

Nueva luz en Retinosis Pigmentaria: tipos de herencia y ayudas optométricas

*César Urtubia Vicario - **Pere Garriga Solé

El término Retinitis Pigmentosa (RP) describe un amplio grupo de retinopatías de tipo hereditario, que aparece muy heterogéneo tanto desde un punto de vista genético como clínico. La Retinitis Pigmentosa (RP) es actualmente la principal causa de ceguera en individuos adultos y no tiene cura hasta la fecha. Tiene una prevalencia de alrededor de 1,5 millones de personas en el mundo y su incidencia es de aproximadamente 1 por cada 4.000. El primer síntoma que presentan los afectados es una nictalopía (ceguera nocturna) que aparece en la primera infancia y que durante varios años puede ser único. En un estadio más avanzado se pierde progresivamente la visión periférica (reducción del campo visual) debido a la degeneración de los bastones. El diagnóstico de la RP puede confirmarse mediante estudios psicofísicos y electrodiagnóstico. Dryja descubrió en 1990 las primeras mutaciones causantes de RPad en el gen de la rodopsina. En los últimos 15 años se han ido detectando mutaciones en otros genes de los bastones que codifican no sólo para la rodopsina sino para varias proteínas del proceso de fototransducción visual. Los tipos de RP hereditaria se clasifican en varias categorías con una prevalencia que varía sensiblemente según las estimaciones de diversos autores. El profesional de la optometría puede ayudar al paciente mediante dispositivos ópticos que contribuyan a conseguir un mejor rendimiento de su visión, ya que esta patología produce unas limitaciones visuales importantes.

Palabras clave

Distrofia retiniana, fotorreceptor, fototransducción, retinitis pigmentosa, rodopsina, ayudas optométricas.

INTRODUCCIÓN

De entre los varios tipos de distrofias retinianas con etiología diversa, la Retinitis Pigmentosa es la más frecuente. El término *Retinitis Pigmentosa* (RP) describe un amplio grupo de retinopatías de tipo hereditario, que aparece muy heterogéneo tanto desde un punto de vista genético como clínico³⁰. Donders acuñó en 1857 el término original *Retinitis Pigmentosa*, si bien implica incorrectamente una condición inflamatoria (itis) cuando en realidad se trata de una distrofia difusa, generalmente bilateral y simétrica por lo que en otros ámbitos se describe como *Retinosis Pigmentaria*⁶: La Retinitis Pigmentosa (RP) es actualmente la principal causa de ceguera en individuos adultos y no tiene cura hasta la fecha. Tiene una prevalencia de alrededor de 1,5 millones de personas en el mundo y su incidencia es de aproximadamente 1 por cada 4.000^{17 16}. Tradicionalmente se

acepta que la progresión de la disfunción visual es más baja en quienes presentan RPad (la menos grave), seguida de RPar y, por fin, de quienes padecen RPX¹⁷. En España el número de afectados supera los 15.000 individuos, estimándose en 480.000 los portadores del gen defectuoso y, por tanto, posibles transmisores de esta enfermedad¹.

CLÍNICA DE LA RETINOSIS PIGMENTARIA

El primer síntoma que presentan los afectados es una nictalopía (ceguera nocturna) que aparece en la primera infancia y que durante varios años puede ser único. En un estadio más avanzado se pierde progresivamente la visión periférica (reducción del campo visual) debido a la degeneración de los bastones¹⁶. El enfermo lo advierte más bien a causa de una torpeza en sus movimientos, que le hacen chocar con algunos objetos, que por una toma de conciencia de la reducción de su campo visual. Posteriormente se produce la degeneración de los conos, se reduce la circulación sanguínea de la retina y, por fin, degenera el epitelio pigmentario hasta la pérdida total de la visión.



Manifestaciones propias de la enfermedad.

Al examinar la retina se observa la tríada clásica⁶: 1. Cambios pigmentarios. 2. Adelgazamiento o atenuación de los vasos sanguíneos. 3. Palidez del nervio óptico. *Cambios pigmentarios retinianos.* Se hace muy evidente una despigmentación o atrofia del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y depósitos de pigmento en la retina. *Campo visual.* En primer lugar, estas manifestaciones aparecen en la región medio-periférica y se extienden hacia el centro o hacia la periferia con el progreso de la enfermedad, dando lugar a un escotoma anular en el campo visual. La contracción progresiva del campo visual deja finalmente una isla de visión central¹⁶. Los depósitos de pigmento, que sin duda procede del EPR, como demuestran recientes estudios histológicos, toman a menudo la forma de granos o hebras de pigmento negro, si bien son frecuentes los granos o las motas pequeñas e irregulares⁵. Asimismo, debido al depósito de pigmento sobre las paredes de los vasos retinianos puede manifestarse una acusada pigmentación perivascular. *Atenuación arteriolar.* En la retina normal los fotorreceptores y las células del EPR captan casi el 50% del oxígeno de la retina. En la retinitis pigmentosa ambas capas se deterioran progresivamente como consecuencia de la patología y requieren

menos oxígeno. Como consecuencia, los vasos sanguíneos se adelgazan. Esta retracción de las arteriolas retinianas se hace más evidente a medida que progresa la enfermedad. *Cabeza del nervio óptico.* Con el progreso de la enfermedad adquiere una palidez cérea (aunque es el signo menos fiable de la RP). Los cuerpos hialinos (drusas) en la cabeza del nervio óptico se observan con más frecuencia en pacientes con RP que en individuos normales. *Otros signos clínicos:* aparecen además otros signos clínicos característicos, como maculopatías, catarata subcapsular posterior y fondo de ojo en mosaico²¹.

Electrodiagnóstico

El diagnóstico de la RP puede confirmarse mediante estudios psicofísicos y electrodiagnóstico^{13,14}. *Electrorretinografía.* En este sentido, el electrorretinograma, incluso durante los primeros estadios de la enfermedad, antes de que aparezcan signos clínicos (los cambios del fondo ocular son mínimos), presenta una amplitud muy inferior a lo normal⁴ (Fig 1). Estos cambios afectan predominantemente al ERG escotópico, permaneciendo relativamente preservado el fotópico. *Electrooculografía.* Valora el grado de daño en el epitelio pigmentario. En estos pacientes la amplitud del EOG no aumenta con el incremento lumínico. En general, las pruebas elec-

trofisiológicas demuestran una pérdida aparentemente desproporcionada de la respuesta eléctrica a la luz⁷.

Pruebas optométricas

Agudeza visual. La AV puede encontrarse dentro de un rango normal durante muchos años hasta que se desarrollan cataratas o aparecen cambios en la mácula⁷. *Adaptometría.* Una forma muy efectiva de determinar los cambios en el campo visual son los estudios de los umbrales de luz perimétrica en condiciones de adaptación a la oscuridad. Este método puede demostrar una elevación generalizada de los umbrales de los bastones, incluso en casos iniciales y en áreas que parecen normales en la exploración rutinaria. *Discriminación cromática.* En fases avanzadas de la enfermedad (afectación de los conos o afecciones maculares), la visión del color queda afectada en forma paralela a su progresión, con lo que aparecen manifestaciones de visión defectiva de los colores. *Campimetría.* Los defectos campimétricos suelen empezar en los cuadrantes temporales inferiores y se alargan gradualmente para formar un escotoma en anillo entre los meridianos de los 10 y los 40 grados¹⁷. El escotoma se extiende en todas direcciones, si bien deja islotes de visión normal¹⁴ (Fig. 2). En estadios avanzados suelen quedar dos áreas de visión: una central de 5 a 10 grados y un pequeño islote en el cuadrante temporal inferior. Varios autores indican que la visión central nunca se pierde mientras exista dicho islote temporal inferior⁵. La rejilla de Amsler se puede utilizar para medir el número de grados de campo central que están disponibles para leer y desplazarse. El campo central puede seguir siendo funcional en la RPad. *AFG (angiofluoresceingrafía).* Mostrará una hiperfluorescencia moteada del fondo del ojo, a veces con exposición de grandes vasos coroideos.

La rodopsina y la fototransducción

Rodopsina. La rodopsina es la proteína fotorreceptora de la retina, que se localiza en las membranas de los discos de sus segmentos externos y pertenece a la superfamilia de receptores acopla-

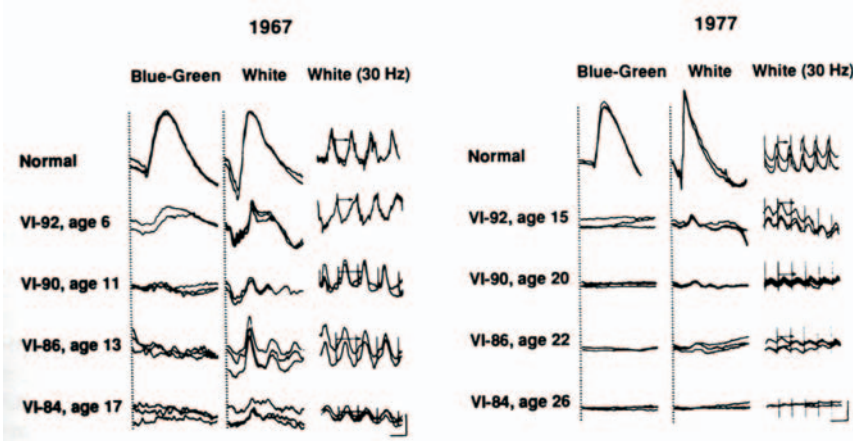


Fig. 1 Electrorretinogramas registrados en 1967 y 1977 de un sujeto normal y cuatro miembros afectados de una familia con una retinitis pigmentosa del tipo dominante transmitida a lo largo de seis generaciones. Se indica el número de pedigrée y la edad de cada paciente. En la gráfica se representa una de cada tres respuestas al estímulo (de Berson, 1992).

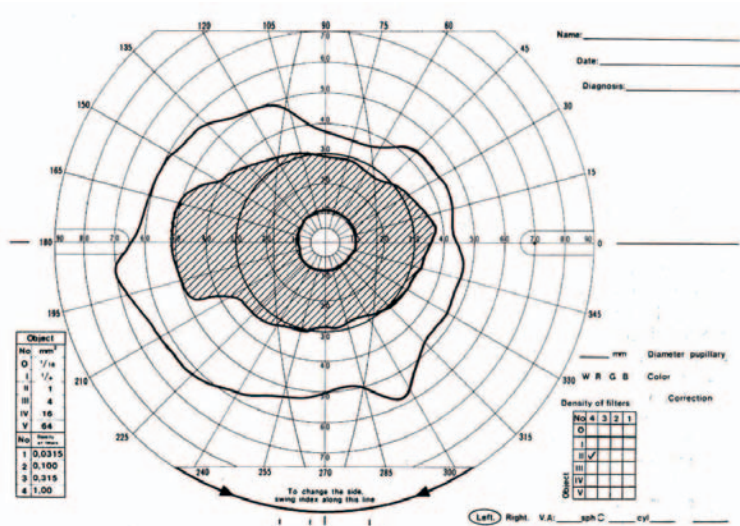


Fig. 2. Campo visual (campímetro de Goldmann) correspondiente ojo izquierdo de un paciente con retinitis pigmentosa. Se aprecia un escotoma en anillo medio-periférico (de Grover y col, 1997).

dos a proteína G (GPCR)¹². Se la llamó en un principio *eritropsina* o *púrpura visual*, por el color púrpura o magenta que da esta tonalidad a la retina. Posteriormente se la denominó *rodopsina* de rhodos: rosado y *rod* en inglés: bastón²⁷. Por la acción de la luz se decolora (blanqueamiento), lo que supone su escisión, y recupera su color en la oscuridad. Consta de una porción proteica, escotopsina y de una porción prostética que actúa como captador del fotón (cromóforo), el retinal *11-cis*. *Fototransducción* Cuando la luz incide sobre el fotorreceptor, las moléculas de rodopsina se hidrolizan y sufren una reestructuración conformacional¹¹. Como consecuencia del proceso, se hiperpolariza la membrana del fotorreceptor mediante el cierre de los canales

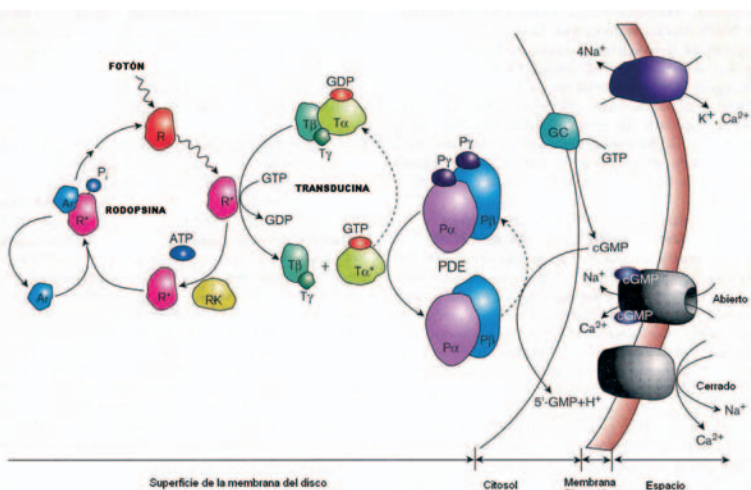


Fig. 3. Vía de los nucleótidos cíclicos en la fototransducción.

catiónicos que impedirán el paso de más de un millón de iones Na⁺ por molécula de rodopsina en 1s., lo que supone un potente proceso fotomultiplicador^{28,30} (Fig 3).

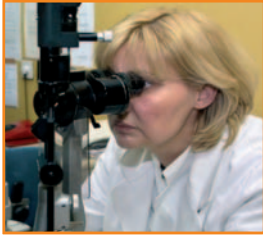
Genética molecular de la Retinosis Pigmentaria

Bhattacharya describió en 1984 la relación de la retinosis pigmentaria ligada al cromosoma X (RPlx) con una localización específica (locus) en el brazo corto del cromosoma X³. La rodopsina viene expresada por un gen que se localiza en el cromosoma 3. En 1989 se publicó la relación causal de la Retinosis Pigmentaria autosómica dominante (RPad) con un locus en el cromosoma 3²³. Dryja descubrió en 1990 las primeras mutaciones causantes de RPad en el gen de la rodopsina⁸. Las distrofias hereditarias muestran una extensa variedad de fenotipos, que puede deberse a: mutaciones en genes diferentes; mutaciones diferentes en el mismo gen (heterogeneidad alélica); variabilidad en el entorno genético en el que se expresa el gen o modulación por factores ambientales. En los últimos 15 años se han ido detectando mutaciones en otros genes de los bastones que codifican no sólo para la rodopsina sino para varias proteínas del proceso de fototransducción visual^{22,24}. Hasta la actualidad se han detectado mutaciones en un gran número de genes asociados con RP (veintiuno), Amaurosis Congénita de Leber (LCA, siete), Síndrome de Usher tipo II (cuatro) y Síndrome de Bardet-Biedl (cuatro)¹⁰.

Herencia y Tipos de RP (Genética mendeliana)

El reciente estudio de clasificación metabólica y correlaciones fenotipo-genotipo, efectuado por Maubaret y col (2005)²², muestra la amplia heterogeneidad genética de las formas típicas de Rp no sindrómica (distrofias de conos y bastones). Así, han sido identificados 11 genes y un locus para las formas dominantes, 17 genes y 5 loci para las formas recesivas, 2 genes y 2 loci para las formas ligadas al cromosoma X. Los tipos de RP hereditaria se clasifican en varias categorías con una prevalencia que varía sensiblemente según las estimaciones de diversos autores:

Retinitis Pigmentosa autosómica dominante (RPad). La padece como mínimo uno de los progenitores y la transmitirá a algunos de sus hijos (15-22% de los afectados)^{1,32}. La RPad es muy heterogénea, tanto desde el punto de vista clínico como respecto a su base genética. En algunas ocasiones su comienzo es precoz y se caracteriza por una pérdida difusa de la funcio-



nalidad de los bastones, quedando la de los conos relativamente preservada en las fases iniciales de la enfermedad (Tipo I). En otras, manifiesta una pérdida regional tanto de la función de los bastones como de la de los conos en las áreas afectadas, siendo su desencadenamiento algo más tardío (Tipo II). Es la forma menos grave, ya que su progresión es lenta. Los individuos afectados conservan una visión central aceptable hasta los 50 o 60 años. Se conocen localizaciones (loci) de hasta treinta genes de los que al menos doce han sido identificados o clonados. Con menor frecuencia, también se asocian con RPad mutaciones en el factor de transcripción NRL¹⁹.

Retinitis Pigmentosa autosómica recesiva (RPar). Ninguno de los progenitores tiene por qué manifestar la enfermedad (portadores), pero en los hijos en los que coincidan los dos genes afectados se manifestará. La RPar es cuantitativamente la manifestación principal de la RP (20% a 25%)³², dado que se presume que todos los casos monogénicos son recesivos y, como la adRP, presenta una amplia heterogeneidad genética. Es probable que muchos de los casos esporádicos, en los que se carece de historia familiar, respondan en realidad a este tipo de herencia. Se han localizado mutaciones en veinte genes de los que catorce han sido clonados³¹ o existen parámetros clínicos concretos que permitan distinguirla claramente de la RPad o de la RPix. En las fases iniciales los enfermos presentan problemas de adaptación a la oscuridad en la adolescencia y evolucionan rápidamente a ceguera nocturna y cataratas (Fig. 4). Ruiz y col. (1998)²⁶ encontraron un nuevo gen RPar en el brazo largo del cromosoma 6. Estimaron su prevalencia en torno al 10-20% de las familias RPar españolas. La frecuencia de este nuevo gen es la más alta detectada para un gen RP recesivo en todo el mundo. Por otra parte, Martínez-Mir y col. (1998)²⁰ mapearon un nuevo locus de RPar en 1p13-p21 (RP19) que se localiza en el mismo locus que la enfermedad de Stargardt. Ha sido identificado como el gen ABCR, cinta transportadora del enlace específico para el ATP de la retina.

Retinitis Pigmentosa ligada al cromosoma X (RPIX).

Corresponde al 10%-15% de los afectados de RP³². Las mujeres la transmiten, pero sólo la padecen los hombres. Mediante análisis de ligamiento han sido localizados cinco loci para RPx en los genes: RP3 (y RP15 para el mismo fenotipo), RP2, RP23, RP6, RP24³¹. Con el tipo RP3 se han asociado las mutaciones en el RPGR (factor regulador de la GTPasa en Retinitis Pigmentosa). En general, la manifestación de esta modalidad de RP en los varones afectados por cualquiera de las modalidades de la RP ligadas al cromosoma X es más grave, tanto en lo que se refiere a su comienzo más precoz como a su más rápida progresión en una edad más temprana, que en la RPad o en la Rpar. Aparece normalmente en el primer decenio de vida y hacia el tercero o cuarto se da un rápido progreso hacia una ceguera parcial o total (Fig. 5).

Retinitis Pigmentosa digénica (RPdg).

La RP digénica tiene su causa en la segregación simultánea de mutaciones heterocigotas en dos genes diferentes, *RDS-periferina* y *ROM-1*. **Herencia digénica dialélica:** En un pequeño grupo de familias con RP los individuos afectados son heterocigotos compuestos para una mutación específica *RDS* (Leu185Pro) y una de las diferentes mutaciones *ROM1*. Los individuos de la familia que poseen sólo la mutación *RDS* o la *ROM1* no están afectados, lo cual sería el primer ejemplo de un trastorno digénico en genética humana y por otra parte demuestra la relación funcional entre ambas proteínas⁹. Puesto que el gen *periferina/RDS* se localiza en el cromosoma 6 y el *ROM1* en el cromosoma 11, las dos mutaciones de la RP digénica segregarán de manera independiente y ambas pueden heredarse por la descendencia de un individuo afectado (25% de probabilidad), con lo que estamos ante un

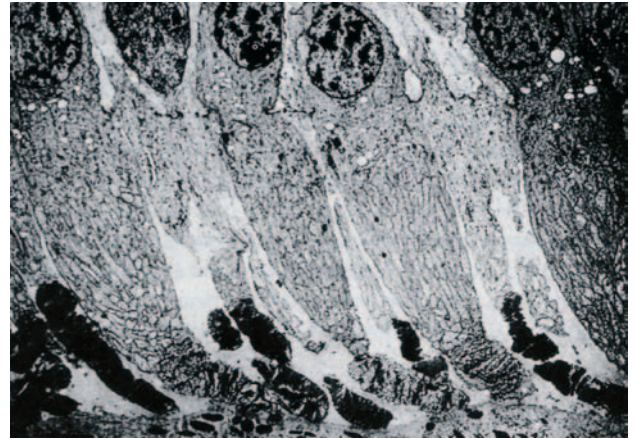


Fig. 4. Electromicrografía de la mácula de una paciente de 56 años con retinitis pigmentosa del tipo recesivo asociada a una sordera parcial (de Berson, 1992).

patrón de herencia pseudodominante. **Herencia digénica trialélica:** Algo más de un 5% de los afectados de RP presentan el síndrome de Bardet-Biedl (BBS), en los que la degeneración retiniana se cohereda con polidactilia, baja estatura, obesidad troncal, hipogenitalismo, retraso mental y la enfermedad de Kidney. Recientemente se ha demostrado que se trata de una herencia digénica trialélica, ya que en las familias estudiadas se han hallado mutaciones en ambos locus para el primer locus de BBS (normalmente el BBS2) y en uno de los alelos del segundo locus del BBS (BBS6)¹⁸.

Retinitis Pigmentosa mitocondrial. Es poco frecuente y se debe a mutaciones en el ADN mitocondrial de las células fotorreceptoras. Las mitocondrias tienen origen materno, por lo que si sufren mutaciones los hijos de ambos sexos manifestarán la enfermedad. En este caso, la RP suele ir acompañada de alteraciones en otros órganos (RP sindrómica)⁷.

Síndrome de Usher tipo II. El síndrome de Usher es un grupo clínica y genéticamente heterogéneo caracterizado por la combinación de Retinitis Pigmentosa de tipo recesivo y sordera de percepción congénita. El *Síndrome de Usher tipo I (USH1)*, que se manifiesta con sordera profunda y carencia de función vestibular, no presenta distrofia retiniana. El *Síndrome de Usher tipo II (USH2)* presenta una ligera pérdida de audición, función vestibular normal y Retinitis Pigmentosa⁵.

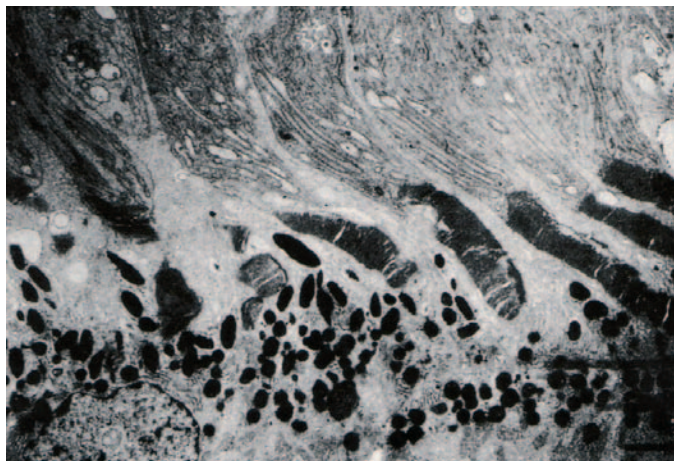


Fig. 5 Electromicrografía de la retina periférica de un paciente de 26 años con retinitis pigmentosa de la variedad ligada al cromosoma X.

Muerte celular en la Retinitis Pigmentosa.

La pérdida de fotorreceptores en las distrofias retinianas se produce fundamentalmente por apoptosis (muerte celular programada). Sólo los bastones expresan el gen de la rodopsina, los conos no. De aquí que la predicción de anomalías visuales para la Retinosis Pigmentaria debería ser como máximo visión en túnel y ceguera nocturna. Sin embargo, los pacientes se quedan totalmente ciegos como consecuencia de la muerte de conos además de la de bastones. Recientemente Ripps ha propuesto que esta muerte inducida de conos se lleve a cabo mediante lo que él ha llamado un efecto "espectador" ("bystander"), mediado por "uniones hendidas" (*gap junctions*) que existen entre ambos tipos de fotorreceptores²⁵. Estas uniones íntimas permiten que las cargas iónicas atraviesen directamente las membranas de dos fotorreceptores que están en contacto, lo que se conoce con el nombre de *sinapsis eléctricas*, las cuales transmiten la señal visual, en sentido horizontal, entre unos fotorreceptores y otros²⁹. Ripps propone que mediante estos canales iónicos acoplados entre una membrana y otra pasen sustancias tóxicas (necróticas) de los bastones a los conos, explicando así la degeneración posterior de éstos.

TRATAMIENTO

En la práctica actual no existe un tratamiento específico para pacientes con distrofias retinianas y por lo tanto no lo hay para los que padecen la RP. Los tratamientos que se utilizaron en un principio se basaban en la ingestión de vitamina A, si bien los resultados no fueron muy satisfactorios. Actualmente los proyectos de investigación en marcha buscan desarrollar tratamientos basados

en tres aspectos⁵: *Manipulación de la apoptosis de los fotorreceptores*. Se han usado terapéuticamente varios factores de crecimiento para modificar la ruta apoptótica y el retraso en la degeneración de los fotorreceptores en modelos animales de distrofia retiniana. *Estrategias de terapia génica*. Se ha empleado la metodología básica de introducción de genes funcionales antiapoptóticos con diferentes vectores víricos, en modelos de roedor, para la recuperación de los fotorreceptores utilizando varias técnicas. *Trasplante de fotorreceptores y de epitelio pigmentario de la retina*. No obstante, aún no se ha conseguido el trasplante con éxito

de fotorreceptores funcionales, aunque se han llevado a cabo experimentos con ratas.

AYUDAS OPTOMÉTRICAS

En los países desarrollados, en los que la mayor parte de la población reside en ciudades bien iluminadas y con medios de transporte aceptables, la pérdida de visión para la lectura, mediada por los conos, tiene un impacto en la calidad de vida mucho más importante que la ceguera nocturna y la pérdida de campo visual causada por la pérdida funcional de los bastones. El profesional de la optometría puede ayudar al paciente mediante dispositivos ópticos que contribuyan a conseguir un mejor rendimiento de su visión, ya que esta patología produce unas limitaciones visuales importantes. Dado que los afectados de RP pueden conservar una buena AV diurna aunque su CV esté muy limitado, las ayudas que prescribe el optometrista irán destinadas más que a mejorar la AV a lograr un aumento de su campo visual. Algunos de estos pacientes pueden beneficiarse con las ayudas convencionales de baja visión, como telescopios para visión lejana, lupas o circuitos de televisión para leer.

También se han diseñado ayudas ópticas específicas para pacientes con retinosis pigmentaria que cumplan los siguientes objetivos⁶: *Favorecer la visibilidad nocturna*. Se utilizan linternas de alta intensidad con un amplio haz de luz. Su empleo es limitado por su gran tamaño y pesadez. *Intensificar la imagen*. Estos dispositivos amplifican eléctricamente la luz disponible bajo condiciones escotópicas hasta sobrepasar el umbral de visión de los conos y producen una imagen en una pantalla de fósforo. Se emplean dispositivos monocu-



lares como el "nightscope" y el "pocketscope", especialmente en los estadios precoces e intermedios de la enfermedad. *Amplificar el campo visual.* Debido a que estos pacientes presentan una reducción considerable del mismo. Su estructura es muy similar a la de una mirilla de la puerta de entrada de una casa. Son útiles si el paciente permanece en reposo y mira hacia una zona bien iluminada. Sin embargo producen mucha distorsión de imágenes y la persona no calcula bien las distancias por lo cual su movilidad está muy reducida. *Evitar el deslumbramiento.* En este sentido es aconsejable el uso de filtros, ya que la luz solar perjudica a estos pacientes debido a su más larga adaptación a la luz, produciéndoles deslumbramiento. Los filtros más utilizados son los *Corning Photocromatic Filter (CPF)*. Como primera elección puede considerarse el CPF 550, el cual no deja pasar las longitudes de onda inferiores a 550 nm. Como segunda opción podría elegir-

se el CPF 527. No obstante, es preferible probar los diferentes filtros existentes. Son filtros de color anaranjado y rojizo⁷.

CONCLUSIONES

El término *Retinosis Pigmentaria (RP)* describe un amplio grupo de retinopatías de tipo hereditario, que aparece muy heterogéneo tanto desde un punto de vista genético como clínico. El diagnóstico de la RP puede confirmarse mediante estudios psicofísicos, electrodiagnóstico y varios tipos de pruebas optométricas. Además de la asociada al Síndrome de Usher tipo II existen cinco tipos básicos de herencia para la Retinosis Pigmentaria: Retinosis Pigmentaria autosómica dominante (RPad), Retinosis Pigmentaria autosómica recesiva (RPar), Retinosis Pigmentaria ligada al cromosoma X (RPIX), Retinosis Pigmentaria digénica (RPdg) y Retinosis Pigmentaria mitocondrial. Tradicionalmente se acepta que la progresión de la disfunción visual es más

baja en quienes presentan RPad, seguida de RPar y, por fin, de quienes padecen RPIX. Si bien actualmente la RP no tiene cura, las investigaciones sobre posibles tratamientos se basan en tres aspectos: manipulación de la apoptosis de los fotorreceptores, estrategias de terapia génica y trasplante de fotorreceptores y de epitelio pigmentario de la retina.

DATOS DE LOS AUTORES

* César Urtubia Vicario, profesor de Fisiología Ocular y Neurofisiología de la Visión. Departament d'Optica i Optometria. Escola Universitaria d'Optica i Optometria de Terrassa (UPC). Pertenece al grupo de investigación CBMI (Centro de Biotecnología Molecular e Industrial).

**Pere Garriga Solé, profesor de Química y Materiales Ópticos. Departament d'Enginyeria Química. Escola Universitaria d'Optica i Optometria (UPC). Director del grupo de Investigación CBMI.

BIBLIOGRAFÍA

- AARPC, Associació d'Afectats de Retinosis Pigmentaria de Catalunya.(2001) web retinosiscat.org.
- ANDRES, A., KOSOV, A., ROCA, E., MANYOSA, J., URTUBIA, C., GÖTZENS, G., GARRIGA, P. (1998). "Estudio molecular de mutaciones en rodopsina asociadas a retinosis pigmentaria". *Visión*. N° 14: 14-17.
- BATTACHARYA, S.S., WRIGHT AF, CLAYTON JG, PRICE WH, PHILLIPS CI, McKEOWN CM, JAY M, BIRD AC, PEARSON PL, SOUTHERN EM. (1984). "Close genetic linkage between X-linked retinitis pigmentosa and a restriction fragment length polymorphism identified by recombinant DNA probe L128". *Nature*, 309: 253-255
- BERSON E.L. (1993) "Retinitis Pigmentosa. The Friedenwald Lecture". *Invest. Ophthalmol. and Vis. Sci.* 34: fig 5
- BESSANT D.A. D.A.R, KAUSHAL S, BHATTACHARYA S.S. (2004). En: Adler, Fisiología del ojo. Aplicación clínica. (10ª edición). Paul L. Kaufman y Albert Alm editores. Madrid-Barcelona: Elsevier Cap 12 pp: 363-377.
- BONAFONTE S., GARCÍA, C.H. A. (1991). "Retinitis pigmentosa". *Ver y Oír*. N° 55, 25-30.
- CABELLO, M. C., CALLEJA, C., BELÉN, A., SAN SEBASTIÁN, N. (1998). "Retinosis Pigmentaria y baja visión". *Gaceta Óptica*. N° 320: 16-22.
- DRVJA, T.P., McGEE, T.L., REICHEL, E., HAHN, L.B., COWLEY, G.S., VANDELL, DANBERG, M.A., BERSON, E. L. (1990). "A point mutation of the Rhodopsin gene in one form of Retinitis Pigmentosa". *Nature*. 343: 364-366.
- DRVJA T.P., HAHN L.B., KAJIWARA, K., BERSON, E.L. (1997). "Dominant and digenic mutations in the periferin/RDS and ROM1 genes in retinitis pigmentosa". *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 38: 1972-1982.
- FARRAR, G. J., KENNA, P.F., HUMPHRIES, P. (2002) "On the genetics of retinitis pigmentosa and on mutation-independent approaches to therapeutic intervention". *The EMBO Journal*. 21(5): 857-864.
- GARRIGA, P., GARCÍA-QUINTANA, D., MAÑOSA, J. (1989). "Visión, Últimos avances". *Gaceta Óptica* n° 219: 467-471.
- GARRIGA P., MANYOSA J. (2002) "The Eye Photoreceptor protein Rhodopsin. Structural implications for retinal disease". *FEBS Lett.* Sep 25; 528(1-3):17-22.
- GROVER, S., FISHMAN, G.A., ALEXANDER, K.R., ANDERSON, R.J., DERLACKI, D.J. (1996). "Visual Acuity Impairment in Patients with Retinitis Pigmentosa". *Ophthalmology*, 103(10): 1593-1599.
- GROVER, S., FISHMAN, G.A., ANDERSON, R.J., ALEXANDER, K.R., DERLACKI, D.J. (1997). "Rate of Visual Field Loss in Retinitis Pigmentosa". *Ophthalmology*, 104(3): 460-465.
- HERSE, P. (2005). "Retinitis pigmentosa: Visual function and multidisciplinary management". *Clin. Exp. Optom.* 88 (5): 335-350.
- KALLONIATIS, M., FLETCHER, E.L. (2004). "Retinitis pigmentosa: understanding the clinical presentation, mechanisms and treatment options". *Clin. Exp. Optom.* 87 (2):65-80.
- KATSANIS, N., ANSLEY, S.J., BADANO, J.L., EICHERS, E.R., LEWIS, R.A., HOSKINS, B.S., SCAMBLER, P.J., DAVIDSON, W.S., BEALES, P.L., LUPSKI, J.R. (2001). "Triallelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder". *Science*, 293: 2256-2259.
- MARTINEZ-GIMENO, M., MASERAS, M., BAIGET, M., ANTINOLLO, G., AVUSO, C., CARBALLO, M. (2001) "Mutations P51U and G122E in retinal transcription factor NRL associated with autosomal dominant and sporadic retinitis pigmentosa". *Hum. Mutat.* 17 (6): 520.
- MARTINEZ MIR A, PALOMA E, ALLIKMETS R, AVUSO C, DEL RIO T, DEAN M, VILAGELIU L, GONZALEZ-DUARTE, BALCELLS S. (1998). "Retinitis pigmentosa caused by a homozygous mutation in the Stargardt disease gene ABCR". *Nat. Genet.* 18(1):11-12
- MATILLA, M.T., BUENO, G. (2003). "Consultas de Optometría: Retinosis pigmentaria". *Gaceta Óptica*, n° 371 pp: 28-29.
- MAUBARET, C., HAMEL, C. (2005). Genetics of Retinitis Pigmentosa: Metabolic classification and Phenotype/Genotype correlations". *J. Fr. Ophthalmol.* 28 (1): 71-92.
- MCWILLIAM, P., FARRAR, G.J., KENNA, P., BRADLEY, D.G., HUMPHRIES, M.M., SHARP, E.M., MCCONNELL, D.J., LAWLER, M., SHEILS, D., RYAN, C. (1989). "Autosomal dominant retinitis pigmentosa (adRP): localization of an ADRP gene to the long arm of chromosome 3". *Genomics*, 5: 612-619.
- RAMON E, (del) VALLE L, BOSCH L, GÖTZENS G, URTUBIA C, GARRIGA P. (2002). "Alteraciones genéticas asociadas a retinosis pigmentaria en proteínas del ciclo visual (II) (descripción de las proteínas más relevantes). *Ver y Oír* n° 171 Dec.: 812-819.
- RIPPS H. (2002). "Cell death in retinitis pigmentosa: gap junctions and the 'bystander' effect". *Exp Eye Res.* 74(3): 327-36.
- RUIZ A, BORREGO S, MARCOS I, ANTIÑOLO G.A. (1998). "A major locus for autosomal recessive retinitis pigmentosa on 6q, determined by homozygosity mapping of chromosomal regions that contain gamma-aminobutyric acid-receptor clusters". *Am.J.Hum.Genet.* 62: 1452-1459
- URTUBIA, C. (1986 a). "Estructura y función de la rodopsina". *Ver y Oír*. n° 19 (mar-abril): 45-51.
- URTUBIA, C. (1986 b). "La fototransducción". *Ver y Oír*. n° 22 (sept-oct), pp: 49-54
- URTUBIA C. (1999) *Neurobiología de la visión* Cap 9 pp 107 -108 Barcelona: Edicions UPC.
- URTUBIA C, RAMÓN E (del) VALLE L, GÖTZENS G, GARRIGA P.(2002) "Análisis molecular de mutaciones en proteínas de células fotorreceptoras asociadas a Retinosis pigmentaria" *Gaceta Óptica* n° 366 (Diciembre).
- WANG Q, CHEN Q, ZHAO K, WANG L, WANG L, TRABOULSI E.L. (2001). "Update on the molecular genetics of retinitis pigmentosa". *Ophthalmic Genet.* 22(3): 133-54.
- WANG, D.Y., CHAN, W.M., TAM, P.O.S., CHIANG, S.W.Y., LAM, D.S.C., CHONG, K.K.L., PANG, C.P. (2005). "Genetic markers for retinitis pigmentosa". *Hong Kong Med. J.*, 11: 281-288.