

Epitelio pigmentario retiniano posterior a la aplicación del tratamiento cubano para la retinosis pigmentaria

Retinal pigmentary epitheliun observed after application of the Cuban treatment for retinitis pigmentosa

**Dr. C. Lázaro Joaquín Pérez Aguiar, Dr. Ceferino Román González,
Dra. Maritza Herrera Mora, Dr. Alberto Barrientos Castaño, Dra. Ana María
Leyva Cid**

Centro Internacional de Retinosis Pigmentaria "Camilo Cienfuegos". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Objetivo: describir los posibles efectos sobre el epitelio pigmentario retiniano generados por la primera aplicación del tratamiento multiterapéutico cubano en pacientes con retinosis pigmentaria.

Métodos: se realizó una investigación descriptiva longitudinal prospectiva, donde se seleccionaron 32 pacientes con retinosis pigmentaria, a quienes se les aplicó el tratamiento multiterapéutico cubano para esta enfermedad. Se utilizó un video angiógrafo de Heidelberg tipo 2 para realizar oftalmoscopía confocal por barrido láser infrarrojo, para adquirir y procesar imágenes de la capa media de vasos coroideos, antes del tratamiento, 15 días y un año después de realizar este. El análisis de los resultados se realizó mediante Statistica 6.0 y SPSS 15.0 sobre Windows.

Resultados: un año después del tratamiento se observó que 6 ojos derechos y 5 ojos izquierdos mostraron diferencias no significativas con aumento de una milimicra al comparar los resultados en los tres momentos del estudio. Al mismo tiempo 4 ojos derechos y 4 izquierdos mostraron disminución no significativa de una milimicra. El resto de los 45 ojos estudiados no modificaron los resultados durante la investigación.

Conclusión: la aplicación del tratamiento multiterapéutico cubano para tratar pacientes con retinosis pigmentaria es una alternativa que conserva el epitelio pigmentario retiniano.

Palabras clave: retinosis pigmentaria, tratamiento cubano, epitelio pigmentario retiniano.

ABSTRACT

Objective: to describe the possible effects on the retinal pigmentary epithelium after the first application of the Cuban multitherapeutic treatment for patients with retinitis pigmentosa.

Methods: a prospective, longitudinal and descriptive study of 32 patients with retinitis pigmentosa, who had received the Cuban multi-therapeutic treatment for this disease. There was used Heidelberg Retinal Angiograph- 2 to perform infrared laser scanning confocal ophthalmoscopy in order to take and process images from the medial layer of the choroidal vessels before, 15 days, and one year after treatment. The results were analyzed with Statistica 6.0 and SPSS 15.0 on Windows.

Results: one year after the treatment, 6 right eyes and 5 left eyes showed insignificant differences with increase of one milimicra when making a comparison of the results of the three testing moments of the study. At the same time, 4 right eyes and 4 left eyes showed insignificant decrease of one milimicra. The rest of the 45 studied eyes did not change the results of the research study.

Conclusion: the Cuban multitherapeutic treatment for retinitis pigmentosa is an alternative that preserves the retinal pigmentary epithelium.

Key words: retinitis pigmentosa, Cuban treatment, retinal pigmentary epithelium.

INTRODUCCIÓN

El epitelio pigmentario retiniano (EPR) participa en muchas actividades fundamentales para la función visual y la viabilidad de los fotorreceptores. Estas actividades incluyen la fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores, el metabolismo del retinol, la formación de la barrera hemato-retiniana, la interacción de la luz a través de los gránulos de melanina, la síntesis de la matriz extracelular y el transporte activo de iones y metabolitos. Es una monocapa de células pigmentadas, altamente especializadas, localizada entre la retina neural y la coroides. Los gránulos de melanina proporcionan el color carmelita característico típico del fondo ocular y permite identificar variaciones en la pigmentación de esta capa celular. Las más altas concentraciones de pigmentos se encuentran en la periferia, y decrecen en la región del polo posterior para aumentar en la región foveal.

Las células del EPR digieren y degradan aproximadamente 3 000 millones de discos de los extremos de los segmentos externos de fotorreceptores durante 70 años de vida promedio. Este importante rol se realiza a través de un proceso específico de fagocitosis escalonado, similar al observado en los macrófagos, en el cual intervienen mediadores altamente especializados. Las microvellosidades epiteliales están en íntimo contacto con los segmentos externos de fotorreceptores en una proporción de 30 a 50 de estos por cada célula epitelial.^{1,2}

El metabolismo de retinol es otra de las funciones altamente especializadas del EPR. La isomerización de 11-cis-retinaldehido a all-trans-retinol como resultado de la absorción de un fotón en los segmentos externos de fotorreceptores, es la reacción inicial del proceso de la visión. La reisomerización del all-trans-retinol a 11-cis-retinal en el EPR, es un aspecto crucial en el ciclo visual. El ciclo visual comprende varios mecanismos de transporte mediados por proteínas intracelulares y extracelulares, transportadoras del retinol y enzimas que convierten el retinol en varios productos intermediarios, para formar finalmente el activo 11-cis-retinaldehido. Las proteínas transportadoras del retinol son sintetizadas y secretadas por el hígado como

lipoproteínas solubles, las cuales son almacenadas como esteres de ácidos grasos de retinol, formando complejos lipoproteicos para prevenir el efecto tóxico del retinol libre.

El EPR es la porción más externa de la barrera hematorretiniana, la cual controla el intercambio de fluidos y moléculas entre la coriocapilar y las capas más externas de la retina. Esto comprende el movimiento del agua y los catabolitos desde la retina hacia la coriocapilar, para ayudar al mantenimiento de la presión intraocular y también mantener la retina pegada al EPR por un mecanismo muy activo de succión, que remueve fluidos desde el espacio subrretinal. El control del sodio, del potasio, del adenosine 5'-triphosphate (ATP) y de la taurina, también se establece a través del EPR.³ Las alteraciones de la barrera hematorretiniana están presentes en muchos tipos de retinopatías y siempre tendrán serias consecuencias para la salud ocular.⁴ En las enfermedades degenerativas de retina, especialmente en la retinosis pigmentaria (RP), se produce la atrofia progresiva del EPR, generada por un programa de remodelación neuronal y vascular, que conduce junto a otras alteraciones retinianas a la pérdida de la función visual, con las consiguientes implicaciones clínicas y sociales.^{5,6}

En 1987, el Profesor Doctor en Ciencias Médicas *Orfilio Peláez Molina* comenzó a aplicar en pacientes cubanos afectados de RP una estrategia multiterapéutica novedosa y controversial, con la realización de una microcirugía oftalmológica en la que utilizó tejido graso retrorbitario y lo implantó en el espacio supracoroideo, combinando la ozonoestimulación y los suplementos utilizados internacionalmente para este padecimiento, que lo convirtió en un tratamiento múltiple e individualizado sin antecedentes en la historia de la Oftalmología.⁷ Su principio es mantener el mayor tiempo posible la propia visión del paciente con controles cíclicos dos veces cada año durante toda la vida, posterior a la primera aplicación de este, lo cual se considera mucho mejor que la recomendación de quedar ciego primero, para posteriormente evaluar con la alta tecnología la posibilidad de desarrollar una visión artificial.

Pensamos que el tratamiento cubano para esta enfermedad es novedoso, no solo por la creación y el desarrollo de una microcirugía oftalmológica única para esta enfermedad, sino además por su abordaje multiterapéutico, y el concepto del obligatorio control después de la primera aplicación, similar a otras enfermedades como el glaucoma, pues el tratamiento multiterapéutico cubano no cura la enfermedad, pero si es capaz de controlarla cuando el paciente realiza un seguimiento adecuado.⁸ En este estudio, la utilización de la oftalmoscopia confocal por barrido láser infrarrojo para monitorear enfermedades degenerativas de retina es muy adecuado, pues es una de las tecnologías excelentes creada con este objetivo que ayudará a obtener mayor información sobre el comportamiento del EPR. Es una tecnología inocua, segura, y todavía no generalizada suficientemente para el estudio de este grupo de enfermedades.⁹⁻¹²

Las enfermedades degenerativas de retina han encontrado una alternativa en Cuba, como parte de la lucha tenaz contra la ceguera librada por los oftalmólogos cubanos en nuestro país y en diversas partes del mundo, intentando preservar la visión y mejorar la calidad de vida de las personas que padecen estas enfermedades. El objetivo de este trabajo es conocer el comportamiento del EPR después de aplicar la estrategia multiterapéutica cubana para la RP, a través de un estudio por autofluorescencia infrarroja de fondo, lo cual nos encaminará a realizar pronósticos más objetivos y mejor control de la enfermedad después de la aplicación de esta alternativa multiterapéutica.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo, de desarrollo tecnológico, en 64 ojos de pacientes con RP que recibieron tratamiento en Cuba por primera vez en el Centro Internacional de Retinosis Pigmentaria "Camilo Cienfuegos". Los criterios de inclusión fueron personas con edades comprendidas entre 18 y 45 años de edad, agudeza visual entre 1,0 y 0,4 (cartilla de Snellen), campo visual cinético Goldmann con reducción no mayor de 10 grados, sin áreas periféricas de visión, con pérdida de agudeza visual de dos líneas o más en la cartilla de Snellen, y/o pérdida de 10 grados o más en la perimetría cinética Goldmann en un año. Los criterios de exclusión fueron los pacientes con cualquier otra patología local o sistémica que pueda afectar los vasos sanguíneos y EPR.

Se utilizó el programa de un videoangiógrafo de Heidelberg tipo 2 (HRA-2) para adquirir y procesar imágenes del epitelio pigmentario retiniano, en las áreas epiteliales centrales. Se realizó oftalmoscopia confocal por barrido láser infrarrojo (entre 810-830 nanómetros) en áreas de 15, 20 y 30 grados, para obtener las imágenes necesarias de todo el fondo ocular en tres momentos: antes del tratamiento, a los 15 días y al año después de la cirugía. Se almacenó la información correspondiente en una computadora Pentium IV acoplada a una cámara monocromática que posee resolución por encima de 1 536 por 1 536 píxeles, lo que proporcionó entre 20 y 30 imágenes por segundo. Las imágenes se adquirieron y procesaron sobre un área de 30 grados, velocidad de 768 por 768 pixeles, resolución de 1 536 por 1 536 pixeles, lo cual permite definir detalles con resolución de 5 milímicras, con frecuencia de escaneo lineal de 8 kHz, intensidad 100 %, agudeza baja, reducción de ruido bajo, brillantez y contraste regulable, con ajuste de sensibilidad para obtener la mejor calidad. El procesamiento y el análisis de la información sobre las áreas centrales de EPR se realizó y comprobó en siete ocasiones, acción que se facilita por la base de datos integrada en el programa del HRA-2, que permite obtener imágenes en tiempo real y posteriormente procesar la información todas las veces necesarias. Se excluyeron las áreas periféricas de epitelio pigmentario retiniano.

PROCEDIMIENTOS ESPECÍFICOS DE LA TÉCNICA EMPLEADA

La cirugía revitalizadora consistió en una microcirugía donde se realizó una transposición autóloga, pediculada, de tejido graso retrorbitario al espacio supracoroideo. Para esto se realizó incisión conjuntival, preferentemente en el cuadrante temporal inferior, con el objetivo de identificar y fijar los músculos rectos inferior y lateral, exponiendo el área quirúrgica para la realización de una esclerotomía no perforante, a 3 milímetros de la inserción escleral de los músculos y alejada aproximadamente 2 milímetros del trayecto de estos, de extensión variable en correspondencia con el tamaño del ojo y las inserciones musculares. Se profundizó la incisión utilizando un bisturí de forma oblicua, hasta que se visualizó la coloración oscura de coroides, a través de las fibras esclerales más profundas. Se realizaron incisiones laterales, paralelas, que permitieron avanzar en dirección posterior, levantando una lámina escleral de aproximadamente 3 milímetros en el cuadrante temporal inferior, por detrás de la inserción de los rectos lateral e inferior.

Se identificó el tejido graso orbital haciendo una disección pediculada de este, para extenderlo en toda el área expuesta anteriormente y fijarlo al borde posterior del labio anterior de la esclerotomía. El autoimplante de tejido graso se cubrió por encima con la lámina escleral anteriormente realizada, la cual se fijó con puntos sueltos o surget y se cerró con ácido poliglicólico 7/0; se repusieron músculos y se terminó con surget conjuntival, seda 7/0, el cual se retiró a los 7 días posteriores a la cirugía.

Al día siguiente de la cirugía se continuó tratamiento con ozonoterapia por insuflación rectal (100 cc), una aplicación diaria durante 14 días. Esta terapia se realizó utilizando una jeringuilla de 50 cc, que permitió extraer una mezcla con concentración de ozono entre 20-40 mcg/mL, desde un dispositivo habilitado en el equipo de ozonoterapia para ese fin, pasarla a través de una sonda 16 que se introdujo en el ano previa lubricación, insuflando un volumen total de 100 cc, y se retiró de inmediato ayudado por una pinza Kelly. Al terminar la ozonoterapia se aplicó electroestimulación sinusoidal sobre los puntos reflexológicos de párpados y dorso de la mano, una aplicación diaria durante 14 días. Se realizó con un equipo Scyfix 600, aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA). Para dar respuesta a los objetivos se emplearon medidas de estadística mediante el cálculo y la estimación de parámetros en dependencia del tipo de variable que se evaluaba.

Para evaluar la existencia de modificaciones en el epitelio pigmentario retiniano, fue necesario estimar el valor medio de esta variable y evaluar su comportamiento en los diferentes momentos (antes del tratamiento, 15 días después de la cirugía y un año después de esta). Para el análisis se utilizó la prueba de Anova de un factor de medidas repetidas, y se verificó el resultado obtenido de cada prueba de hipótesis que se contrastó. Para todos los cálculos se empleó el paquete estadístico SPSS versión 15.0 para Windows. En todas las pruebas estadísticas se consideró un nivel de confiabilidad del 95 % con un nivel de significación estadística de 0,05.

RESULTADOS

Al estudiar el epitelio pigmentario retiniano a los 15 días de iniciado el tratamiento, solo un ojo derecho y uno izquierdo de pacientes diferentes mostraron variaciones no significativas superiores a una milímicra en relación con las mediciones realizadas antes del tratamiento. Un ojo derecho mostró disminución de una milímicra al realizar similar comparación, correspondiente a un tercer paciente.

Un año después se observó que 6 ojos derechos y 5 ojos izquierdos, en forma monocular, mostraron diferencias no significativas con aumento de una milímicra al comparar los resultados con los realizados a los 15 días. Al mismo tiempo, 4 ojos derechos y 4 izquierdos mostraron diferencias no significativas de una milímicra menos, correspondiente a dos pacientes con respuesta binocular y a otros dos pacientes de forma monocular. El resto de los 45 ojos estudiados no modificaron los resultados que se obtuvieron en ninguno de los tres momentos durante la investigación.

Se observó en los resultados estadísticos que en los 32 ojos derechos estudiados antes del tratamiento multiterapéutico cubano la media de las áreas epiteliales centrales fue de 2,19 milímicras con una desviación estándar de 0,80. Al comparar los resultados obtenidos antes del tratamiento multiterapéutico aplicado, con los observados a los 15 días de iniciado dicho tratamiento, la media de las áreas epiteliales estudiadas se mantuvo igual, con la misma desviación estándar de 0,80. En la última evaluación realizada un año después de iniciado el tratamiento no se detectaron cambios en relación con los obtenidos en los momentos anteriores, con una $p= 0,992$. En los 32 ojos izquierdos estudiados la media de las áreas epiteliales estudiadas antes del tratamiento fue de 2,18 milímicras, con una desviación estándar de 0,84. A los 15 días y año después de iniciado el tratamiento, las áreas epiteliales se mantuvieron en iguales parámetros que los obtenidos antes del tratamiento, con una $p= 0,239$. Estos resultados se muestran en la tabla.

Tabla. Epitelio pigmentario retiniano en ambos ojos

Epitelio pigmentario		Media milimicras (desviación estándar)	Intervalo de confianza: 95 %
Ojo derecho (n= 32)	Antes	2,19 (0,80)	1,89 - 2,48
	15 días	2,19 (0,80)	1,89 - 2,48
	1 año	2,19 (0,81)	1,89 - 2,48
	-	$p= 0,992$	
Ojo izquierdo (n= 32)	Antes	2,18 (0,84)	1,88 - 2,48
	15 días	2,18 (0,84)	1,88 - 2,49
	1 año	2,19 (0,84)	1,88 - 2,49
	-	$p= 0,239$	

DISCUSIÓN

Al evaluar el comportamiento del epitelio pigmentario retiniano durante el período estudiado, no se detectaron nuevas zonas de atrofia epitelial en las áreas centrales, lo cual pudiera inclinarnos a pensar a favor de un retardo del proceso degenerativo en esta estructura, que tiene gran implicación clínica si se considera que los pacientes incluidos en este estudio habían perdido como mínimo 2 líneas en la cartilla de Snellen en el último año, lo que constituye una pérdida de la agudeza visual muy agresiva en corto tiempo.

Berson y otros consideran como resultado significativo en sus estudios las modificaciones de dos líneas en la cartilla de Snellen y/o de 10 grados en la perimetria cinética Goldmann, en un período de tres años.^{13,14} La diferencia es que esta investigación la integran pacientes con pérdida muy agresiva de la función visual, al perder ambos parámetros en un año. Por eso, al evaluar los resultados planteamos que la aplicación de este tratamiento pudiera crear condiciones favorables para la supervivencia de los conos, lo cual está en concordancia con los deseos de desarrollar estrategias para el rescate de estas células tan importantes.¹⁵ Las dimensiones de las áreas circulares centrales estudiadas a través del programa incorporado en el videoangiógrafo de Heidelberg tipo 2, muestran que al comparar los resultados antes del tratamiento, 15 días después y un año más tarde, no se detectaron reducciones de estas (Fig. 1 y 2).

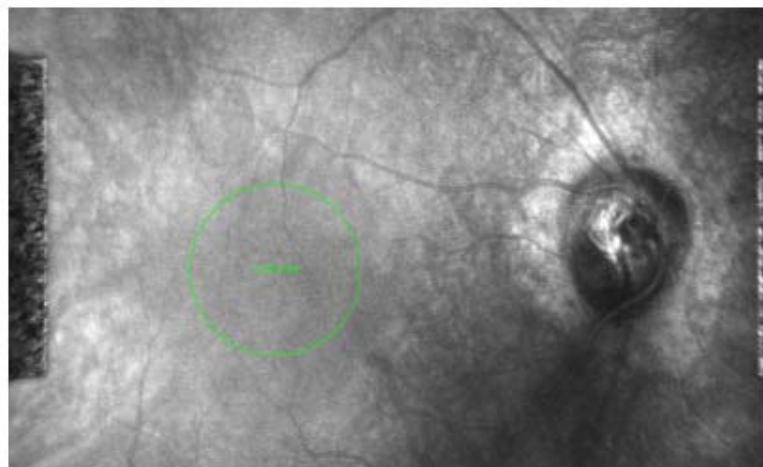


Fig. 1. Área central del epitelio pigmentario retiniano del ojo derecho antes del tratamiento.

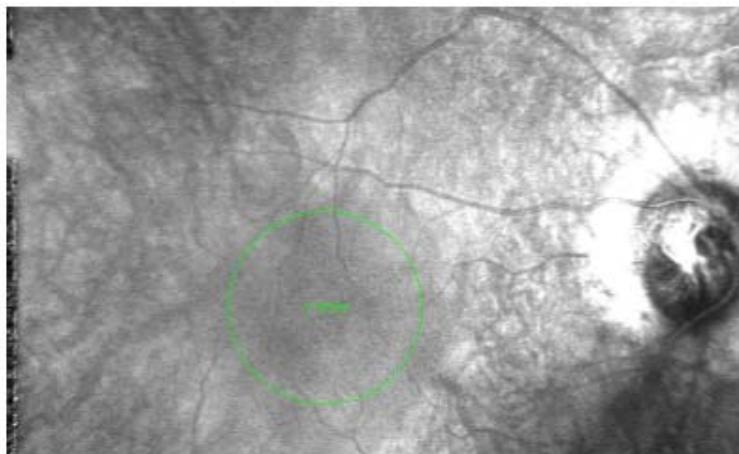


Fig. 2. Área central del epitelio pigmentario retiniano del ojo derecho después del tratamiento.

Se excluyeron las zonas periféricas donde todavía existían remanentes de epitelio pigmentario retiniano, pues el programa impide cuantificarlas adecuadamente. Tampoco fueron detectables ampliaciones de las zonas epiteliales estudiadas en ninguno de los tres momentos del estudio. El criterio de este autor en relación con el comportamiento del epitelio pigmentario retiniano es que no se detectaron aumentos en las áreas centrales de atrofia epitelial, por la posible mejora del soporte metabólico generada por el tratamiento aplicado sobre las células supervivientes al proceso de remodelación, lo que prolonga la supervivencia celular, y la posible preservación de conos, lo cual, desde nuestro punto de vista, es un resultado positivo.

En todos los modelos de animales estudiados, la supervivencia de conos parece dilatar el comienzo de las fases avanzadas de la enfermedad, y mantiene la retina en una fase inicial o intermedia indefinidamente. El efecto es local y las pequeñas áreas de conos que preservan su estructura conectados con dendritas de células bipolares sobreviven, a pesar de que otras células bipolares cercanas hayan perdido todas sus dendritas y receptores de glutamato. La preservación puede persistir, incluso cuando

los conos están severamente afectados.¹⁶ Para lograrlo y prolongar la supervivencia de estos fotorreceptores en la retina humana se necesitan alternativas multiterapéuticas que también preserven de forma permanente las estructuras coroideas y el epitelio pigmentario retiniano, las cuales brindan el soporte para la supervivencia celular.

El tratamiento multiterapéutico cubano para la RP es una estrategia de rescate de fotorreceptores, especialmente de conos, pues intenta preservar la visión del paciente, considerando que siempre será mejor que la desarrollada artificialmente a partir de implantes de células madres, chips, retinas artificiales, etc., y en la actualidad es la mejor alternativa de tratamiento dirigido a pacientes con visión.^{8,9} En conclusión, la aplicación del tratamiento multiterapéutico cubano para tratar pacientes con retinosis pigmentaria es una alternativa que conserva el epitelio pigmentario retiniano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. Histology of the human eye: and atlas and textbook. Philadelphia: WD Saunders; 1971.
2. Leeson RC, Leeson TS. Histología. La Habana: Editorial Pueblo y Educación; 1977. p. 108-25.
3. Ryan S. Retina. Basic science and inherited retinal disease. Mosby Inc.; 2001;1. p. 1-874.
4. Marshall J. The aging retina: Physiology or pathology. Eye. 1987;1:282-95.
5. Marc RE, Jones BW. Retinal remodeling in inherited photoreceptor degenerations. Mol Neurobiol. 2005;28:139-47.
6. Marc RE, Jones BW, Watt CB, Strettoi E. Neural remodeling in retinal degeneration. Prog Retin Eye Res. 2003;22:607-55.
7. Peláez O. Retinosis pigmentaria, experiencia cubana. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1997.
8. Pérez Aguiar LJ, García Báez O. Retinosis pigmentaria. La estrategia del tratamiento cubano. Rev Cubana Oftalmol. 2009(Supl.):281-87.
9. Webb RH, Huges GW, Delori FC. Confocal Scanning laser ophthalmoscope. Appl Optics. 1987;26:1492-4.
10. Zhang Y, Poonja S, Roorda A. MEMS-based adaptive optics scanning laser ophthalmoscope. Opt Letts. 2006;31:1268-70.
11. Mainster MA, Timberlake GT, Webb RH, Huges GW. Scanning Laser Ophthalmoscopy: clinical applications. Ophthalmol; 1982;89:852-7.
12. Ayala A. Near-infrared and short-wavelength autofluorescence imaging in serous chorioretinopathy. Br J Ophthalmol. 2009;93:79-82.

13. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Moker A, Brockhurst RJ. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Arch Ophthalmol.* 2004 [citado 30 de enero de 2011];122(9):[aprox.19 p]. Disponible en:
<http://www.archopht.jamanetwork.com/article.aspx?articled=416544>
14. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Brockhurst RJ, Hayes KC, et al. Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *Arch Ophthalmol.* 2012;128(4):403-11.
15. Kaplan HJ, Fernández de Castro JP. Retinal regeneration and stem cell therapy in retinitis pigmentosa. *Taiwán: J Ophthalmology.* 2012;2(2):41-4.
16. Musarella MA, MacDonald IM. Current Concepts in the Treatment of Retinitis Pigmentosa. *J Ophthalmol.* 2010 [citado 14 de mayo de 2011]: [aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/jop/2011/753547/abs/>

Recibido: 1ro. de octubre de 2015.

Aprobado: 30 de octubre de 2015.

Dr. C. Lázaro Joaquín Pérez Aguiar. Centro Internacional de Retinosis Pigmentaria "Camilo Cienfuegos". Calle L No. 151, esquina 13, Vedado, La Habana, Cuba. Correo electrónico: lazaro.perez@retina.sld.cu