestas por **Jones MK et al**, no son lo suficientemente potentes como para preservar la función visual durante mucho tiempo (19,24).

Liu et al afirman que las células progenitoras de retina (CPR) pueden ser otra fuente para el tratamiento de la RP. Estas células multipotentes ya están restringidas al linaje retiniano y, por lo tanto, no causarán teratomas en los ojos. Como respuesta fisiológica a la degeneración de la retina en la RP, las CPR se activan en la zona proliferativa en las primeras etapas de la enfermedad; sin embargo, a medida que la enfermedad progresa, las poblaciones de células progenitoras se reducen (24). Dado que la pérdida de fotorreceptores y EPR son las principales características de la RP, el trasplante de CPR podría proporcionar una fuente de células para la sustitución de los fotorreceptores perdidos (8,19,24). Recientemente se ha llevado a cabo un ensayo clínico de fase I realizado por **Liu et al** para evaluar la seguridad a largo plazo del trasplante de CPR humanas en 8 pacientes con RP. Se observó una mejora significativa de la agudeza visual en 5 pacientes, además de un aumento de la sensibilidad retiniana en 3 pacientes. Ninguno de los pacientes mostró rechazo inmunitario durante 24 meses de seguimiento. Concluyendo que, en las primeras etapas de la RP, el trasplante de CPR sería útil para salvar los fotorreceptores restantes (24).

En el caso de la RP se destacan dos aplicaciones predominantes de las terapias celulares, la primera expuesta por **Liu et al**, emplea diferenciación de CM en células del EPR para la sustitución de células endógenas del EPR defectuosas o moribundas. La segunda defendida por **Hosseini Shabanan S et al** consiste en explorar las células como sistema de apoyo nutricional para preservar los fotorreceptores y la función visual del paciente mediante la secreción de factores tróficos (13, 19, 24).

Limoli PG et al exponen que las CMM tienen un potencial de diferenciación menor, pero numerosas ventajas: no inducen riesgos de crecimiento incontrolado y reacciones de rechazo, no requiriendo el uso de inmunosupresores; no tienen problemas éticos; son relativamente baratas y fáciles de recolectar (especialmente las derivadas del tejido adiposo); finalmente, tienen una mayor capacidad inmunomoduladora, cumpliendo los prerequisites de la medicina regenerativa (19,21). Tras su administración intravascular, pueden migrar a zonas lesionadas (21). Es por ello que estos investigadores afirman que el injerto de CMM es el método más eficaz ya que produce una variedad de moléculas bioactivas de forma continua, las cuales inhiben el proceso apoptótico en la RP. De hecho, aunque los factores secretados tienen una vida media corta, el injerto celular asegura su producción de forma continua, manteniendo un efecto terapéutico a largo plazo (21). Por todas estas numerosas ventajas, **Limoli PG et al**, consideran más ventajoso el uso de CMM al uso de hPSC mencionadas anteriormente y estudiadas por **Jones MK et al**.

Un estudio de **Huang et al** demostró que las CMM podían diferenciarse en células similares a las del EPR con capacidades morfológicas y fagocíticas similares utilizando los segmentos externos de los fotorreceptores y el medio condicionado del EPR (26).

Sin embargo, otros autores como **Wiącek et al** apostaron por el trasplante intravítreo de células autólogas de linaje negativo derivadas de médula ósea (BM lin-) en pacientes con RP cuya incidencia de la enfermedad oscilaba entre unos pocos años y más de diez años. Los pacientes informaron de una mejora significativa de la AVMC y la AVDMC en el periodo de seguimiento de 12 meses, y la mejora de los parámetros visuales fue más pronunciada en los pacientes que presentaban síntomas desde hacía menos de diez años y mantenían conos foveales funcionales (10).

Por otro lado, **Alcalde I et al** han conseguido avances en el procesamiento celular que han incluido el aislamiento de diferentes células somáticas adultas candidatas a ser desdiferenciadas e inducidas a convertirse en hiPSCs, así como la identificación de nuevos nichos de células madre adultas (y el aislamiento de muchas de ellas para ser diferenciadas a otros tipos celulares). En los trasplantes

de precursores de fotorreceptores de bastones derivados de CM, inicialmente se pensó que se producían mejoras en el funcionamiento visual porque las células del donante se integraban en la retina del huésped, pero estudios posteriores realizados por **Del Cerro M y Gouras P** demostraron que lo que se produce tras el trasplante es un intercambio de material citoplasmático entre las células trasplantadas y las células de la retina huésped, lo que les permite adquirir las proteínas de las que carecían (23).

Autores como **Gasparini S.J o Barber A.C.** exponen que la inyección intravítrea de suspensiones celulares es el método de elección para el trasplante de células madre de médula ósea en la mayoría de los ensayos clínicos. Sin embargo, esta presenta inconvenientes como la necesidad de que las células migren desde el lugar de la inyección hasta el lugar de la pérdida celular, la maduración y diferenciación incompletas en fenotipos específicos y el hecho de que tengan que formar conexiones entre sí, así como con otras células del ojo enfermo, para seguir siendo funcionales. El trasplante de células en forma de lámina supera en parte los inconvenientes de las inyecciones, ya que éstas pueden inmovilizar y dar soporte a las células (23).

En un estudio realizado por **Jin et al**, las hiPSCs, derivadas de pacientes con RP, fueron capaces de rediferenciarse en EPR y en ambos tipos de fotorreceptores con sus propiedades funcionales específicas. Sin embargo, como la causa básica de la degeneración de la retina permaneció inalterada, los bastones sufrieron degeneración por estrés oxidativo mientras que los conos sobrevivieron. Se ha llevado a cabo un ensayo similar de fase I (**Tuekprakhon et al. 2021**) para inyectar BMSC en el espacio intravítreo de 14 pacientes con RP. Durante un periodo de seguimiento de 12 meses, observaron mejoras en su AVMC. Al final, volvió a los valores iniciales. Además, un paciente desarrolló un efecto adverso grave, metaplasia ósea, que tuvo que tratarse quirúrgicamente (24).

En otro ensayo de fase I/II (**Zhao et al. 2020**), 32 pacientes con RP fueron sometidos a infusión de células madre mesenquimales de cordón umbilical humano (UCMSC). Se les realizó un seguimiento durante 12 meses y el análisis del grosor de la mácula mostró que el grosor medio en el noveno mes había

aumentado en comparación con el valor inicial. Sin embargo, al final del duodécimo mes volvió al valor basal. Además, la AVMC de la mayoría de los pacientes se mantuvo o mejoró (24).

Se realizó un seguimiento de 32 pacientes que fueron incluidos en la fase 3 de un estudio con CM durante 12 meses después de las inyecciones de WJ-MSCs (**Özmert E et al**). Los resultados cuantitativos se obtuvieron comparando los valores previos a la inyección y los del 6º y 12º mes. En el tratamiento de la RP, el trasplante subtenoniano de WJ-MSCs se mostró eficaz y seguro en el primer año, similar al sexto mes, no presentando efectos adversos. Las WJ-MSCs no causan problemas éticos ya que se obtienen de residuos médicos del parto como placenta/cordón umbilical. Los antígenos de la superficie celular no provocan reacciones de rechazo tisular y, por tanto, no requieren compatibilidad tisular. Pueden cultivarse en la cavidad subtenoniana relativamente hipovasascular, que es bastante segura en comparación con las aplicaciones subretinianas o intravítreas. En los patrones de herencia autosómica dominante y autosómica recesiva, independientemente de las mutaciones genéticas, **Özmert E et al** han demostrado que el trasplante subtenoniano de WJ-MSC puede considerarse una opción eficaz y segura para ralentizar o detener la progresión de la enfermedad (28).

CONCLUSIONES

- El uso de CM como terapia contra la RP en cualquiera de sus fases es un método eficaz para enlentecer el avance de la enfermedad y paliar los síntomas producidos por la misma a largo plazo, sin embargo, actualmente con su uso, no se ha conseguido revertir la enfermedad.
- Aunque actualmente no exista ningún tratamiento que cure la RP, se están llevando a cabo terapias que intentan frenar su evolución como son la terapia con láser, la optogenética, la farmacológica, la celular y la genética. Siendo estas dos últimas las que están consiguiendo el mayor número de beneficios. Como terapias en proceso de desarrollo encontramos el aprendizaje perceptivo y la estimulación eléctrica.
- La aplicación de CM en enfermos de RP ofrece numerosos beneficios como son la sustitución de fotorreceptores defectuosos, la falta de toxicidad estructural o funcional detectable a largo plazo por parte de las CM, su factible inyección y el mantenimiento de la funcionalidad de la retina y con ello la función visual. Sin embargo, presenta varios perjuicios como la incorrecta maduración y diferenciación de CM o rechazo por parte del sistema inmunitario del huésped.
- Los obstáculos que dificultan la implementación de la TC en enfermos de RP son: la bioseguridad, la inyección y migración de CM, así como su disponibilidad limitada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ortega JT, Jastrzebska B. Neuroinflammation as a Therapeutic Target in Retinitis Pigmentosa and Quercetin as Its Potential Modulator. *Pharmaceutics* [Internet]. 2021 Nov 16 [citado 28 de Noviembre de 2022];13(11):1935. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111935>
2. Wood-Gush HG. Retinitis pigmentosa research: a review. *J R Soc Med* [Internet]. 1989 Jun [citado 31 de Noviembre de 2022]; 82(6):355-8. doi: <https://doi.org/10.1177/014107688908200614>
3. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2006 Oct 11 [citado 2 de Diciembre de 2022]; 1:40. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-40>
4. RETINOSIS PIGMENTARIA (RP) [Internet]. Centro oftalmológico Carballino; [citado 15 de Diciembre de 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.centrooftalmologicocarballino.com/noticias/36/retinosis-pigmentaria-rp>
5. Behar-Cohen F, Gelizé E, Jonet L, Lassiaz P. Anatomie de la rétine. *Médecine/sciences* [Internet]. 2020 Jun 1 [citado 15 de Diciembre de 2022]; 36(6-7):594–9. Doi: <https://doi.org/10.1051/medsci/2020094>
6. Palop Larrea V, Martínez-Mir I. Cefalea, retinosis pigmentaria y vitamina A [Headaches, pigmentary retinosis, and vitamin A]. *Aten Primaria* [Internet]. 2008 Oct [citado 15 de Diciembre de 2022];40(10):532-3. Recuperado a partir de: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-cefalea-retinosis-pigmentaria-vitamina-a-13127238>
7. García E, Laura M, Gil M, María A, Rubio P. Retinosis pigmentaria: Avances diagnósticos y terapéuticos. *Revista de informacion e investigación oftalmológica de Laboratorios Thea* [Internet].2015 [citado el 30 de Diciembre de 2022]; 73(2): 1-32. Recuperado a partir de: https://www.laboratoriosthea.com/medias/thea_informacion_73.pdf
8. Electrorretinograma o electroretinografía. [Internet]. Centro Oftalmológico Barcelona ICR. [citado el 30 de Diciembre de 2022]. Recuperado a partir de: <https://icrcat.com/tratamientos-pruebas/electrorretinograma/>
9. Dias MF, Joo K, Kemp JA, Fialho SL, da Silva Cunha A, Woo SJ, Kwon YJ. Molecular genetics and emerging therapies for retinitis

- pigmentosa: Basic research and clinical perspectives. *Progress in Retinal and Eye Research* [Internet]. Marzo de 2018 [citado el 30 de Diciembre de 2022]; 63:107-31. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.10.004>
10. Sharma A, Jaganathan BG. Stem Cell Therapy for Retinal Degeneration: The Evidence to Date. *Biologics* [Internet]. 2021 Jul 27 [citado el 10 de Enero de 2023]; 15:299-306. doi: <https://doi.org/10.2147%2FBTT.S290331>
 11. Gawęcki M. Laser treatment in retinitis pigmentosa-a review. *Lasers Med Sci*. [Internet]. 2020 Oct [citado el 10 de Enero de 2023];35(8):1663-1670. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10103-020-03036-9>
 12. Battaglini L, Di Ponzio M, Ghiani A, Mena F, Santacesaria P, Casco C. Vision recovery with perceptual learning and non-invasive brain stimulation: Experimental set-ups and recent results, a review of the literature. *Restor Neurol Neurosci* [Internet]. 2022 [citado el 12 de Enero de 2023]; 40(3):137-168. Doi: <https://doi.org/10.3233/rnn-221261> .
 13. He Y, Zhang Y, Liu X, Ghazaryan E, Li Y, Xie J, Su G. Recent advances of stem cell therapy for retinitis pigmentosa. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2014 Aug 20 [citado el 15 de Enero de 2023]; 15(8):14456-74. doi: <https://doi.org/10.3390%2Fijms150814456>
 14. Ben M'Barek K, Monville C. Cell Therapy for Retinal Dystrophies: From Cell Suspension Formulation to Complex Retinal Tissue Bioengineering. *Stem Cells Int* [Internet]. 2019 Jan 23 [citado el 23 de Enero de 2023]; 2019:4568979. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/4568979>
 15. Maeda A, Mandai M, Takahashi M. Gene, and Induced Pluripotent Stem Cell Therapy for Retinal Diseases. *Annu Rev Genomics Hum Genet* [Internet]. 2019 Aug 31 [citado el 23 de Enero de 2023]; 20:201-216. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083118-015043>
 16. O'Neal TB, Luther EE. Retinitis Pigmentosa. StatPearls Publishing [Internet] 2023 [citado el 28 de Enero de 2023]. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519518/z>
 17. ¿Qué es la discapacidad visual, la baja visión y la ceguera legal? [Internet]. ASDEDIS. 2021 [citado el 29 de Enero de 2023]. Recuperado a partir de: <https://asdedis.org/que-es-la-discapacidad-visual/>

18. EBE PAS en M, Recursos. Nuevos niveles de evidencia y grados de recomendación JBI [Internet]. Enfermería Basada Evidencias (EBE). 2015 [citado el 5 de Febrero de 2023]. Recuperado a partir de: <https://ebevidencia.com/archivos/2099>
19. Jones MK, Lu B, Girman S, Wang S. Cell-based therapeutic strategies for replacement and preservation in retinal degenerative diseases. Prog Retin Eye Res [Internet]. 2017 May [citado el 8 de Febrero de 2023]; 58:1-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.01.004>
20. Artero Castro A, Lukovic D, Jendelova P, Erceg S. Concise Review: Human Induced Pluripotent Stem Cell Models of Retinitis Pigmentosa. Stem Cells [Internet]. 2018 Apr [citado el 14 de Febrero de 2023]; 36(4):474-481. doi: <https://doi.org/10.1002/stem.2783>
21. Limoli PG, Vingolo EM, Limoli C, Nebbioso M. Antioxidant and Biological Properties of Mesenchymal Cells Used for Therapy in Retinitis Pigmentosa. MDPI [Internet]. 2020 Oct 13 [citado el 26 de Febrero de 2023];9(10):983. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox9100983> .
22. Tezel TH, Ruff A. Retinal cell transplantation in retinitis pigmentosa. Taiwan J Ophthalmol [Internet]. 2021 Dec 6 [citado el 26 de Febrero de 2023];11(4):336-347. doi: https://doi.org/10.4103%2Ftjo.tjo_48_21
23. Alcalde I, Sánchez-Fernández C, Martín C, De Pablo N, Jemni-Damer N, Guinea GV, et al. Human Stem Cell Transplantation for Retinal Degenerative Diseases: Where Are We Now? Medicina (Kaunas) [Internet]. 2022 Jan 10 [citado el 5 de Marzo de 2023];58(1):102. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina58010102>
24. Hosseini Shabanan S, Seyedmiraeei H, Barnea A, Hanaei S, Rezaei N. Stem cell transplantation as a progressing treatment for retinitis pigmentosa. Cell Tissue Res [Internet]. 2022 Feb [citado el 7 de Marzo de 2023]; 387(2):177-205. doi: <https://doi.org/10.1007/s00441-021-03551-3>
25. Tuekprakhon A, Sangkitporn S, Trinavarat A, Pawestri AR, Vamvanij V, Ruangchainikom M, et al. Intravitreal autologous mesenchymal stem cell transplantation: a non-randomized phase I clinical trial in patients with retinitis pigmentosa. Stem Cell Res Ther [Internet]. 2021 Jan 9 [citado el 14 de Marzo de 2023];12(1):52. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02122-7>

26. Oner A, Gonen ZB, Sinim N, Cetin M, Ozkul Y. Subretinal adipose tissue-derived mesenchymal stem cell implantation in advanced stage retinitis pigmentosa: a phase I clinical safety study. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2016 Dec 1 [citado el 20 de Marzo de 2023]; 7(1):178. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0432-y>
27. Siqueira RC, Messias A, Messias K, Arcieri RS, Ruiz MA, Souza NF, et al. Quality of life in patients with retinitis pigmentosa submitted to intravitreal use of bone marrow-derived stem cells (Reticell -clinical trial). *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2015 Mar 14 [citado el 20 de Marzo de 2023]; 6(1):29. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0020-6>
28. Özmert E, Arslan U. Management of retinitis pigmentosa by Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells: prospective analysis of 1-year results. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2020 Aug 12 [citado el 22 de Marzo de 2023];11(1):25. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-020-1549-6>
29. Erkılıç K, TC Erciyes University. The Effect of Wharton Jelly-derived Mesenchymal Stem Cells and Stem Cell Exosomes on Visual Functions in Patients With Retinitis Pigmentosa [Internet]. *clinicaltrials.gov*. 2022 [citado el 22 de Marzo de 2023]. Recuperado a partir de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05413148>

ANEXOS

ANEXO I

Tabla 4: Niveles de Evidencia del JBI

NIVELES DE EVIDENCIA DEL JBI	
Nivel 1- Diseños Experimentales	Nivel 1.a: Revisión Sistemática o ECA
	Nivel 1.b: Revisión sistemática de ECA y otros diseños de estudio
	Nivel 1.c: ECA
	Nivel 1.d: Pseudo-ECA
Nivel 2- Diseños Cuasiexperimentales	Nivel 2.a: Revisión sistemática de estudios cuasiexperimentales
	Nivel 2.b: Revisión sistemática de estudios cuasiexperimentales y otros diseños menores.
	Nivel 2.c: Estudio prospectivo controlado cuasiexperimental.
	Nivel 2.d: Pre-test/Post-test o grupo control histórico/retrospectivo
Nivel 3- Diseños Observacionales-Analíticos	Nivel 3.a: Revisión Sistemática de estudios de cohortes comparables
	Nivel 3.b: Revisión Sistemática de estudios de cohortes comparable y otros diseños menores
	Nivel 3.c: Estudio de Cohortes con grupo control

	Nivel 3.d: Estudios de control de casos
	Nivel 3.e: Estudio observacional sin grupo control
Nivel 4- Estudios Observacionales-Descriptivos	Nivel 4.a: Revisión sistemática de estudios descriptivos
	Nivel 4.b: Estudios transversal
	Nivel 4.c: Estudio de serie de casos
	Nivel 4.d: Estudio de caso
Nivel 5- Opinión de experto e Investigación	Nivel 5.a: Revisión Sistemática de opinión experta
	Nivel 5.b: Consenso de expertos
	Nivel 5.c: Investigación/opinión de un solo experto

El grado de recomendación tiene que ver con su relevancia y con el balance riesgo/beneficio que de esta recomendación se derivara (18).

Tabla 5. Grados de recomendación JBI

GRADOS DE RECOMENDACIÓN DEL JBI	
GRADO A	GRADO B
Recomendación “ Fuerte ” <ul style="list-style-type: none"> • Los efectos deseables superan claramente lo indeseables • Existe evidencia de calidad adecuada • Hay un beneficio o no hay impacto en el uso de los recursos 	Recomendación “ Débil ” <ul style="list-style-type: none"> • Los efectos deseables parecen superar los indeseables, pero no está claro • La evidencia existente no es de calidad adecuada

<ul style="list-style-type: none">• Los valores, preferencia y experiencias del paciente se han tenido en cuenta	<ul style="list-style-type: none">• Hay un beneficio, ningún impacto o un impacto mínimo en el uso de los recursos• Los valores, preferencias y experiencias del paciente pueden haberse tenido en cuenta o no
--	---