

REPÚBLICA DE CUBA
INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS “GENERAL CALIXTO GARCIA”
CENTRO INTERNACIONAL DE RETINOSIS PIGMENTARIA
“CAMILO CIENFUEGOS”

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CUBANO PARA LA RETINOSIS
PIGMENTARIA SOBRE LA FUNCIÓN VISUAL Y
VASOS COROIDEOS

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en
Ciencias Médicas.

Autor: Dr. Lázaro Joaquín Pérez Aguiar.

La Habana, 2013.

REPÚBLICA DE CUBA
INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS “GENERAL CALIXTO GARCIA”
CENTRO INTERNACIONAL DE RETINOSIS PIGMENTARIA
“CAMILO CIENFUEGOS”

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CUBANO PARA LA RETINOSIS
PIGMENTARIA SOBRE LA FUNCIÓN VISUAL Y
VASOS COROIDEOS

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en
Ciencias Médicas.

Autor: Dr. Lázaro Joaquín Pérez Aguiar.

Tutora: Dr.C. Elena Joa Miró.

La Habana, 2013.

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Dr. C Orfilio Peláez Molina, por haberme dado la posibilidad de compartir los últimos diez años de su vida como uno de los miembros de su equipo de trabajo cotidiano. Personalidad llena de gran tenacidad, altruismo, honestidad, lealtad y modestia, dueño de una impresionante capacidad de trabajo asistencial, la cual simultaneaba con la docencia y la investigación, sensible, perseverante y de notable calidad humana, dedicando más de cuarenta años al estudio de la retinosis pigmentaria.

A la Profesora Auxiliar Máster en Ciencias Dra. Dolores Teresa Cantera Ocegura por introducirme dentro de este proyecto de Doctorado Curricular Asistido, sus enseñanzas y mostrarme que podía trabajar para acercarme al objetivo de ser Doctor en Ciencias Médicas.

Al Profesor Manuel Antón Lolo por sus enseñanzas, asesoría permanente como bio-estadístico y gran maestro.

Al Profesor Dr. C. René Suárez Martínez por su paciencia, enseñanzas y por su especial trabajo asesor.

Al Prof. Dra. C. Edelsys Hernández Meléndez, por su tiempo y dedicación a la revisión y corrección de este trabajo.

Al Prof. Dra. C Olga María Piera Rocillo por su apoyo, comprensión y estímulo permanente.

A las profesoras bioestadísticas Dra. Ángela Rosa Gutiérrez Rojas, Dra. Isabel Mora Díaz y Dra. Ilianed Puig Delgado.

Al Profesor Dr. C. Emilio Fidel Buchaca Faxas por su amistad y el tiempo dedicado a las sugerencias y recomendaciones.

A mis compañeros de trabajo, con especial mención para el Profesor Doctor Obel García Báez, quien ha estimulado permanentemente mi desarrollo personal y el logro cada día de metas superiores.

A todos los profesores que intervinieron en mi formación como oftalmólogo.

A mi esposa por su estímulo permanente, su sacrificio, comprensión, abnegación e inestimable esfuerzo profesional que la engrandece cada día en su entorno laboral con sus pacientes, sus colegas, siendo ejemplo además como madre para sus dos hijos.

A mis padres, hermanos, suegros, a toda la familia.

DEDICATORIA

DEDICATORIA

A la memoria del Profesor Doctor en Ciencias Médicas Orfilio Peláez Molina.

Héroe del Trabajo de la República de Cuba.

Miembro de las Academias de Ciencias de Cuba, México y Bulgaria.

Miembro de la Sociedad Mundial de Ergoftalmología.

Miembro de la Sociedad Ergoftalmología Española.

Premio Visión otorgado en la Ciudad de Los Ángeles, California, en 1993,
Homenajeadó en la Academia de Medicina de Cartagena de Indias, en
Colombia y en la Universidad de la Sapienza de Roma por su lucha contra la
ceguera.

Miembro del Colegio Médico de Ópticos de Puerto Rico.

Miembro de Honor del Instituto Barraquer, de Barcelona, España.

Condecoración y Medalla Carlos Juan Finlay.

SÍNTESIS

SÍNTESIS

Esta investigación es analítica, longitudinal y prospectiva, de desarrollo tecnológico, donde se seleccionan 32 pacientes con retinosis pigmentaria, a quienes se les aplica el tratamiento multiterapéutico cubano para esta enfermedad, en el Centro Internacional de Retinosis Pigmentaria "Camilo Cienfuegos". La valoración de sus efectos se realiza mediante la evaluación de la agudeza visual Snellen y la perimetría cinética de Goldmann antes del tratamiento, 15 días y un año después del mismo. Se utiliza la oftalmoscopia confocal por barrido láser infrarrojo para adquirir y procesar imágenes del fondo ocular, utilizando un video angiógrafo de Heidelberg tipo 2 con el objetivo de determinar si los vasos coroideos sufrieron cambios posteriores a la aplicación de esta alternativa terapéutica. El análisis de los resultados se realiza mediante el software Statistica 6.0 y SPSS 12.0 sobre Windows. Se detiene la pérdida progresiva de la función visual central y se observan aumentos significativos en diámetros de vasos coroideos de la capa media de los cuadrantes inferiores, posterior a la aplicación del tratamiento multiterapéutico cubano para la retinosis pigmentaria. Internacionalmente no se han encontrado publicaciones similares.

TABLA DE CONTENIDOS

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN	1
Objetivo General.....	7
Objetivos Específicos	8
Resumen del diseño metodológico.....	8
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO Y CONTEXTUAL	10
1.1 Retinosis Pigmentaria. Antecedentes históricos y teóricos	11
1.2 Tratamientos quirúrgicos para la RP.	13
1.3 La Estrategia Multiterapéutica Cubana para la Retinosis Pigmentaria.	14
1.4 Remodelación retiniana.....	16
1.5 Fundamentación del tratamiento cubano para la retinosis pigmentaria.....	23
1.6 La coroides.....	32
1.7 La oftalmoscopia confocal por barrido láser infrarrojo.....	35
CAPÍTULO II. DISEÑO METOLÓGICO	37
2.1 Descripción del diseño.....	38
2.2- Las variables y su operacionalización.	41
2.3- Procedimientos para la recogida de la información.	41
2.4- Técnicas y procedimientos utilizados.	44
2.5- Procedimientos específicos realizados durante la investigación. La técnica quirúrgica empleada.....	48
2.6- Procedimientos para el análisis estadístico de los datos.....	52

2.7- Consideraciones éticas.	53
CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	55
3.1 Resultados.	56
3.2 Discusión.....	71
CONCLUSIONES	83
RECOMENDACIONES	86
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	88
BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA	105
ANEXOS	111
PUBLICACIONES, INFORMES TECNICOS Y EVENTOS EN LOS QUE HA PARTICIPADO EL AUTOR RELACIONADOS CON EL TEMA.....	121
Publicaciones.....	121
Eventos.....	122
AUTOBIOGRAFIA.....	125

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, bajo el término de Retinosis Pigmentaria (RP), se agrupan enfermedades heredo degenerativas retinocoroideas con expresión genética variada, que producen una progresiva disfunción visual por pérdida de células retinianas con subsecuente atrofia de todas las capas de la retina, incluyendo los vasos sanguíneos retinianos y la coriocapilar.

El cuadro clínico se caracteriza por pérdida progresiva de la agudeza visual, campo visual o ambos en correspondencia con la forma de presentación.

El diagnóstico se realiza por perimetría, electrorretinograma, test de agudeza visual y fundoscopia. El pronóstico es desalentador, pues no existe un tratamiento específico que elimine la causa que la produce y las personas que la padecen en gran medida están condenadas a la ceguera (1).

Estudios recientes plantean que la prevalencia mundial de la RP es de 1 por 3500 habitantes (2). Es una de las mayores causas de ceguera en el mundo, la más frecuente y severa forma de enfermedad hereditaria degenerativa de retina. Se considera que una de cada 80 personas presenta el gen causante de la enfermedad y que actualmente la padecen con diagnóstico confirmado aproximadamente un millón y medio de personas en todo el mundo (3).

En Cuba es un problema de salud pues se considera entre las primeras causas de ceguera no reversible (4) (5). La prevalencia es de 4,9 por 10 000 habitantes, con 5 232 pacientes afectados insertados en 3 043 familias, incluidas en un protocolo nacional de atención médico-asistencial que no se realiza en ningún otro país del mundo.

El sistema de salud cubano, desde el año 1990, despliega una pesquisa activa sobre la población por la red nacional del programa de atención a pacientes con RP y sus familiares, que permite un control periódico de la enfermedad (6).

En la lucha que actualmente la ciencia mundial entabla contra este grupo de enfermedades degenerativas de retina, se han introducido diferentes alternativas terapéuticas que intentan desarrollar algún grado de visión artificial, como los implantes biónicos (7) (8), los chips (9) las células madres (10), terapia génica ocular (11) (12), con resultados muy limitados, pues la retina no ha tenido la respuesta esperada y no se ha considerado plenamente el proceso de remodelación que ocurre, como regla, en las retinas con estas enfermedades (13)

En este proceso de remodelación se producen modificaciones moleculares y celulares, lo cual incluye nueva neuritogénesis y sinaptogénesis, migración de neuronas, muerte neuronal, invasión de células del epitelio pigmentario retiniano, entre otras alteraciones (13). Este proceso se desarrolla junto al de remodelación de los vasos retinianos y coroideos, donde se producen, atrofia de la coriocapilar, disminución del flujo sanguíneo y atrofia del tejido coroideo (1) (13) (14). Ello tiene una gran repercusión fisiopatológica, pues la coroides normalmente exhibe uno de los más altos promedios de flujo sanguíneo, por mililitro por minuto, por gramo de tejido del organismo (15), y permite que el oxígeno difunda por todas las estructuras del tercio externo de la retina, cubriendo las necesidades metabólicas de todos los grupos celulares, fundamentalmente a los fotorreceptores, además de proteger al ojo contra las variaciones de temperatura y garantizar la obtención de

oxígeno en el transcurso de enfermedades retinianas con reducción de la circulación sanguínea (16) (17) (18).

La ciencia estimula el desarrollo de investigaciones que permitan obtener mayor conocimiento, sobre el comportamiento de los vasos de la coroides en estas enfermedades degenerativas retinianas, pues se han encontrado neuronas migrando hacia capas profundas de la coroides (1) (13), algo que sorprende y cambia todas las concepciones que hasta este momento se habían obtenido de la estructura nerviosa que se le continúa llamando retina, pero realmente está muy lejos de serlo cuando están afectadas por la RP.

El tratamiento multiterapéutico cubano para tratar pacientes con RP incluye una microcirugía oftalmológica combinada con ozonoterapia, electroestimulación y suplementos (19).

En la primera aplicación de esta alternativa se realiza la microcirugía oftalmológica llamada cirugía revitalizadora, que implanta el tejido graso retro-orbitario sobre el espacio supracoroideo por debajo de un colgajo escleral que se levanta en el cuadrante temporal inferior, sin perder las relaciones anatómicas básicas con el tejido graso retro-orbitario (19) (20).

El tejido graso es conocido en la actualidad como un órgano que genera una gran maquinaria metabólica, con capacidad de expresarse y responder ante numerosos receptores aferentes procedentes de hormonas sistémicas tradicionales, así como señales aferentes del sistema nervioso central (21).

Además de almacenar energía, el tejido graso está involucrado en una red interactiva para coordinar gran cantidad de procesos biológicos, donde se incluyen el metabolismo energético, las funciones neuroendocrinas y la función inmunológica, para el control de enfermedades metabólicas y

degenerativas del sistema nervioso central (22), expresándose como un órgano productor de decenas de adipokinas y hormonas diversas derivadas del propio tejido graso, que controlan acciones locales y sistémicas, concentran neurotransmisores, factores de crecimiento, lipoproteínas y sustancias neurotróficas (23). Es una fuente excelente de células madres, con gran capacidad regeneradora (24) (25) (26) y es el mayor almacén de luteína y zeaxantina del organismo (27), por lo cual es el proceder más importante dentro del tratamiento cubano para esta enfermedad.

Los efectos de la ozonoterapia como germicida eficaz ante diferentes bacterias, virus y hongos garantizan resultados libres de infecciones (28). Las propiedades hemorreológicas de la ozonoterapia disminuyen la viscosidad sanguínea, mejoran el flujo sanguíneo y aumenta la presencia de oxígeno en los tejidos (29) (30) (31) (32). Como antioxidante a bajas dosis es eficaz controlando la liberación de radicales libres del oxígeno que se generan en el espacio subretinal (33), y como inmunomodulador estimula la liberación de diferentes citoquinas (34) (35) (36), que pueden controlar la reacción lisosomal que se genera contra proteínas extrañas localizadas en los segmentos internos de los fotorreceptores (1) (13).

La electroestimulación es favorable por sus propiedades anti-inflamatorias, analgésicas, mejora la permeabilidad de la membrana celular, aumenta las concentraciones de adenosintrifosfato intracelular y la despolarización de dicha membrana, elementos necesarios para la supervivencia celular y mejora la microcirculación local sanguínea y linfática (37) (38).

Las vitaminas, minerales y suplementos utilizados internacionalmente para este padecimiento complementan esta alternativa multiterapéutica (39), lo

cual convierten al tratamiento multiterapéutico cubano para la RP en un tratamiento múltiple e individualizado sin antecedentes en la historia de la oftalmología, El objetivo principal del mismo es mantener el mayor tiempo posible la visión propia de cada individuo, con un control personalizado de la función visual (19). Este control de la enfermedad se realiza durante toda la vida, mediante los ciclos de evaluación y tratamiento que se ejecutan dos veces por año, posteriores a la primera aplicación del mismo (20).

El *problema práctico* que resuelve la tesis es la evaluación de los efectos del tratamiento sobre la función visual central y los vasos coroideos, para generalizar la aplicación precoz de la alternativa multiterapéutica cubana y disminuir la ceguera irreversible que produce esta enfermedad.

El alto costo de esperar la ceguera obliga a evaluar alternativas de tratamiento que permitan mantener la visión propia el mayor tiempo posible, con menor costo, como la que se realiza en Cuba. Es un reclamo de los pacientes que padecen RP con visión, lo cual *justifica* la realización de esta investigación.

El *problema científico*, que esta investigación se plantea, es la valoración de los efectos de la primera aplicación del tratamiento multiterapéutico cubano para la RP, sobre la función visual central y vasos coroideos.

Ello indica que el *objeto de la investigación* es el proceso de la RP con los tratamientos que componen la alternativa cubana, la evaluación de sus efectos sobre la función visual central y el uso de la oftalmoscopia confocal por barrido láser infrarrojo, para identificar las modificaciones en los diámetros de vasos coroideos.

La hipótesis que sustenta esta investigación es que la alternativa multiterapéutica cubana para tratar pacientes con RP desde su primera aplicación, detiene el deterioro progresivo de la función visual central y produce aumentos en diámetros de vasos coroideos.

Cuba posee todo el equipamiento necesario, los recursos humanos y materiales, para la generalización inmediata del tratamiento multiterapéutico sin necesidad de otros gastos, por lo cual esta investigación tiene alta *factibilidad*. Este tratamiento no se realiza en otro país del mundo, por tanto no se han encontrado publicaciones en revistas internacionales de alto impacto.

Es una *novedad científica*, pues por primera vez en Cuba y en el mundo se utiliza la oftalmoscopia confocal por barrido láser infrarrojo, para evaluar modificaciones en los diámetros de vasos coroideos posterior a la aplicación del tratamiento cubano para la RP, así como la evaluación de la agudeza visual y la campimetría en pacientes que en el año anterior al tratamiento habían tenido un deterioro visual progresivo importante.

Para encontrar solución al problema científico planteado, los objetivos de la investigación son:

Objetivo General:

Evaluar los posibles efectos sobre la función visual central y los vasos coroideos generados por la primera aplicación del tratamiento multiterapéutico cubano en pacientes con retinosis pigmentaria.

Objetivos Específicos:

1. Analizar las posibles modificaciones en la agudeza visual y el campo visual después de aplicar el tratamiento cubano para la retinosis pigmentaria en su primera etapa.
2. Evaluar las posibles variaciones de los diámetros de vasos coroideos de la capa media, después de la primera aplicación del tratamiento cubano para la retinosis pigmentaria.
3. Comparar las variables estudiadas con el objetivo de encontrar tendencias y posibles ecuaciones de pronóstico.

Resumen del diseño metodológico

La investigación es analítica, longitudinal, prospectiva de desarrollo tecnológico en 32 pacientes con retinosis pigmentaria, atendidos por primera vez en el Centro Internacional de Retinosis Pigmentaria "Camilo Cienfuegos", entre los años 2003 y 2009.

El diseño metodológico de la investigación incluye métodos de investigación teóricos, empíricos y estadísticos. Los teóricos más utilizados fueron el análisis, la síntesis, la inducción y la deducción. Los empíricos son la medición y la experimentación. Los estadísticos son de colección, reducción y análisis.

En esta tesis se valora el efecto sobre los vasos coroideos y la función visual central del tratamiento multiterapéutico cubano para tratar pacientes con RP.

La tesis consta de introducción, tres capítulos, conclusiones, recomendaciones, referencias bibliográficas y anexos.

En el capítulo 1 se determina el marco teórico y contextual de la investigación mediante los antecedentes históricos y teóricos de la RP y sus tratamientos, así como los elementos teóricos y prácticos que fundamentan su uso y valoración.

En el capítulo 2 se explica el diseño metodológico de la investigación y la discusión de los resultados obtenidos se presenta en el capítulo 3.

Estos resultados han sido divulgados por el autor de la tesis, durante el último quinquenio, en seis publicaciones y en ocho eventos internacionales y nacionales.

CAPÍTULO I.
MARCO TEÓRICO
Y CONTEXTUAL

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO Y CONTEXTUAL

En el desarrollo del presente capítulo se abordarán los antecedentes históricos y teóricos de la retinosis pigmentaria, y los fundamentos del tratamiento multiterapéutico cubano.

1.1 Retinosis Pigmentaria. Antecedentes históricos y teóricos

Esta enfermedad ha recibido diferentes denominaciones y terminologías como: ceguera nocturna, retinitis pigmentosa, retinopatía pigmentaria, degeneración pigmentaria retinal, retinopatía pigmentosa, degeneración tapetoretinal, distrofia de bastones-conos, distrofia conos-bastones y otras (1). A pesar que el término más difundido internacionalmente es el de retinitis pigmentosa, el autor considera que no se trata de una inflamación de la retina, por tanto la denomina retinosis pigmentaria.

La primera observación sobre personas con ceguera nocturna fue hecha por Ovelgun en 1744 (40), posteriormente Schon en 1828 (41) y Von Ammón, 1838 (42) hicieron aportes al relacionar la disminución de la visión en personas que presentaban lesiones pigmentarias en la retina.

Donder en 1855 y 1857 (43), describió el cuadro anátomo-patológico y fue el primero en utilizar el término de retinitis pigmentosa a una forma de ceguera nocturna. Von Graefe en 1858 (44), demostró su naturaleza hereditaria y le denominó degeneración pigmentaria.

En 1861, Liebreich (45) enfatizó sobre la importancia de la consanguinidad, hecho que le dio más importancia al aspecto médico-social de la enfermedad.

La naturaleza hereditaria de la RP fue bien documentada por Nettleship en 1908, cuando publicó los resultados en 976 familias afectadas con esta enfermedad. (46).

En 1945, Karpe (47) hizo un gran aporte al demostrar que existía una respuesta anormal en el electroretinograma en pacientes con retinopatía pigmentaria, la cual se obtuvo antes de la aparición de los cambios clínicos u oftalmológicos.

En la actualidad retinosis pigmentaria, es un grupo muy heterogéneo de enfermedades degenerativas retinocoroideas con expresión genética variada, que producen una progresiva disfunción visual por destrucción de todas las capas de la retina, incluyendo al epitelio pigmentario retiniano (en lo adelante EPR) y la coriocapilar. Se agrupa en correspondencia con las tres formas fundamentales de presentación: típica, atípica y asociada a otros padecimientos, formando parte de diferentes síndromes (1) (7) (13).

Este grupo de enfermedades representan el problema oftalmológico hereditario más frecuente que afecta el segmento posterior del ojo (48). Su incidencia varía en diferentes países entre 1 por 3000 a 5000 habitantes (49). En Estados Unidos es de 1 por 3700 habitantes (50), es la cuarta causa de ceguera en China (51) (52) y en Italia (53), la tercera en Camerún (54) e Irán (55) (56) y la segunda causa de ceguera irreversible en Japón (57). Sin embargo este autor estima que su incidencia es mucho mayor, pues estos datos están basados en estudios epidemiológicos pasivos, sin incluir plenamente dentro de la denominación de RP todas sus formas de presentación.

1.2 Tratamientos quirúrgicos para la RP.

Algunos antecedentes históricos y teóricos.

Se han desarrollado un gran número de procedimientos para el control de esta enfermedad en diversas partes del mundo, como ya señalara Orfilio Peláez en su libro sobre RP, experiencia cubana (20). En esa publicación, Peláez señala que los implantes supracoroideos se desarrollaron en la década de los 50 con el implante de placenta (58), membrana amniótica (59), y en los años 60 con el uso de hipófisis de pescado (60).

Entre los años 1970 y 1980 aparecen técnicas quirúrgicas con la finalidad de revascularizar el segmento posterior del ojo y realizar la descompresión del nervio óptico (61). En 1985 se realizan en modelos de animales implantes de células del epitelio pigmentario retiniano y de fotorreceptores (62) (63), pero los estudios de Harry Goldsmith y colaboradores con el epiplón mayor aportaron evidencias importantes, demostrando las propiedades angiogénicas de este tejido, que contiene sustancias neurotróficas y varios factores de crecimientos, los cuales podían ejercer acciones terapéuticas en diversas enfermedades neurológicas (64). Además Goldsmith entre sus estudios experimentales implantó epiplón mayor en el espacio supracoroideo en diferentes modelos, demostrando la presencia de neurotransmisores como la dopamina, serotonina y la acetilcolina (64), lo cual en opinión del autor, estimuló a Peláez y colaboradores en la realización de estudios experimentales para desarrollar la cirugía revitalizadora (65).

1.3 La Estrategia Multiterapéutica Cubana para la Retinosis

Pigmentaria.

Antecedentes históricos y teóricos.

En Cuba las primeras ideas con relación a esta enfermedad se remontan al año 1951, cuando el Profesor Dr. Orfilio Peláez Molina inicia las actividades relacionadas con el estudio de personas diagnosticadas, brindando atención médica a los pacientes y familiares, valorando a los pacientes integralmente. Entre los años 1960 y 1969 se realizaron actividades asistenciales en consultas ambulatorias a pacientes y familiares considerados de riesgos, e investigaciones de laboratorio en modelos de animales en el ISCMP "Victoria de Girón" (20).

En las décadas de los años 70 y 80 se incrementó el trabajo asistencial e investigativo, incorporándose otras instituciones como el Centro Nacional de Investigaciones Científicas, el Hospital "Salvador Allende" y el Centro Nacional de Salud Animal, las que brindaron una contribución importante en la asistencia y la docencia (20).

El sistema de salud en Cuba al facilitar el desarrollo de la medicina preventiva y el mejoramiento de la calidad de vida de toda la población, como principio, facilitó el inicio de un proceso generalizador de esta estrategia multiterapéutica en su contexto histórico.

En 1987 se inicia la aplicación de la estrategia multiterapéutica cubana en pacientes que padecen RP, cuando fueron intervenidos quirúrgicamente por el Profesor Dr. Orfilio Peláez Molina y su incipiente equipo de trabajo, los primeros pacientes cubanos con resultados alentadores. En 1989 se crea

para la atención de adultos, el centro de referencia nacional de retinosis pigmentaria en el Hospital "Salvador Allende" y para la atención pediátrica se designa el Hospital Pediátrico del Cerro (20).

Las características del ministerio de salud pública en Cuba con su estructura organizativa, el desarrollo de la atención primaria y del médico de la familia, junto a los altos niveles de información sobre salud de la población cubana, con atención médica gratuita de máxima calidad, brindan un contexto muy favorable para desarrollar, un programa nacional de atención a pacientes que padecen RP como no existe en otro país del mundo, con la formación de centros en cada provincia cubana, con grupos multidisciplinarios que abordan esta enfermedad integralmente, conformando la estrategia cubana para el tratamiento de la RP (20).

Los estudios experimentales en modelos utilizando el tejido graso blanco para la práctica de la técnica quirúrgica, fueron fundamentales para perfeccionar la cirugía revitalizadora para la RP (65).

En 1986 se crea la primera sala experimental de ozonoterapia en Cuba, para el tratamiento de varias enfermedades de importancia social con un enfoque clínico e investigativo (66). La generalización de su uso en enfermedades infecciosas, inmunológicas, circulatorias y degenerativas (67) (68) (69) (70), fue el contexto que favoreció a la ozonoterapia para su inclusión como uno de los tratamientos de la alternativa multiterapéutica cubana para la RP (66).

La electroestimulación como método terapéutico, ha sido utilizada desde tiempos inmemorables para el tratamiento de diversas enfermedades (37).

En Cuba los profesionales de la salud van más allá de las terapias convencionales basadas en fármacos, para explorar en los campos de la

medicina natural y la medicina alternativa en la búsqueda de alternativas para luchar contra enfermedades con pronóstico desalentador. La inclusión de la electroestimulación dentro de los tratamientos de esta alternativa, en opinión del autor, consolidó el concepto de tratamiento multiterapéutico (19). El uso de suplementos diversos con la intención de hacer más lento el deterioro progresivo de las enfermedades degenerativas de retina, ha sido una práctica internacional dentro de la especialidad de oftalmología (39) (71), por lo cual encontraron espacio dentro de la terapéutica cubana para la RP (19).

Recomendaciones generales como protegerse de la luz solar usando diferentes filtros, hacer ejercicios, no fumar y alimentación adecuada, son indicaciones dirigidas al mejoramiento de la calidad de vida de estos pacientes con RP (19).

La integración del conocimiento científico en esta alternativa multiterapéutica cubana para luchar contra la RP, es una nueva idea dentro de la atención médico-asistencial dirigida a personas con enfermedades degenerativas de retina, no realizada en otro país del mundo.

1.4 Remodelación retiniana.

Antecedentes históricos y teóricos

Conocer algunos aspectos del proceso de remodelación retiniana facilita la explicación de los fundamentos teóricos que sustentan en la actualidad el tratamiento multiterapéutico cubano para la RP.

La remodelación de la retina humana, su naturaleza y profundidad, no se comenzó a entender hasta finales de los años 90, cuando fueron publicadas como evidencias las detalladas imágenes de Ann Milan (72). En la actualidad se gana en comprensión que es una seria enfermedad propia de todas las capas de la retina humana.

La tecnología ha puesto a disposición de los científicos una amplia y profunda información sobre las enfermedades degenerativas de retina, en sus aspectos biológicos, moleculares y fisiopatológicos, gracias al desarrollo de modelos con alta similitud a la retina humana, que permiten conocer las alteraciones que sufren las retinas afectadas con RP (1) (13).

El proceso de remodelación retiniana es un proceso negativo, irreversible, que se desarrolla como regla con una programación predeterminada, que lleva a la muerte celular por ruptura de las relaciones celulares espaciales, no regular la estabilidad estructural y remodelar nuevas sinapsis con formación de circuitos que formalmente no procesan información correcta, por lo cual las implicaciones clínicas son profundas. Incluye el re-envainamiento anormal de neuronas, nueva neuritogénesis y sinaptogénesis, con sinapsis espontáneas y anómalas, degeneración de las dendritas de células bipolares, degeneración supernumeraria de axones, migración de neuronas a través de las columnas hipertrofiadas de las células de Müller, muerte neuronal, alteración glial de estructuras moleculares, remodelación vascular, invasión de células del epitelio pigmentario retiniano, oclusiones vasculares e hiperpigmentación (1).

Los patrones de la remodelación ocurren en tres fases:

Fase 1

Se inicia con el stress de las células del epitelio pigmentario retiniano y los fotorreceptores, revelado por pequeñas alteraciones moleculares que producen rupturas celulares en la población de células epiteliales retinianas. Cambios morfológicos tempranos observados incluyen la proyección de prolongaciones desde el fotorreceptor dentro de la capa nuclear interna y la capa de células ganglionares (73). Estos procesos participan en la mala captación de la rodopsina y en su deslocalización dentro de los segmentos internos de los fotorreceptores extendiéndose dentro de las capas nuclear interna y células ganglionares, comienza la deconstrucción de las terminales sinápticas de fotorreceptores como parte del proceso de prolongaciones y conexiones de células bipolares y horizontales, las cuales retraen sus axones terminales y sus finas dendritas (74).

Los axones terminales de las células bipolares de los bastones también aparecen con una estructura sináptica inmadura de eficacia desconocida. En los modelos predeterminados se desarrollan procesos aberrantes desde las células horizontales de conos que se extienden hacia los circuitos de los conos, extendiendo nuevas terminaciones nerviosas hacia objetivos impropios. Los bastones retraen su proceso previo al inicio de la apoptosis (75).

En la retina humana se han observado bastones en la capa nuclear interna, lo cual es una rara ubicación, quizás como forma de supervivencia (76). Adicionalmente durante la degeneración de los bastones humanos, los que sobreviven, células horizontales y amacrinas extienden de forma similar sus

proyecciones nerviosas a través de la retina (77). Estas se asemejan a las observadas en los fotorreceptores cuando se proyectan hacia la capa plexiforme interna y después se retraen como en la capa plexiforme externa (78).

Fase 2

Esta fase se caracteriza por la muerte celular, con disminución de la población de células bipolares, por lo cual se elimina el sistema de señales mediada por el estímulo luminoso en la retina neural. En este estadio es muy importante remover el material de desecho, por la gran cantidad de proteína extracelular que se produce como resultado de la muerte celular, con activación de material microglial (79). La formación de material glial de las células de Müller es el elemento característico de esta fase 2, lo cual ocurre mayormente por el colapso de la capa nuclear externa, tapizada por gran cantidad de elementos distales de las células de Müller, que envuelven los remanentes de retina neural y donde intervienen los remanentes de epitelio pigmentario retiniano y la coriocapilar (80). Estas transformaciones dramáticas de las células de Müller son observadas en los lugares donde hay pérdida total de conos y bastones, incluyendo la migración bidireccional de neuronas a lo largo de las columnas hipertrofiadas de dichas células de Müller, hacia el exterior del grosor retiniano, con neuronas migrando incluso hacia los remanentes de coroides (81).

Utilizando alta tecnología se han identificado neuronas amacrinas glicinérgicas, con notable índice de migración anormal dentro de la capa de células ganglionares, cuando son normalmente restringidas a la propia capa

de células amacrinas (82). Estadísticamente, es mucho más frecuente observar migraciones de las células amacrinas desde la capa de dichas células hacia la capa de células ganglionares, que observar lo inverso, aunque es común dentro de esta migración bidireccional, observar también a las células ganglionares migrando hacia la capa nuclear interna, mientras que otras neuronas migran hacia la capa de células ganglionares (83). Otra característica de las transformaciones de la fase 2 es el incremento dramático de glutamina en las células de Müller comprometidas con la formación de material glial (83).

La fase final de remodelación de la fase 2 se completa cuando las células bipolares retraen sus dendritas y las células horizontales envían procesos axonales hacia dentro de la capa plexiforme interna. Por último comienza a aumentar el grado de muerte celular (84).

Fase 3

Este estadio final es el más prolongado en el proceso de remodelación. Como sucede con las células amacrinas y ganglionares cuando son separadas de los estímulos sinápticos excitatorios, producto de la retracción de las dendritas de las células bipolares que ocurre en la fase 1, se pierde la capacidad de modular los canales de calcio, esenciales para mantener la expresión genética normal (79). La pérdida de los impulsos excitatorios estimula a las neuronas a enviar terminaciones nerviosas, perder glutamato y así intentar la restauración de los canales de calcio. Los fallos en los contactos sinápticos resultan en muerte celular o en migración somática hacia otras regiones de la retina. Todos los tipos de células retinianas son

vulnerables a la muerte celular, la cual es seguida por la hipertrofia de las células de Müller para llenar parcialmente los espacios vacantes en la retina neural. (80).

Con el inicio de la hipertrofia de las células de Müller y la migración de células hacia fuera de la retina, comienza la distorsión de la estructura laminar normal de las capas plexiformes internas y externas (81). Al mismo tiempo neuronas sobrevivientes es probable que utilicen las conexiones de las células de Müller como patrones para la migración transretinal, como mismo los comienzan a usar las células amacrinas en asociación con las integrinas dentro de la capa de células ganglionares. Estas últimas también migran dentro de la capa nuclear interna (81).

Se forman los microneuromas que son un enredado de axones con nuevas conexiones sinápticas de los diferentes tipos de células amacrinas, bipolares y ganglionares. Microneuromas se forman también como largos fascículos de procesos neuríticos mixtos, cruzando por debajo del material glial. Estos fascículos se forman de células amacrinas, bipolares y ganglionares sobrevivientes (82).

El re-envainamiento extenso que ocurre en la retina, combinado con la migración somática masiva dentro de la propia retina, tiene implicaciones significativas para las diferentes estrategias de tratamiento sobre la retina. Específicamente, circuitos visuales con sistemas sinápticos corruptos causan un gran impacto sobre los implantes retinianos y trasplantes desarrollados para rescatar visión (80) (82).

La etapa más difícil es la fase 3 con la formación de túneles en el material glial de sellado, permitiendo que las células del epitelio pigmentario retiniano

invadan la retina, frecuentemente en asociación con los vasos sanguíneos coroideos. Utilizando microscopia electrónica es posible observar en algunos modelos la migración o escape de neuronas, a través de los ejes retinianos de movimiento y migración celular bidireccional. Esta emigración de células amacrinas y bipolares impresiona que posee patrones normales, lo cual pudiera indicar un status metabólicamente estable, pero el abandono de la retina neural tiene un solo final, la muerte celular; rescatar la retina en este punto es imposible (81) (82) (83).

En las degeneraciones retinianas el re-envainamiento se hace evidente en la formación de los microneuromas, donde emergen nuevas y extensas formas sinápticas, sin encontrar evidencias de que en ningún caso los microneuromas recapitulen o reconstruyan los circuitos normales. Todas las evidencias indican que la conectividad sináptica dentro de los microneuromas es anómala y corruptiva del proceso visual (81) (83).

Las agresiones que resulten en pérdida de fotorreceptores conllevan fundamentalmente a la ruptura de los circuitos de la retina neural procedentes de la retina sensorial, proceso que conduce a una remodelación retinal de forma similar a lo que ocurre en el sistema nervioso central. Los eventos que acontecen incluyen pérdida de neuronas, crecimiento de nuevas terminaciones nerviosas, formación de nuevas sinapsis y reorganización de nuevas posiciones somáticas de células y del material glial (81) (83).

En este proceso las neuronas mueren, migran, crean nuevos circuitos que no procesan visión y en casos extremos siempre migran desde el interior de la retina hacia los remanentes de coroides (81) (83).

Remodelación vascular

Un proceso de remodelación vascular programado se inicia simultáneamente a la remodelación neuronal, con disminución del calibre de los vasos retinianos producido por el desarrollo de fenestraciones en las células endoteliales y depósitos prominentes de matriz extracelular entre el epitelio pigmentario retiniano y las células endoteliales haciendo recordar a la membrana de Bruch in situ (1) (13). Estos depósitos de matriz extracelular van disminuyendo progresivamente la luz de los vasos sanguíneos y en casos muy avanzados la ocluye totalmente, quienes junto a los depósitos perivasculares gruesos ricos en lípidos hidrofóbicos y elastina, comprometen el flujo de nutrientes desde los vasos sanguíneos hacia las neuronas ubicadas en las porciones internas de la retina. Las paredes vasculares aumentan su grosor con esclerosis y atrofia. En las regiones donde se pierden los fotorreceptores y se forman pigmentos como osteoblastos, la coriocapilar invariablemente también se pierde debido a la gran interdependencia entre esta capa vascular, el epitelio pigmentario retiniano y los fotorreceptores (1) (13).

1.5 Fundamentación del tratamiento cubano para la retinosis pigmentaria.

El tratamiento multiterapéutico cubano para la RP combina las propiedades del tejido graso usado en una cirugía oftalmológica llamada cirugía revitalizadora, con las propiedades de la ozonoterapia, la electroestimulación, suplementos vitamínicos y minerales (19) (20). Esta

alternativa, en opinión del autor, puede generar respuestas sinérgicas a nivel local y sistémico, que favorecen el control de la enfermedad con un retardo del proceso de remodelación retiniana. Este planteamiento se sustenta en los diversos efectos que producen los tratamientos que componen esta alternativa multiterapéutica, los cuales de conjunto, pueden actuar en forma muy abarcadora sobre la estructura retiniana en remodelación especialmente sobre los fotorreceptores y vasos coroideos (19).

El tejido graso es uno de los siete tipos de tejido conectivo, el cual se desarrolla a partir de la capa media del embrión llamada mesodermo, originándose en particular de una subdivisión llamada mesénquima, con la función de permitir la difusión de sustancias a considerables distancias, pues contiene sustancia intercelular amorfa, cubriendo grandes áreas desprovistas de capilares en la vida embrionaria (85).

Las células del mesénquima tienen gran potencialidad para diferenciarse en los varios tipos que se observan en el tejido conectivo (86). Estas células al proliferar y diferenciarse, originan la formación de más células que pueden continuar su propia proliferación y diferenciación, más una vez lograda la plena diferenciación de un tipo celular particular, las células completamente diferenciadas todavía son capaces de proliferar y producir más células iguales a ellas (87).

En la cirugía revitalizadora se realiza una transposición autóloga, pediculada de tejido graso retro-orbitario al espacio supracoroideo, sin perder las relaciones anatómicas básicas con el tejido graso retro-orbitario (19), lo cual es una fuente excelente de células mesenquimatosas o células madres, con una misión regeneradora, impidiendo además que las células del pedículo

graso se atrofién, garantizando el funcionamiento del tejido implantado por tiempo indefinido (88).

El tejido graso es conocido en la actualidad como una gran maquinaria metabólica, con capacidad de expresarse y responder ante numerosos receptores aferentes procedentes de hormonas sistémicas tradicionales, así como señales aferentes del sistema nervioso central (21) (22) (89). Por tanto, además del repertorio biológico necesario para almacenar energía, el tejido graso está involucrado en una red interactiva para coordinar gran cantidad de procesos biológicos, donde se incluyen el metabolismo energético, las funciones neuroendocrinas y la función inmunológica, para el control de enfermedades metabólicas y degenerativas del sistema nervioso central (21) (22), expresándose como un órgano, productor de adipocinas y hormonas diversas derivadas del propio tejido, que controlan acciones locales y sistémicas, capaz de concentrar neurotransmisores, factores de crecimiento, lipoproteínas y sustancias neurotróficas (22) (90).

La leptina es una hormona derivada del tejido graso, que estimula el proceso de angiogénesis, con formación de vasos sanguíneos a partir de las células endoteliales de los vasos del propio tejido adiposo, incrementando los niveles de factor de crecimiento de endotelio vascular, favoreciendo el aumento del flujo sanguíneo, el aporte de oxígeno y de nutrientes, atraviesa la barrera hemato-encefálica posiblemente a través del plexo coroideo, interviniendo en un mecanismo de transporte no bien aclarado. Además regula la función inmunológica alterando la producción de citoquinas, regula la homeostasis, la función neuro-endocrina, promueve el desarrollo de

células hematopoyéticas y acelera el proceso de cicatrización, entre otras funciones (91) (92) (93) (94).

Las cuatro adipocitocinas que se unen y transportan al retinol, precursor de la vitamina A, están presentes en el tejido graso, interviniendo directamente en su producción y almacenamiento (90), mientras el plasminógeno 1 activador-inhibidor, es una adipocitocina implicada en diferentes procesos biológicos incluido la angiogénesis (90).

La adiponectina es otra hormona derivada del tejido graso que estimula la utilización de la glucosa en los tejidos, la oxidación de ácidos grasos, incrementa la producción de óxido nítrico en las células endoteliales, estimula la angiogénesis, con funciones antidiabéticas, anti-inflamatorias y anti-aterogénicas, entre otras muchas (95) (96).

El factor de necrosis tumoral alfa, interviene en la regulación de células inmunes, estimula la presencia de otras citoquinas y modula la presencia de especies reactivas del oxígeno, actuando asociado a otras adipocitocinas (97).

Resistin, visfatin, chemerin, ghrelin, diferentes interleuquinas y decenas de otras adipocinas y hormonas derivadas del tejido graso, continúan siendo investigadas para conocer mejor sus funciones locales y sistémicas (97).

La Interleukina 6, es mediadora en la diferenciación y supervivencia de las neuronas, estimula el crecimiento axonal, favoreciendo la regeneración y remielinización. Es secretada por las células T y macrófagos para estimular respuesta inmune, entre otras funciones (98).

La actividad sináptica del sistema nervioso central es promovida por fosfolípidos específicos que actúan como mensajeros, mediados por

fosfolipasas, interviniendo en la formación de neurotransmisores, citoquinas y factores neurotróficos, influyendo en los canales iónicos y en la despolarización de la membrana celular, con evidencias crecientes que participan en interacciones extensas entre neuronas, astrocitos, oligodendrocitos, microglia, células de la microvasculatura y otras, contribuyendo en el desarrollo, protección y reparación de células en el sistema nervioso central (99) (100) (101). En adición a lo ya expuesto, también debemos resaltar que el tejido graso es el mayor reservorio de luteína y zeaxantina en el organismo humano (102).

En la actualidad debemos tener presente todas las propiedades y acciones que puede generar el tejido graso y su posible influencia sobre la remodelación neuronal y vascular en las retinas con RP, señalando con énfasis que la aplicación de la técnica quirúrgica es el tratamiento más importante dentro de la estrategia cubana, un proceder terapéutico lógico, que debe aplicarse de forma precoz en pacientes con visión (19).

Los investigadores han profundizado en las posibilidades de la ozonoterapia que, con pocos recursos económicos y tecnológicos genera alto rendimiento para paliar diversas enfermedades degenerativas, circulatorias, inflamatorias, infecciosas e inmunológicas que pueden influir positivamente en la dinámica del proceso de remodelación vascular (31) (32) (33) (36).

En este proceso, se depositan en las células endoteliales de los vasos sanguíneos, matriz extracelular y elementos lipídicos alrededor de los vasos generando perivasculitis, con células migratorias de epitelio pigmentario retiniano que se depositan también alrededor de los vasos sanguíneos, y producen disminución del diámetro vascular y el flujo sanguíneo, asociado a

la atrofia y desaparición de la coriocapilar en las áreas retinianas afectadas, con un marcado déficit de oxígeno y otros elementos necesarios para el metabolismo celular (1) (13).

Las propiedades hemorreológicas de la ozonoterapia modifican la dinámica de la remodelación vascular, pues disminuye la viscosidad sanguínea facilitando la circulación a través de los vasos sanguíneos de todo el cuerpo (31) (32), con énfasis en la coroides y estructura retiniana, donde normalmente se necesitan grandes cantidades de oxígeno (14). Además mejora el metabolismo y flexibilidad de la membrana del eritrocito, entregando a través del 2,3 difosfoglicerato una mayor cantidad de oxígeno en áreas con compromiso vascular (31), propiedad utilizada en varias especialidades médicas para combatir las insuficiencias circulatorias crónicas, lo cual aumenta la supervivencia celular (31) (32) (103).

En el proceso de remodelación retiniana, las células del epitelio pigmentario retiniano están incapacitadas de transportar los elementos de desecho provenientes del fotorreceptor, generándose como resultado un proceso de peroxidación lipídica en los segmentos externos de las células visuales, con acumulación de radicales libres, cambios en el metabolismo del fotorreceptor, disminución de los niveles de oxigenación y de los niveles de glutatión en el epitelio pigmentario de la retina, con liberación de aldehídos citotóxicos y genotóxicos, derivados de la peroxidación lipídica y acumulación de material glial proveniente de las células de Müller, disminuyendo el espacio subretinal (1) (13).

Las propiedades de la ozonoterapia como anti-oxidante a bajas dosis (20-40 mcg/l), permite controlar la liberación de radicales libres de oxígeno y la

peroxidación lipídica que se genera en el espacio subretinal con la acumulación de elementos de desecho del metabolismo del fotorreceptor (67) (68) (69), por lo cual considera el autor que estas propiedades de la ozonoterapia, contrarrestan los efectos indeseables ya mencionados que se producen en la estructura retiniana (103).

En los fotorreceptores, como explicamos anteriormente, se produce un proceso de acortamiento de los segmentos externos causado por la incapacidad de utilizar adecuadamente las opsinas que contribuyen a la formación de los discos de estos segmentos externos, redistribuyéndose estas en el segmento interno lo cual genera una reacción lisosomal adversa contra dichas opsinas y aumenta la destrucción de los segmentos internos de fotorreceptores (1) (13).

Las propiedades de la ozonoterapia como inmunomodulador del sistema retículo-endotelial y estimulador en la formación de interferones, interleuquinas, citoquinas y de la actividad lisosomal, concede la posibilidad de modular el efecto inmunológico destructor sobre los segmentos internos de fotorreceptores, además de generar influencia sobre sistemas biológicos como la catalasa, superoxi-dismutasa y glutatión-peroxidasa (67) (68) (69) (103).

La propiedad germicida de la ozonoterapia garantiza la protección necesaria contra infecciones e inflamaciones, de toda la alternativa multiterapéutica cubana (66).

Todas las propiedades conocidas de la ozonoterapia y sus efectos diversos son temporales, por tanto es necesario aplicar este tratamiento con una

frecuencia predeterminada, para lograr los resultados deseados en cada paciente (31) (32) (33) (34) (67) (68) (69) (103).

La técnica de la electroestimulación viene empleándose en la medicina desde hace decenas de años en diferentes partes del mundo, especialmente en la rehabilitación, aportando importantes beneficios en este campo como la prevención y el tratamiento de la atrofia muscular, la potenciación, las contracturas, el aumento de la fuerza, para la estabilidad articular, la profilaxis de la trombosis y la estimulación de los músculos paralizados, entre otros trastornos, incluido el tratamiento del dolor (104).

En la especialidad de oftalmología, la electroestimulación de baja frecuencia se ha utilizado como alternativa en el tratamiento de enfermedades de retina como neuropatías (105), degeneración macular relativa a la edad, asociada a diferentes suplementos (106), en inflamaciones como queratitis, iridociclitis, en glaucoma, ametropías, neuralgia del trigémino, parálisis y paresias de los músculos oculares con resultados alentadores (37) (38).

En opinión del autor, su influencia sobre el proceso de remodelación retiniana es evidente, pues son conocidos los efectos que esta alternativa terapéutica produce en la liberación de iones que se desplazan y dan lugar a reacciones químicas y concentraciones iónicas en las membranas celulares, alterando la permeabilidad de las mismas y variando la composición química de la estructura íntima de los tejidos, mejorando la permeabilidad de la membrana celular, incrementando la actividad de la bomba de sodio-potasio, aumentando las concentraciones de adenosintrifosfato intracelular y la magnitud de la excitabilidad celular, variando la intensidad de los potenciales

de acción y la cantidad de fibras que pueden ser excitadas por un estímulo de determinada intensidad (103).

Por lo anterior es incluida dentro de la alternativa multiterapéutica cubana para la RP, aprovechando los favorables efectos de aumentar la circulación sanguínea y linfática en las áreas de aplicación, facilitar el aumento de la oxigenación de las células retinianas y el trofismo de estas, aumentando la actividad metabólica local, la fagocitosis y el acceso de diferentes sustancias al espacio inter e intracelular, produciendo despolarización de la membrana celular, favoreciendo el proceso de supervivencia de la célula nerviosa, clínicamente con un beneficioso efecto analgésico y anti-inflamatorio muy favorable en la etapa post-quirúrgica (103).

Los suplementos como el omega 3 (107), ginkgo biloba, vitaminas, minerales entre otros, han jugado su rol dentro de esta alternativa de tratamiento combinado entre los ciclos evaluativos del tratamiento (108), junto a otros como luteína y zeaxantina (109), los cuales se indican en estos pacientes con el propósito de retardar el proceso degenerativo en esta enfermedad.

La protección contra la luz solar utilizando filtros adecuados, la eliminación del hábito de fumar, una alimentación balanceada y la práctica de ejercicios completan las recomendaciones en aras de contribuir al mejoramiento de la calidad de vida de estos pacientes (19).

Robert Marc plantea que el objetivo biológico de cualquier estrategia de rescate de fotorreceptores es que debe ser lógica y actualizada, considerando personalmente la interacción de diferentes terapéuticas para intentar que se prolongue la supervivencia de las células visuales resistentes al proceso degenerativo (1).

El objetivo biológico de la alternativa multiterapéutica cubana para la RP es precisamente, como ya ha planteado el autor, prolongar la supervivencia de las células visuales resistentes al proceso de remodelación, al disminuir el stress de los grupos celulares con potencialidad y poder de reparación estructural, lo cual aumenta la supervivencia de estas retinas (19).

El control y seguimiento de los pacientes, debe ser similar a la de otras enfermedades crónicas como por ejemplo, la diabetes o la hipertensión arterial, con controles periódicos para ajustar los tratamientos individualizados de acuerdo con la expresión de la enfermedad y con los resultados alcanzados. Los estudios oftalmológicos que intenten evaluar los resultados alcanzados, deben contemplar esta estrategia de control permanente (19).

1.6 La coroides

La coroides es un tejido de aspecto esponjoso, vascularizado y pigmentado que forma la parte posterior del tractus uveal, derivado del mesodermo y neuroectodermo. Se extiende desde la ora serrata anteriormente con un grosor entre 0.10 y 0.15 milímetros, hasta el nervio óptico posteriormente con 0.22 milímetros. Se fija a la esclera por bandas tangenciales y perpendiculares de tejido conectivo, pudiendo separarse con facilidad en su parte anterior, para crear un espacio potencial entre estas estructuras llamado espacio supracoroideo (110).

Microscópicamente la coroides está formada por cuatro capas. La más externa es llamada lámina supracoroidea, el estroma, la coriocapilar y la más interna es la membrana de Bruch. La lámina supracoroidea está situada

entre la capa interna de la esclera, llamada lámina fusca y la capa de largos vasos del estroma corioideo. Es una zona de transición de aproximadamente 30 milimicras donde se encuentran paquetes de fibras colágenas, elásticas, melanocitos, células ganglionares, plexos nerviosos, entre otras células. No contiene vasos sanguíneos. (111)

El estroma corioideo lo componen arterias y venas en gran número, asociadas a diferentes tipos de células fibras colágenas y fibras nerviosas. Las arterias en sus anastomosis van decreciendo en calibre gradualmente, hasta formar la coriocapilar. Se identifican dos capas de vasos sanguíneos, una más externa llamada capa de Haller, la cual contiene vasos largos, con arterias, venas gruesas, melanocitos y fibras de nervios ciliares. Seguidamente se identifica la capa de Sattler, formada por vasos de mediano calibre, localizada en el centro de la coroides. Ambas capas a diferencia de la coriocapilar están formadas por vasos no fenestrados (111).

La coroides exhibe uno de los más altos promedios de flujo sanguíneo por mililitro, por minuto, por gramo del organismo, cuadruplica el flujo que pasa por la corteza renal y concentra más del 70% de toda la sangre que pasa por el ojo. Estos altos niveles de flujo sanguíneo que pasan a través de la coroides permiten que el oxígeno difunda por todas las estructuras del tercio externo de la retina, cubriendo las necesidades metabólicas de todos los grupos celulares, incluyendo al epitelio pigmentario retiniano y fotorreceptores (15).

La resistencia de los vasos corioideos es controlada por un sistema nervioso autonómico, simpático y parasimpático. El sistema simpático a través del ganglio craneal cervical estimula neuropéptidos que regulan la resistencia,

provocando vasoconstricción. El nervio facial es el mediador del sistema parasimpático para controlar el efecto inverso ((16).

La estructura y funcionamiento normal de los vasos coroideos son esenciales para el funcionamiento de la retina. Modificaciones en estos vasos coroideos producen cambios en el flujo sanguíneo, lo cual puede producir alteraciones en el funcionamiento de los fotorreceptores, incluyendo la muerte celular. (15)

En pacientes con RP se produce disminución del diámetro de vasos coroideos, disminución del flujo sanguíneo coroideo (15), como parte del proceso de remodelación vascular programado con disminución del calibre de los vasos retinianos, producido por el desarrollo de fenestraciones en las células endoteliales y depósitos prominentes de matriz extracelular entre el epitelio pigmentario retiniano y las células endoteliales, haciendo recordar a la membrana de Bruch in situ. Estos depósitos de matriz extracelular van disminuyendo progresivamente la luz de los vasos sanguíneos y en casos muy avanzados la ocluye totalmente, quienes junto a los depósitos perivasculares gruesos ricos en lípidos hidrofóbicos y elastina, comprometen el flujo de nutrientes desde los vasos sanguíneos hacia las neuronas ubicadas en las porciones internas y externas de la retina. Las paredes vasculares aumentan su grosor con esclerosis y atrofia. En las regiones donde se pierden los fotorreceptores y se forman pigmentos como osteoblastos, la coriocapilar invariablemente también se pierde debido a la gran interdependencia entre esta capa vascular, el epitelio pigmentario retiniano y los fotorreceptores (1) (13) (81) (82).

El conocimiento que actualmente se posee del comportamiento de la coroides, todavía no es completamente bien entendido, en sus aspectos anatómicos y fisiopatológicos y se desconoce totalmente lo que ocurre cuando se aplica una alternativa terapéutica como la estrategia multiterapéutica cubana.

El uso de la oftalmoscopia confocal por barrido láser puede contribuir a obtener mayor información del comportamiento tan peculiar de los vasos coroideos, en aras de mejorar la comprensión de lo que ocurre en esta estructura, al aplicar el tratamiento multiterapéutico cubano para la RP.

1.7 La oftalmoscopia confocal por barrido láser infrarrojo

La oftalmoscopia por barrido láser fue desarrollada por Webb y colaboradores e inicialmente aplicada por Von Ruckmann en 1995, para grabar imágenes autofluorescentes simples o seriadas de amplias zonas de la retina con láser de baja potencia, que reducen la distorsión de las mismas y facilitan imágenes de alta calidad y contraste (112).

Este procedimiento es bien tolerado por el paciente, pues la luz es muy poco visible debido a que produce menor disgregación luminosa, por las especiales propiedades del láser como su precisión focal, monocromatismo y polarización, facilitando un enfoque preciso con diámetros muy pequeños, como por ejemplo sobre los vasos coroideos, quedando grandes áreas a través de la pupila para captar la luz procedente del fondo y obtener las imágenes (113).

Esta tecnología se introduce en Cuba por primera vez en el año 1999, con un videoangiógrafo desarrollado por Heidelberg (HRA-1). En la actualidad

Cuba posee una nueva generación del videoangiógrafo (en lo adelante HRA-2), como proceder diagnóstico que permite visualizar estructuras subretinales, al penetrar más profundamente en las capas de la retina y atravesar mejor las opacidades del cristalino y las hemorragias (114).

Las imágenes por oftalmoscopia confocal por barrido láser infrarrojo, proporcionan mayor información que algunas herramientas convencionales, son útiles en distintas enfermedades retinianas con respecto a los cambios metabólicos, diagnóstico, documentación de cambios a lo largo del tiempo, visualización de la progresión de la enfermedad, indicadores de pronósticos y supervisión de nuevas terapias, lo cual abre las puertas para nuevas investigaciones de enfermedades que aún son motivo de controversia por sus aspectos oscuros en su fisiopatogenia, evolución y tratamiento como la RP (112).

En este capítulo se ha realizado además una revisión sobre el proceso de remodelación neuronal y vascular que sufren las retinas con RP y las posibilidades que brinda la oftalmoscopia confocal de barrido láser infrarrojo en esta enfermedad.

CAPÍTULO II.

DISEÑO

METOLÓGICO

CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO

El objetivo del capítulo es describir el diseño de la investigación realizada que abarca los criterios de selección de pacientes, las variables, las técnicas y los procedimientos que nos permiten dar respuesta a los objetivos de investigación trazados.

2.1 Descripción del diseño

La investigación es analítica, longitudinal y prospectiva, de desarrollo tecnológico. Se realiza entre los años 2003 y 2009 con pacientes que recibieron tratamiento en Cuba por primera vez en el Centro Internacional de Retinosis Pigmentaria "Camilo Cienfuegos".

El universo de estudio lo integraron 628 pacientes con RP, quienes fueron diagnosticados por los grupos multidisciplinarios que laboran en los centros provinciales que conforman el programa nacional de RP. Los pacientes incluidos en esta investigación recibieron el tratamiento multiterapéutico cubano por primera vez, en el Centro Internacional de Retinosis Pigmentaria "Camilo Cienfuegos". El resto de los pacientes fueron tratados por los grupos multidisciplinarios en sus respectivos centros provinciales de RP.

Para determinar los sujetos muestrales se determinan los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

Pacientes con edades comprendidas entre los 18 y 46 años.

La agudeza visual entre 0.8 y 0.4 (cartilla de Snellen) en su peor ojo.

Campo visual (cinético Goldmann) con reducción no mayor de 10 grados en el área central.

Pérdida de agudeza visual de dos líneas o más en la cartilla de Snellen y pérdida de diez grados o más en la perimetría cinética Goldmann en un año.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron de este estudio los pacientes que presentaron enfermedades generales como hipertensión arterial, diabetes mellitus, colagenopatías y afecciones inmunológicas. Además, se excluyen también a los pacientes con enfermedades corneales de todo tipo como distrofias, degeneraciones, queratocono, leucoma y otras. También se incluyeron dentro de estos criterios enfermedades oftalmológicas como el glaucoma, cataratas, anomalías congénitas, procesos inflamatorios (queratitis, uveítis, neuritis, pseudorretinitis y otras), neuropatías, retinopatías, defectos refractivos combinados y ametropías superiores a 2 dioptrías.

Los grupos multidisciplinarios provinciales en cada territorio realizaron durante cinco años, el monitoreo dos veces por año del periodo de estabilidad de la función visual de cada paciente nuevo diagnosticado con la enfermedad, dentro del programa nacional de RP que cumplía con los criterios para esta investigación. Para controlar la evolución de la enfermedad durante esta etapa, se realizaron exámenes oftalmológicos de agudeza visual Snellen, perimetría cinética Goldmann, examen oftalmológico con biomicroscopía y fundoscopia, cada tres meses. Al confirmarse el periodo de empeoramiento bajo los criterios ya mencionados, se remite al Centro Internacional de Retinosis Pigmentaria "Camilo Cienfuegos" con un resumen de su historia clínica, el cual comprende un examen oftalmológico con agudeza visual, perimetría cinética Goldmann, biomicroscopía y fundoscopia, junto al criterio de la evolución de la enfermedad.

En el Centro Internacional de Retinosis Pigmentaria "Camilo Cienfuegos" se reconfirma el diagnóstico y la evolución de la enfermedad, para lo cual se realizan exámenes oftalmológicos de agudeza visual Snellen, perimetría cinética Goldmann, examen oftalmológico con biomicroscopía y fundoscopia. La muestra inicial quedó conformada por 43 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Todos presentaban agudezas visuales entre 0.4 y 0.8, y un campo visual de diez grados centrales o mayor en ambos ojos, por lo cual integraron un solo grupo de estudio.

De los 43 pacientes inicialmente seleccionados se excluyeron diez pacientes por faltar al control anual programado, y un paciente por desarrollar una discreta opacidad subcapsular posterior central durante el tiempo en estudio. De esta forma fueron seleccionados 32 pacientes que cumplen los criterios anteriormente señalados, es una muestra intencionada, representa el 5,1% del universo estudiado y se considera que por su volumen y representatividad cumple con las exigencias de la investigación que se realiza.

Los pacientes de la muestra fueron operados con la cirugía revitalizadora por primera vez y al día siguiente, continuaron tratamiento con ozonoterapia y electro estimulación, con re control al año, cumpliendo los criterios de inclusión antes expuestos. El grupo control lo conforman los pacientes que padecen RP, que durante la historia natural de la enfermedad sufren periodos de deterioro de la función visual, que conducen progresivamente a la ceguera y que no pueden acceder por diversas razones, al tratamiento multiterapéutico cubano para esta enfermedad.

2.2- Las variables y su operacionalización.

Las variables fueron seleccionadas en correspondencia con el problema de la investigación, los objetivos y la hipótesis a demostrar.

La operacionalización de las variables se muestra en el cuadro siguiente:

Variable	Tipo	Escala	Descripción
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino-Femenino	Según sexo biológico
Edad	Cuantitativa continua	Años	Se consideró edad en años cumplidos en el momento del tratamiento
Agudeza visual	Cuantitativa continua	Expresada en decimales	Medida según optotipo de cartilla de Snellen desde 0,4 hasta 1,00
Campo visual	Cuantitativa	Expresado en grados	Medido a través de perimetria cinética de Goldmann
Diámetro de vasos sanguíneos	Cuantitativa	Medido en milímetros (mm) 1 micra =0,001 mm	Medido en el programa del HRA-2

Las variables se dividen en socio demográficas (sexo y edad) y variables que describen la función visual del paciente (agudeza visual, campo visual y diámetro de los vasos coroideos).

2.3- Procedimientos para la recogida de la información.

Los datos necesarios para dar cumplimiento a los objetivos propuestos como edad, sexo, agudeza visual, campo visual, se adquieren de la historia clínica

de cada paciente y se elabora una base Excel de recogida de datos, que posteriormente es importada al sistema estadístico computadorizado Statistica 6.0 para el análisis de la misma.

Los datos que fueron recopilados para dar cumplimiento al objetivo de analizar y procesar los diámetros de vasos coroideos de la capa media coroidea, se adquirieron de las imágenes que fueron obtenidas al realizar la oftalmoscopia confocal por barrido láser infrarrojo en los diferentes momentos de la investigación y archivadas en la base de datos del programa operativo que contiene el HRA-2.

Las características de la recogida de datos se describen por variable:

La agudeza visual se evaluó antes del tratamiento, a los quince días y un año después del mismo. Inicialmente cada ojo fue examinado con la unidad de refracción-queratómetro Nidek Ark-700 y seguidamente, fue realizado el examen con la cartilla de Snellen y una caja de prueba MSD s.r.l de manufactura en Italia, en horario de la mañana y con el mismo personal especializado para controlar la variabilidad.

El campo visual se evaluó utilizando la perimetría cinética Goldmann, antes del tratamiento, a los quince días y un año después del mismo. Se utilizó el mismo equipo en todos los exámenes, previa calibración, evaluando cada ojo con el estímulo (V- 4e), en horario de la mañana posterior al desayuno y con el mismo personal especializado para controlar la variabilidad. Para todos los pacientes incluidos en este estudio, las pruebas de agudeza visual y campo visual fueron repetidas al día siguiente, con el objetivo de controlar sesgos.

La medición del diámetro de los vasos coroideos estudiados se realizó utilizando el programa de un HRA-2, que permite adquirir y procesar las imágenes autofluorescentes de oftalmoscopia confocal por barrido láser infrarrojo (entre 810-830 nanómetros), para obtener las imágenes necesarias de todo el fondo ocular en tres momentos: antes del tratamiento, 15 días después de la cirugía y un año después de la misma. Se dividen las imágenes en cuadrantes nasales y temporales, superiores e inferiores respectivamente, para facilitar el estudio, en áreas de 15, 20 y 30 grados. Se almacenó la información correspondiente en una PC Pentium IV acoplada a la cámara monocromática del HRA-2, que posee resolución por encima de 1536 por 1536 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 píxeles, resolución de 1536 por 1536 píxeles, lo cual permite definir detalles con resolución de 5 milimicras, 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 (anexo 1).

La obtención de las imágenes fue posible debido a la pérdida de epitelio pigmentario retiniano, lo cual permite la visualización de los vasos coroideos de la capa media, aprovechando las propiedades que exhibe la oftalmoscopia confocal infrarroja por barrido láser. El procesamiento y análisis de la información sobre los diámetros de vasos coroideos 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.

2.4- Técnicas y procedimientos utilizados.

A todos los pacientes se les aplicó el protocolo de atención médico-asistencial para la RP, estructurado de la siguiente manera:

En consulta externa:

Médico especialista en oftalmología con entrenamiento para tratar pacientes portadores de RP, médico especialista en genética, médico especialista en medicina interna o pediatría.

Licenciado en optometría que tenga conocimientos de todos los medios diagnósticos de la subespecialidad de RP y enfermera.

En la consulta inicial, después de la anamnesis donde se precisó la historia de la enfermedad, tiempo de evolución, se revisaron los exámenes oftalmológicos que forman parte del resumen de historia clínica solicitado previo a su ingreso. Este resumen de historia clínica contiene los resultados de la agudeza visual con corrección y sin ella, campo visual cinético tipo Goldmann, tonometría de aplanación, electroretinograma, biomicroscopía y oftalmoscopía directa e indirecta. Después de confirmado el empeoramiento de la función visual en el último año, se reconfirmó el diagnóstico presuntivo indicando los exámenes siguientes:

Mejor agudeza visual con corrección y sin ella: Se utilizó la unidad de refracción-queratómetro Nidek Ark-700, con programa de autocalibración, para determinar la visión del paciente y cuantificar el déficit visual.

Campo visual cinético tipo Goldmann: Se realizó con un equipo de Optikon/Oftalmología Spa, calibración manual controlada, para determinar el campo visual de cada paciente.

Tonometría de aplanación. Se uso un tonómetro de aplanación tipo Perkins Mk 2 (HS Clement Clarke International), calibrado, para evaluar la presión intraocular en cada ojo.

Electrorretinograma estandarizado y multifocal: Se utilizó un equipo Reti-Scan, de Roland Consult, con programa de autocalibración, para evaluar la respuesta retiniana.

Biomicroscopía, lámpara de hendidura (Haag-Streit BQ 900): La biomicroscopía se realizó para observar las características del segmento anterior, cristalino y el vítreo.

Oftalmoscopía directa, oftalmoscopio directo (Neitz Psu – 1): Se utilizó para tratar de detectar las posibles lesiones del segmento posterior.

Oftalmoscopía indirecta, oftalmoscopio indirecto (Heine Omega 180): Se realizó para tratar de detectar las posibles lesiones del segmento posterior.

Oftalmoscopía confocal por barrido láser con rayo infrarrojo en el HRA-2. Se realizó para adquirir y procesar las imágenes de los vasos de la capa media de coroides.

La segunda consulta tuvo como objetivo la confirmación del diagnóstico, donde después de definida la forma de presentación de su patología, factores de riesgo y el tratamiento a realizar, se les explicó a los pacientes todo lo concerniente al tratamiento multiterapéutico cubano para la RP, su intervención quirúrgica, riesgos y beneficios. En el salón de operaciones intervinieron los especialistas siguientes:

Cirujano principal: Médico especialista en oftalmología con entrenamiento para tratar pacientes portadores de RP acreditado para estos fines, (el autor).

Primer ayudante: Médico especialista en oftalmología con conocimiento de la subespecialidad o enfermero acreditado para el trabajo en la subespecialidad de RP.

Enfermero circulante: Enfermero acreditado para el trabajo en la subespecialidad de RP o con conocimientos de la subespecialidad.

Médico anestesiólogo e ingeniero en electro-medicina.

Además se utilizan los instrumentos y materiales siguientes:

Microscopio quirúrgico con sistema de lente de segmento posterior, set de instrumental de retinosis pigmentaria (anexo 2) y gastables de salón.

Posterior a la intervención quirúrgica se ocluyen los dos ojos 24 horas, al día siguiente se realiza una cura con limpieza de las posibles secreciones post-operatorias, se examina en lámpara de hendidura y se comienza la aplicación de ozonoterapia por insuflación rectal y electroestimulación sobre los puntos reflexológicos transpalpebral y palmar durante 14 días.

En el examen realizado en la lámpara de hendidura se detectaron erosiones corneales en tres ojos, como resultado de la cirugía del día anterior. Se impuso tratamiento con Cloranfenicol al 1%, oclusión 48 horas y dicho evento, a las 72 horas fue resuelto.

Se realizan estudios comparativos a los quince días posteriores al inicio del tratamiento multiterapéutico cubano, los cuales comprendieron:

-Biomicroscopía con lámpara de hendidura (Haag-Streit BQ 900) para observar el estado del segmento anterior y la evaluación de la cirugía.

- Mejor agudeza visual corregida y sin ella. Se utilizó la unidad de refracción-queratómetro Nidek Ark-700,
- Campo visual con un equipo de Optikon/Oftalmología Spa.
- Oftalmoscopía directa con el oftalmoscopio directo (Neitz Psu – 1) y oftalmoscopía indirecta con oftalmoscopio indirecto (Heine Omega 180).
- Oftalmoscopía confocal por barrido láser con rayo infrarrojo en el HRA-2.

En la consulta final previo al egreso hospitalario, se compararon los exámenes realizados antes y quince días después del inicio del tratamiento multiterapéutico cubano para la Retinosis Pigmentaria. Se indicó ácido docosahexaenoico, luteína 20mg y ginkgo biloba, una tableta diaria de cada una en la mañana a comenzar una semana posterior al egreso, durante un año. Todos los pacientes egresaron sin presentar complicaciones.

Se realizaron estudios comparativos al año de iniciar el tratamiento multiterapéutico cubano, los cuales comprendieron:

Biomicroscopía con lámpara de hendidura (Haag-Streit BQ 900), para observar el estado del segmento anterior y la evaluación de la cirugía.

Mejor agudeza visual corregida y sin ella. Se utilizó la unidad de refracción-queratómetro Nidek Ark-700,

Campo visual con un equipo de Optikon/Oftalmología Spa.

Oftalmoscopía directa con el oftalmoscopio directo (Neitz Psu – 1) y oftalmoscopía indirecta con oftalmoscopio indirecto (Heine Omega 180).

Oftalmoscopía confocal por barrido láser con rayo infrarrojo en el HRA-2. En las historias clínicas se plasmaron los datos necesarios de cada paciente.

El tratamiento multiterapéutico cubano es dividido en dos etapas:

La primera comprende la aplicación combinada de la técnica quirúrgica, ozonoterapia, electroestimulación y los suplementos recomendados durante el primer año. Esta primera etapa persigue el objetivo de detener el progreso de la enfermedad.

La segunda etapa comprende la aplicación personalizada de ozonoterapia, electroestimulación, magnetoterapia, inmunomoduladores y suplementos, dos veces cada año durante toda la vida del paciente. Esta etapa tiene el objetivo de controlar la enfermedad, ajustando individualmente la aplicación de cada una de las terapéuticas en correspondencia con los resultados clínicos que se obtienen en cada consulta.

2.5- Procedimientos específicos realizados durante la investigación. La técnica quirúrgica empleada.

La microcirugía revitalizadora consiste en una transposición autóloga, pediculada, de tejido graso retro-orbitario al espacio supracoroideo. Para ello se realiza 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 profundiza la incisión utilizando un bisturí de forma oblicua, hasta que se visualice la coloración oscura de coroides, a través de las fibras esclerales más profundas. Se realizan incisiones laterales, paralelas, que permiten

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 identifica el tejido graso orbitario, haciendo una disección pediculada del mismo, 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 cubre por encima con la lámina escleral anteriormente realizada, la cual se fija con puntos sueltos o surget, cerrando con ácido poliglicólico 7/0, reponiendo músculos y terminando con surget conjuntival, seda 7/0, el cual se retira a los 7 días posteriores a la cirugía.

Procedimiento específico de la ozonoterapia.

Al día siguiente de la cirugía se continúa el tratamiento con ozonoterapia por insuflación rectal, 14 aplicaciones, con un equipo Ozomed Plus (figura 1), construido en el Centro de Investigaciones del Ozono, perteneciente al Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC), con programa de calibración certificado y actualizado.

La insuflación rectal se realiza utilizando una jeringuilla de 50cc, que permite 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 introduce en el ano previa lubricación, insuflando un volumen total de 100 cc, retirándola de inmediato ayudado por una pinza Kelly. Todo el material a usar se muestra en la figura 2.



Figura 1. Equipo Ozomed Plus construido en el Centro Nacional de Investigaciones Científicas de Cuba.



Figura 2. Jeringuilla, sonda 16, lubricante y pinza Kelly para aplicar ozonoterapia por vía rectal.

Procedimiento específico de la electroestimulación.

La electroestimulación sinusoidal se aplica sobre los puntos reflexológicos del dorso de la mano y sobre los párpados superiores de ambos ojos en cada paciente al unísono, durante 20 minutos, como se muestra en la figura 3, con un equipo Scyfix 700 (Figura 4).



Figura 3. Aplicación del tratamiento de electroestimulación en los pacientes con RP.



Figura 4. Equipo de electroestimulación Scyfix 700.

Procedimiento específico de la oftalmoscopia confocal por barrido láser infrarrojo.

El paciente se sienta de frente a la cámara con la pupila dilatada y descansa su barbilla en el soporte del HRA-2 que muestra la figura 5.

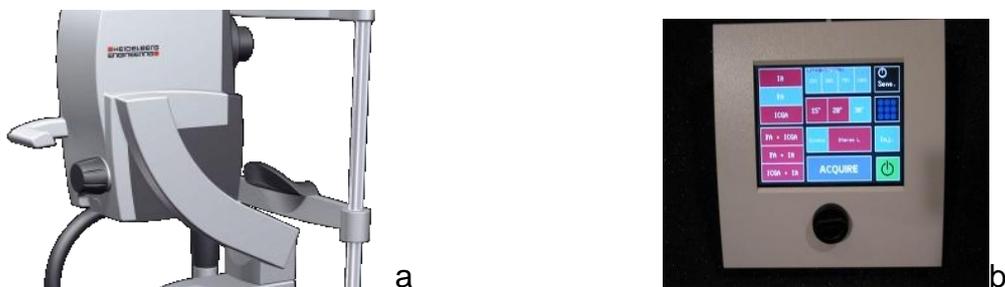


Figura 5. (a. HRA-2 y b. panel de control del HRA-2)

Se introducen los datos personales y se acciona el modo de adquisición infrarrojo (IR en el panel de control, figura 5b), se fija la intensidad en 100% y los grados para la amplitud del campo en estudio. Se adquieren imágenes simples para su posterior procesamiento.

2.6- Procedimientos para el análisis estadístico de los datos.

Para dar respuesta a los objetivos se emplean métodos estadísticos de colección, reducción y análisis de los datos.

Los métodos de colección permiten determinar las variables y sus escalas así como la selección de la muestra por volumen y representatividad del universo en correspondencia con lo que se quiere demostrar.

Los métodos de reducción viabilizan la presentación de los resultados mediante tablas y gráficos estadísticos, el cálculo de estadígrafos como la media aritmética, la mediana, la desviación estándar, los intervalos de confianza de las variables medidas y la estimación de parámetros en dependencia del tipo de variable que se evalúa.

Los métodos de análisis incluyen el uso de dúcimas para el contraste de hipótesis estadísticas como la de Chi Cuadrado, así como el uso de técnicas exploratorias y de regresión para encontrar posibles indicios de pronósticos antes de aplicado el tratamiento.

Para evaluar la existencia de modificaciones en el diámetro de los vasos coroideos, se toma como indicador el registro inicial obtenido de un mismo vaso coroideo en el HRA-2 antes del tratamiento, comparando los valores medios obtenidos a los 15 días y al año.

Los parámetros iniciales de agudeza visual Snellen y el campo visual Goldmann antes del tratamiento fueron los indicadores para evaluar modificaciones posteriores y estimar el valor medio de cada variable.

La *mejora* se define como la magnitud de la diferencia, entre el valor obtenido para cada una de las variables medidas al año de aplicación del tratamiento, en comparación con el que debía tener el paciente, según la historia natural de la enfermedad en ese momento sin aplicar tratamiento alguno. En el caso de la agudeza visual la disminución anual es de 0,2, mientras que en el campo visual es de 14°.

Para el análisis se utiliza, la prueba de Anova de un factor de medidas repetidas, y se verifica el resultado obtenido de cada prueba de hipótesis que se contrasta. Para todos los cálculos se emplean los software estadísticos SPSS versión 15.0 y Statistica 6.0 para Windows y una base de datos Excel.

En todas las pruebas estadísticas se consideró un nivel de confiabilidad del 95% , nivel de significación estadística de 0,05.

2.7- Consideraciones éticas.

La investigación está justificada desde el punto de vista ético, pues se realiza de acuerdo con lo establecido en el Sistema Nacional de Salud y previsto en la Ley No.41 de Salud Pública (115).

Esta investigación presenta limitaciones, pues el tratamiento multiterapéutico cubano para la RP solo se realiza en Cuba, lo cual limita la comparación de los resultados con estudios internacionales.

En Cuba es primera vez que se realiza esta evaluación y estudio con los criterios de inclusión y exclusión antes señalados, lo cual determina que la muestra sea pequeña, pues es difícil encontrar, diagnosticar y aplicar el tratamiento cubano para la RP a pacientes con dichos criterios. Los estudios realizados con anterioridad no consideraron en qué momento de la historia natural de la enfermedad se encontraba cada paciente, al realizar evaluaciones específicas de los efectos sobre la función visual.

El diseño de investigación presentado responde a los propósitos de la misma, con un adecuado control de los sesgos relacionados con la selección de los pacientes, el procesamiento y análisis de la información, lo que permite llegar a conclusiones certeras para el abordaje del problema científico planteado.

El desarrollo de la investigación contó con la aprobación del Consejo Científico y el Comité de Ética de la investigación del Centro Internacional de Retinosis Pigmentaria "Camilo Cienfuegos".

En los pacientes a los cuales se les indicó el tratamiento cubano, se tuvo en cuenta en todo momento la obtención del consentimiento informado para la aplicación del mismo y para la participación en la investigación (anexo 3).

Se garantizó la confidencialidad de la información y el anonimato de los pacientes. La información obtenida sólo fue utilizada para fines científicos.

En este capítulo se definió el material y método, los procedimientos específicos de la técnica empleada, los utilizados para el análisis estadístico de los datos, procesamiento de los resultados y los procedimientos para evaluar el tratamiento multiterapéutico cubano, su efecto sobre la función visual central y los vasos coroideos en su primera etapa.

CAPÍTULO III.
RESULTADOS Y
DISCUSIÓN

CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El objetivo de este capítulo es la descripción científica de los resultados observados en los pacientes en estudio. Para ello la lógica del capítulo es la siguiente: primero se presentan los resultados, el análisis estadístico de los datos y posteriormente su discusión para arribar a conclusiones que demuestren la validez de las suposiciones científicas realizadas.

3.1 Resultados.

La muestra utilizada es intencionada, de 32 pacientes que cumplen los criterios de inclusión determinados y con igual distribución por sexo.

La edad media de la muestra es de $34,47 \pm 9,5$ años, la mediana es de 37,5 años, siendo las edades límites de 18 a 46 años como lo muestra la tabla 1.

Tabla 1. Distribución de los pacientes estudiados según edad y sexo

EDAD	MASCULINO		FEMENINO	
	No	%	No	%
< 30	5	31,3	7	43,8
30 - 39	6	37,4	1	6,2
40 - 49	5	31,3	8	50,0
Total	16	100,0	16	100,0
Edad media	35,25 \pm 7,3 años		33,68 \pm 11,47 años	
Edad mediana	37,0 años		39,5 años	
Edad mínima	23,0 años		18,0 años	
Edad máxima	45,0 años		46,0 años	

Fuente: Historias clínicas

En las mujeres la edad media es de $33,68 \pm 11,47$ años, la mediana es de 39,5 y las edades límites de 18 a 46 años; mientras que en los hombres la

edad media es de $35,25 \pm 7,3$ años con una mediana de 37 y las edades límites de 23 a 45 años. Las mujeres son menores que los hombres, pero las diferencias observadas no son estadísticamente significativas según la dócima Chi Cuadrado con $p = 0,8426$ y nivel de significación $\alpha = 0,01$.

Los resultados de los objetivos específicos se comportaron de la forma siguiente:

- Analizar las posibles modificaciones en la agudeza visual y el campo visual después de aplicar el tratamiento cubano para la retinosis pigmentaria en su primera etapa.

La agudeza visual Snellen se evaluó en los 64 ojos de los 32 pacientes que se estudiaron. Desde el punto de vista clínico se observó que nueve ojos mejoraron no significativamente una línea en la cartilla Snellen a los 15 días del tratamiento, lo cual representa el 14% de los ojos estudiados, (cuatro ojos derechos y cinco izquierdos), y un quinto ojo derecho mejoró significativamente tres líneas. Al realizar la misma prueba después de un año, se observó que ocho ojos mantenían la mejora no significativa desde el punto de vista clínico de una línea en la cartilla Snellen, de los nueve inicialmente observados, los cuales representan el 12,5%. Un paciente en su ojo izquierdo perdió la línea Snellen ganada a los 15 días y mostraba la misma agudeza visual que al iniciar el tratamiento. El ojo derecho que mejoró significativamente tres líneas a los 15 días, mostró al año la misma agudeza visual que se obtuvo antes de iniciar el tratamiento. Los dos ojos de este paciente que perdieron lo que habían ganado a los 15 días representan el 3,1%.

Los ojos izquierdos de dos pacientes que se habían mantenido sin variación durante las dos primeras pruebas, mejoraron discretamente una línea en la evaluación anual.

De los 64 ojos estudiados, 52 mantuvieron la misma agudeza visual en los tres momentos durante la investigación, lo que representa el 81,2%.

El 15,6% de los ojos estudiados (10 ojos) modificaron positivamente esta variable en algún momento posterior a la aplicación de este tratamiento. Ningún ojo empeoró la agudeza visual con relación a los valores obtenidos antes del inicio del mismo.

Tabla 2. Resultados de la agudeza visual media en ambos ojos

Agudeza Visual		Media (DE)	IC 95%
Ojo Derecho	antes	0,79 (0,14)	0,74 - 0,84
	15 días	0,81 (0,13)	0,76 - 0,85
	1 año	0,80 (0,12)	0,74 - 0,84
		p=0,078	
Ojo Izquierdo	antes	0,80 (0,13)	0,75 - 0,85
	15 días	0,82 (0,12)	0,77 - 0,86
	1 año	0,82 (0,12)	0,77 - 0,86
		p=0,049*	

Fuente: Datos de la investigación.

Estadísticamente se observa en los ojos derechos una mejoría no significativa a los 15 días de iniciado el tratamiento y al año una ligera disminución pero por encima de los valores que se obtuvieron antes del tratamiento. Estos resultados se expresan con mayor claridad en la tabla 2.

La agudeza visual media antes del tratamiento en los 32 ojos derechos fue de 0.79, a los 15 días después de iniciado el tratamiento se observa una media de 0.81 y al año la media es 0.80, con p=0,078.

La agudeza visual media antes del tratamiento en los 32 ojos izquierdos fue de 0.80, 15 días después se obtiene una media de 0.82 y al año la media es la misma con $p=0,049$. En ojos derechos no hay diferencias estadísticamente significativas, mientras que en ojos izquierdos sí, para un nivel de significación ($p = 0,05$). Nótese que en ojos izquierdos hay un aumento medio sostenido de la agudeza visual lo que no ocurre en los ojos derechos de los pacientes (tabla 2).

Tabla 3. Comportamiento de la mejora media en la agudeza visual.

Agudeza Visual	Media aritmética	Desviación Estándar
Ojo Derecho	0,21	0,03
Ojo Izquierdo	0,23	0,06
Total	0,22	0,05

Fuente: Datos de la investigación.

La mejora media de la agudeza visual se presenta en la tabla 3. En ella se observa que la mejora media es mejor en el ojo izquierdo del paciente y las diferencias observadas son estadísticamente significativas con $p = 0,00848$. Al evaluar los campos visuales a través de la perimetría cinética Goldmann, a los 15 días de aplicada la alternativa multiterapéutica cubana, se detectaron ampliaciones de esta variable clínicamente no significativas en 13 ojos de siete pacientes, lo que representa el 20,3% del total de ojos estudiados (seis ojos derechos y siete ojos izquierdos). Un año después, se observó que seis pacientes de este grupo mantenían el resultado alcanzado a los 15 días, lo cual representó el 17,1%, (11 ojos, cinco derechos y seis izquierdos), pertenecientes a cinco pacientes de forma binocular y un paciente monocular

Un paciente después de aumentar discretamente su campo visual de forma binocular, regresó al resultado observado antes de iniciar el tratamiento, lo que representa el 3,1%. Los ojos de los 25 pacientes restantes (79,6%), no modificaron los resultados que se obtuvieron en ninguno de los dos momentos posteriores a la aplicación del tratamiento.

La media del campo visual central en grados antes del tratamiento en los 32 ojos derechos se observó que fue de 19,2 grados, con una desviación estándar de 15,7. A los 15 días posteriores al inicio del mismo se observó una media de 20,6 grados centrales, con una desviación estándar de 15,5. Al año de recibir el tratamiento multiterapéutico, la media se fijó en 20,7 grados centrales con una $p=0,115$.

Tabla 4. Resultados del campo visual central en ambos ojos

Campo Visual		Media (DE)	Intervalo de confianza
Ojo Derecho	antes	19,2 (15,7)	13,5 - 24,8
	15 días	20,6 (15,5)	15,2 - 26,2
	1 año	20,7 (15,9)	14,9 - 26,4
		$p=0,115$	
Ojo Izquierdo	antes	19,2 (15,7)	13,5 - 24,9
	15 días	21,2 (15,8)	15,6 - 26,9
	1 año	21,5 (16,1)	15,7 - 27,3
		$p=0,106$	

Fuente: Datos de la investigación.

La media del campo visual central en grados antes del tratamiento en los 32 ojos izquierdos estudiados fue de 19,2 grados, con una desviación estándar de 15,7. A los 15 días después del tratamiento impuesto se observó una

media de 21,2 grados, con una desviación estándar de 15,8. Al año de recibir el tratamiento multiterapéutico, la media fue de 21,5 grados centrales con $p=0,106$ (tabla 4).

Al analizar los resultados obtenidos del campo visual central, observamos que la mejora media es mayor en ojos izquierdos (tabla 5).

Tabla 5. Comportamiento de la mejora media del campo visual central.

Campo Visual		Media aritmética	Desviación Estándar
Central	Ojo Derecho	15,8	3,7
	Ojo Izquierdo	16,1	6,1

Fuente: Datos de la investigación.

- Evaluar las posibles variaciones de los diámetros de vasos coroideos de la capa media, después de la primera aplicación del tratamiento cubano para la retinosis pigmentaria.

En el cuadrante temporal inferior de los 32 ojos derechos estudiados antes del tratamiento multiterapéutico cubano, se observó que la media de los diámetros vasculares de los vasos coroideos en la capa media fue de 0,174 mm, con una desviación estándar de 0,01.

Al comparar los resultados obtenidos antes con los observados a los 15 días de iniciado el tratamiento, la media de los mismos vasos coroideos aumentó significativamente a 0,192 mm, con una desviación estándar de 0,02.

Un año después se detectó un aumento significativo de los mismos diámetros vasculares estudiados anteriormente de 0,229 mm, con una desviación estándar de 0,02, con una $p=0,000^*$, como lo muestra la tabla 6.

Tabla 6. Diámetros de los vasos coroideos en cuadrante temporal inferior

Cuadrante Temporal Inferior		Media (DE)	Intervalo de
Ojo Derecho	antes	0,174 (0,01)	0,170 - 0,178
	15 días	0,192 (0,02)	0,184 - 0,201
	1 año	0,229 (0,02)	0,221 - 0,238
		p=0,000*	
Ojo Izquierdo	antes	0,168 (0,001)	0,165 - 0,172
	15 días	0,231 (0,025)	0,222 - 0,240
	1 año	0,217 (0,030)	0,207 - 0,229
		p=0,000*	

* Anova de medidas repetidas.

Fuente: Datos de la investigación.

En los 32 ojos izquierdos en el cuadrante temporal inferior antes del tratamiento multiterapéutico cubano, la media de los diámetros vasculares de los vasos coroideos fue de 0,168 mm, con una desviación estándar de 0,01. A los 15 días de iniciado el tratamiento, la media de los mismos vasos coroideos estudiados aumentó significativamente a 0,231 mm, con una desviación estándar de 0,025.

Un año después se observó un aumento significativo de los mismos diámetros vasculares estudiados anteriormente de 0,217 mm, una desviación estándar de 0,030 y con p=0,000* (tabla 6).

En el cuadrante temporal superior de los 32 ojos derechos antes del tratamiento multiterapéutico cubano, la media de los diámetros vasculares de los vasos coroideos estudiados en la capa media vascular fue de 0,220 mm, con una desviación estándar de 0,027.

A los 15 días de iniciado el tratamiento, la media se detectó en 0,230 mm, con una desviación estándar de 0,027. Un año después la media era de 0,216 mm, con una desviación estándar de 0,033 y una $p=0,231$ (tabla 7).

Tabla 7. Diámetros de vasos coroideos en cuadrante temporal superior

Cuadrante Temporal Superior		Media (DE)	Intervalo de confianza
Ojo Derecho	antes	0,220 (0,027)	0,210- 0,230
	15 días	0,230 (0,027)	0,220- 0,240
	1 año	0,216 (0,033)	0,204- 0,229
		$p=0,231$	
Ojo Izquierdo	antes	0,229 (0,025)	0,220- 0,239
	15 días	0,239 (0,031)	0,229- 0,251
	1 año	0,208 (0,027)	0,199- 0,219
		$p=0,004^*$	

* Anova de medidas repetidas.

Fuente: Datos de la investigación.

En los 32 ojos izquierdos antes del tratamiento, la media de los diámetros vasculares de los vasos coroideos de la capa media vascular fue de 0,229 mm, con una desviación estándar de 0,025. A los 15 días de iniciado el tratamiento, aumentó significativamente a 0,239 mm, con una desviación estándar de 0,031. Un año después se observó que el diámetro medio era de 0,208 mm, con una desviación estándar de 0,027. La disminución de la media observada fue estadísticamente significativa al compararla con la observada al inicio del tratamiento. En los ojos derechos no se obtuvo el mismo resultado, mostrando una disminución no significativa estadísticamente (tabla 7).

Al estudiar el cuadrante nasal inferior en los 32 ojos derechos antes del tratamiento multiterapéutico cubano, la media de los diámetros vasculares de los vasos coroideos de la capa media fue de 0,221 mm, con desviación

estándar 0,029. A los 15 días de iniciado el tratamiento, la media de los mismos vasos coroideos estudiados antes del tratamiento, se detectó en 0,205 mm, con desviación estándar de 0,026. Un año después se observó que la media de los diámetros de los vasos señalados anteriormente era de 0,209 mm, con una desviación estándar de 0,022 y una $p=0,195$.

En los 32 ojos izquierdos del cuadrante nasal inferior antes del tratamiento multiterapéutico cubano, la media de los diámetros vasculares de los vasos coroideos de la capa media vascular fue de 0,237 mm, con una desviación estándar de 0,022. A los 15 días posteriores, la media de los mismos vasos coroideos estudiados disminuyó significativamente a 0,191 mm, con desviación estándar de 0,018. Un año después de iniciado el tratamiento se observó que el diámetro medio de los vasos estudiados había aumentado significativamente a 0,253 mm, con una desviación estándar de 0,024 y $p=0,000^*$ (tabla 8).

Tabla 8. Diámetros de vasos coroideos en cuadrante nasal inferior

Cuadrante Nasal Inferior		Media (DE)	IC 95%
Ojo Derecho	antes	0,221 (0,029)	0,210-0,232
	15 días	0,205 (0,026)	0,196-0,215
	1 año	0,209 (0,022)	0,201-0,218
		$p=0,195$	
Ojo Izquierdo	antes	0,237 (0,022)	0,229 -0,245
	15 días	0,191 (0,018)	0,185 -0,198
	1 año	0,253 (0,024)	0,245-0,263
		$p=0,000^*$	

*Anova de medidas repetidas.

Fuente: Datos de la investigación.

La tabla 8 muestra que las variaciones de diámetros de los vasos coroideos en el ojo izquierdo, detectaron aumentos estadísticamente significativos al

compararlos con los resultados al inicio del tratamiento multiterapéutico impuesto. Sin embargo no se obtuvo un resultado similar sobre los ojos derechos, los cuales muestran una disminución no significativa estadísticamente ($p=0,195$).

Al estudiar el cuadrante nasal superior de los 32 ojos derechos antes del tratamiento multiterapéutico cubano, la media de los diámetros vasculares de los vasos coroideos en la capa media vascular fue de 0,256 mm, con una desviación estándar de 0,027. A los 15 días de iniciado el tratamiento, la media de los mismos vasos coroideos estudiados antes del tratamiento, aumentó significativamente a 0,277 mm, con una desviación estándar de 0,023. Un año después de iniciado el tratamiento se detectó una disminución de la media de los mismos diámetros estudiados anteriormente de 0,239 mm, con una desviación estándar de 0,015 y $p=0,000^*$, como muestra la tabla 9.

Tabla 9. Diámetros de vasos coroideos en cuadrante nasal superior

Cuadrante Nasal Superior		Media (DE)	IC 95%
Ojo Derecho	antes	0,256 (0,027)	0,247 - 0,267
	15 días	0,277 (0,023)	0,269 - 0,286
	1 año	0,239 (0,015)	0,234 - 0,245
		$p=0,000^*$	
Ojo Izquierdo	antes	0,278 (0,025)	0,269 - 0,288
	15 días	0,298 (0,018)	0,292 - 0,305
	1 año	0,239 (0,016)	0,234 - 0,246
		$p=0,000^*$	

*Anova de medidas repetidas.

Fuente: Datos de la investigación.

En los 32 ojos izquierdos estudiados en el cuadrante nasal superior antes del tratamiento multiterapéutico cubano, la media de los diámetros

vasculares de los vasos coroideos de la capa media vascular fue de 0,278 mm, con una desviación estándar de 0,025. A los 15 días de iniciado el tratamiento, la media de los mismos vasos coroideos estudiados antes del tratamiento, aumentó significativamente a 0,298 mm, con una desviación estándar de 0,018.

Un año después de iniciado el tratamiento en los ojos izquierdos se detectó una disminución estadísticamente significativa de la media de los diámetros vasculares a 0,239 mm, con una desviación estándar de 0,016. ($p=0,000^*$).

Estas modificaciones de los diámetros de los diferentes vasos coroideos de la capa media estudiados, en el cuadrante nasal superior de ambos ojos se muestran en la tabla 9.

Las modificaciones observadas en los diámetros de los vasos coroideos de la capa media se analizaron por cuadrantes en los tres momentos estudiados.

En el cuadrante temporal inferior hay diferencias estadísticamente significativas, y aumentos al año. En el cuadrante temporal superior las diferencias no son estadísticamente significativas y existe disminución.

En el cuadrante nasal inferior, en el ojo derecho no hay diferencias estadísticamente significativas, con disminución del diámetro vascular en el tercer momento del estudio y en el ojo izquierdo, hay diferencias significativas y aumento de las diferencias entre los diámetros de los vasos estudiados. En el cuadrante nasal superior las diferencias siempre son significativas con disminución de diámetros vasculares.

El comportamiento de las medias en las diferencias vasculares tomando todas las mediciones realizadas en los tres vasos se manifiesta de la manera siguiente:

- Temporal inferior: Aumentos significativos.
- Temporal superior: Disminución no significativa.
- Nasal inferior: Aumentos significativos en el ojo izquierdo.
- Nasal superior: Disminución significativa.

Las diferencias en los diámetros vasculares detectados muestran que en los cuadrantes superiores no se observan aumentos y el peor comportamiento en el nasal, mientras que en los cuadrantes inferiores siempre hay aumentos.

- Comparar las variables estudiadas para encontrar tendencias y posible valor pronóstico.

El objetivo central de las comparaciones estadísticas que se realizan es la identificación de los elementos que pueden servir para la evaluación futura de la efectividad del tratamiento. Veamos primero las correlaciones entre la agudeza visual y el campo visual por momentos:

Antes del tratamiento, la agudeza visual no correlaciona con el campo visual. Sin embargo, el campo visual central correlaciona alto entre los ojos derechos e izquierdos como se muestra en la tabla 10.

Tabla 10. Correlaciones entre la agudeza visual y el campo visual en los dos ojos antes del tratamiento.

VARIABLES	AV-1 OD	AV-1 OI	CV-1 OD	CV-1 OI
AV-1 OD	1,00			
AV-1 OI	0,39	1,00		
CV-1OD central	-0,20	-0,40	1,00	
CV-1 OI central	-0,31	-0,35	0,92	1,00

Fuente: Datos de la investigación.

Lo mismo ocurre en el caso de las mediciones a los 15 días (tabla 11) y un año después de aplicado el tratamiento (tabla 12), aunque las correlaciones no son tan altas como las anteriores. Todas las correlaciones en rojo son significativas al 95%.

Tabla 11. Correlaciones entre la agudeza visual y el campo visual central en los dos ojos a los 15 días.

	AV-2 OD	AV-2 OI	CV-2 OD	CV-2 OI
AV-2 OD	1,00			
AV-2 OI	0,46	1,00		
CV-2OD	-0,27	-0,13	1,00	
CV-2 OI	-0,44	-0,38	0,54	1,00

Fuente: Datos de la investigación

Tabla 12. Correlaciones entre la agudeza visual y el campo visual central en los dos ojos al año.

VARIABLES	AV-3 OD	AV-3 OI	CV-3 OD	CV-3 OI
AV-3 OD	1,00			
AV-3 OI	0,49	1,00		
CV-3 OD	-0,14	-0,35	1,00	
CV-3 OI	0,09	-0,10	0,50	1,00

Fuente: Datos de la investigación

Es interesante notar que a medida que aumenta el tiempo disminuye la correlación entre el campo visual central del ojo derecho con el del ojo izquierdo.

En la tabla 13 se muestran las correlaciones de las variables que miden la agudeza visual antes del tratamiento, a los 15 días y al año. Nótese que la mejora del ojo derecho correlaciona con la medición antes de la operación de manera negativa. Es decir, mientras mayor es la agudeza visual antes de la operación la mejora disminuye. Sin embargo, en el ojo izquierdo hay correlaciones significativas a los 15 días y al año, es decir, que la agudeza visual del ojo izquierdo mejora en dependencia del tratamiento y es mayor a medida que transcurre el tiempo.

Tabla 13. Correlaciones entre la mejora de la agudeza visual y la agudeza visual en los tres momentos estudiados.

VARIABLES	Mejora AV-OD	Mejora AV-OI
Mejora AV-OD	1,00	
Mejora AV-OI	0,34	1,00
AV-1 OD	-0,59	-0,04
AV-1 OI	0,00	-0,10
AV-2 OD	-0,15	0,13
AV-2 OI	0,02	0,47
AV-3 OD	-0,13	0,15
AV-3 OI	0,25	0,67

Fuente: Datos de la investigación.

Las otras correlaciones realizadas son entre las diferencias vasculares por cuadrantes y la agudeza visual, encontrándose lo siguiente:

En el cuadrante nasal superior no hay correlaciones estadísticamente significativas entre la agudeza visual, el campo visual y las diferencias vasculares antes del tratamiento y a los 15 días. Sin embargo, al correlacionar la mejora de la agudeza visual con las diferencias vasculares se encuentra que la mejora del ojo izquierdo correlaciona significativamente con las diferencias vasculares del ojo izquierdo del tercer vaso. (Ver tabla 14)

Tabla 14. Correlaciones entre las variables, mejora de la agudeza visual y las diferencias vasculares al año del tercer vaso del cuadrante nasal superior.

VARIABLES	MEJORA AV-OD	MEJORA AV-OI
MEJORA AV-OD	1,00	
MEJORA AV-OI	0,34	1,00
Ns-1 OD 3	-0,14	-0,29
Ns -1 OI 3	-0,10	0,46
Ns-2 OD 3	-0,08	-0,32
Ns -2 OI 3	-0,14	0,48
Ns -3 OD 3	0,00	-0,27
Ns -3 OI 3	-0,13	0,40

Fuente: Datos de la investigación.

En el cuadrante temporal inferior no se encuentran correlaciones significativas entre la agudeza visual y las diferencias de los diámetros vasculares en ninguno de los momentos medidos. Lo mismo ocurre en el resto de los cuadrantes.

3.2 Discusión

Al puntualizar sobre los objetivos de esta investigación se obtiene como resultado que al evaluar el comportamiento de la agudeza visual en los 32 pacientes tratados con el tratamiento multiterapéutico cubano, no se observó deterioro de esta variable durante el período estudiado, al comparar las pruebas realizadas antes del tratamiento y 15 días después. Similares resultados se observaron al comparar la agudeza visual antes del tratamiento y un año a posteriori.

Estos resultados confirman que la aplicación de la alternativa multiterapéutico cubana para el tratamiento de la RP, logró detener la pérdida de la agudeza visual en plena etapa de empeoramiento, lo cual 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 cual es una pérdida de la agudeza visual muy agresiva en corto tiempo.

Berson y colaboradores, consideran como resultado significativo en sus estudios, las modificaciones de dos líneas en la cartilla de Snellen y/o de diez grados en la perimetría cinética Goldmann, en un período de tres años (107) (109). La diferencia es que la muestra de esta investigación la integran pacientes con pérdida muy agresiva de la función visual, al perder ambos parámetros en un año. Por ello 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 (116).

Si comparamos con un grupo control sin tratamiento alguno, con idénticos criterios de inclusión, la historia natural nos llevaría a un empeoramiento marcado de la visión central, con pérdida de dos líneas en la agudeza Snellen, lo cual contrasta con la estabilidad observada en la muestra en estudio.

Por todo lo anterior consideramos clínicamente positivos los resultados obtenidos al evaluar el comportamiento de la agudeza visual durante el período en estudio.

Las modificaciones observadas en los campos visuales centrales de los ojos estudiados fueron clínicamente no significativas, pero con un impacto favorable para los pacientes estudiados.

Estos resultados estadísticamente no significativos observados, al comparar los campos visuales entre las pruebas realizadas antes del tratamiento, a los 15 días y un año posteriores al mismo, expresan que los pacientes incluidos en esta investigación no empeoraron, lo cual es también muy importante si consideramos la reducción progresiva de diez grados o más de este parámetro en el último año.

Si realizamos una comparación con un grupo control sin tratamiento alguno, con idénticos criterios de inclusión, la historia natural nos conduciría a un empeoramiento marcado, con reducción concéntrica de la visión periférica entre diez y catorce grados como promedio, lo cual no fue observado en la muestra en estudio.

En algunos pacientes se observaron ampliaciones de áreas periféricas de visión en los momentos estudiados, posteriores a la aplicación del tratamiento cubano para la RP, pero no se consideraron en esta

investigación. No obstante aunque subjetivamente no hayan sido estadísticamente significativas, contribuyeron a la mejoría de la función visual de estas personas.

Este autor considera que la aplicación de este tratamiento también podría crear condiciones favorables para la supervivencia de bastones, reduciendo el stress celular y la desestructuración, facilitando la conectividad con el resto de los grupos celulares que resisten la remodelación retiniana.

Los bastones son más sensibles al proceso de remodelación al no poseer la capacidad de producir sus propios factores de crecimiento para protegerse y sobrevivir (1) (13), por esta razón los resultados del campo visual obtenidos en este estudio son muy importantes.

Los resultados obtenidos de las variables que miden función visual, demuestran la efectividad del tratamiento, lo cual contrasta con los que pudieran exhibir los pacientes del grupo control sin tratamiento, condenados a un deterioro progresivo y a una gran discapacidad visual.

Los diámetros vasculares de vasos coroideos de la capa media, mostraron aumentos significativos en los cuadrantes temporales inferiores, los cuales se mantienen al año de recibir el tratamiento. El autor considera que esto ocurre en respuesta a la aplicación del tejido graso sobre el espacio supracoroideo, el cual genera un proceso de angiogénesis con aumento del diámetro vascular en el tejido huésped, como ocurre al cubrir con tejido graso órganos abdominales con compromiso vascular (64).

El otro mecanismo que debemos considerar y que no está estudiado, es el control local que puede ejercer el tejido graso sobre la resistencia de los vasos coroideos, al producir diferentes adipokinas y hormonas que controlan

el sistema nervioso autonómico, simpático y parasimpático, local y sistémico, junto al control de la función neuroendocrina, inmunomoduladora y el metabolismo energético (21) (22).

Este tejido al ser aplicado sobre el espacio supracoroideo, liberaría las hormonas y adipokinas responsables de actuar sobre el sistema simpático del ganglio craneal cervical para controlar la liberación de neuropéptidos que regulan la resistencia de los vasos coroideos, provocando vasoconstricción (21) (22) (23). De similar manera actuarían sobre el nervio facial, mediador del sistema parasimpático para controlar la vasodilatación (21) (22).

Los aumentos observados de los vasos en los cuadrantes nasales superiores a los 15 días y las disminuciones significativas observadas al año son de mucho interés. El autor las considera dependientes de la regulación ejercida por el tejido graso sobre la resistencia vascular, donde de forma coordinada para que se produzca un aumento de diámetros vasculares en un cuadrante, sea necesario una vasoconstricción en otro (15). No obstante también debemos considerar la propia fisiopatología coroidea y su mecanismo de autorregulación de la circulación sanguínea, donde algunos sectores responden a diferentes estímulos nerviosos de forma independiente (15).

Este resultado justificaría la realización de una segunda cirugía revitalizadora en los cuadrantes nasales superiores, con el objetivo de lograr efectos similares a los alcanzados en los cuadrantes temporales inferiores y brindar mayores posibilidades para lograr el control de la enfermedad. Debemos observar cuidadosamente las respuestas de los vasos coroideos, posteriores a la aplicación de este tratamiento, profundizando en su naturaleza,

repercusión clínica, y evaluar si también en los cuadrantes nasales superiores se produce un signo favorable que modifique el proceso de remodelación vascular que ocurre en las retinas afectadas con RP después del tratamiento, lo cual pudiera crear condiciones favorables para una mayor supervivencia celular.

Los cambios significativos que se observan en otros cuadrantes, sin una respuesta similar en el ojo contralateral, pueden ser el resultado de una combinación de factores donde resaltan, la fisiología compleja y extremadamente dinámica de la coroides, la reacción inconsistente y temporal de vasos coroideos posterior a una actividad quirúrgica, junto al efecto que localmente puede causar el uso de la ozonoterapia y la electro estimulación, aunque se necesita profundizar más en el futuro sobre estos resultados.

Llama la atención que en el cuadrante temporal inferior donde se aplicó el tejido graso durante la cirugía revitalizadora, y donde se observaron los aumentos significativos de los diámetros de vasos coroideos, no se encuentran correlaciones significativas entre la agudeza visual y las diferencias vasculares en los momentos medidos, en ninguno de los vasos estudiados y que ocurra lo mismo en el resto de los cuadrantes, con la excepción del cuadrante nasal superior donde se observó una disminución significativa de los diámetros vasculares.

Estas correlaciones positivas observadas entre la agudeza visual del ojo izquierdo después del tratamiento y las diferencias entre los diámetros vasculares del cuadrante nasal superior en el tercer vaso estudiado, son resultados sin una explicación por este autor en estos momentos y nos deja

varias interrogantes, que nos estimula en la realización de nuevas investigaciones.

Las alternativas terapéuticas actuales. Su impacto clínico y biológico

El tratamiento multiterapéutico cubano para la RP, solo se realiza en Cuba y además está dirigido sobre los pacientes con visión, a diferencia de las alternativas terapéuticas actuales, encaminadas a tratar pacientes ciegos, por lo cual no podemos comparar nuestros estudios. No obstante abordaremos los resultados de estas terapéuticas, sus limitaciones y diferencias con relación al tratamiento multiterapéutico cubano.

La retina humana con RP siempre presenta un espectro lleno de defectos de remodelación, que impactan fuertemente sobre las esperanzas de cualquier terapéutica (1) (13). No obstante el potencial de reversibilidad de los eventos que se suceden en este proceso degenerativo tiene variaciones. Por ejemplo, los cambios que se producen en la fase 1 y 2 durante la reprogramación de la expresión genética y contactos neuríticos son reminiscentes al comportamiento plástico normal y pueden responder a señales que se generen de terapéuticas apropiadas. Sin embargo, los cambios que se producen en fase 3 como son el re-envainamiento, neuritogénesis, formación de microneuromas, migración y muerte neuronal, hipertrofia de las células de Müller con formación de la proteína ácido-fibrilar, la remodelación vascular y del epitelio pigmentario retiniano, no son reversibles por ninguna de las alternativas de tratamiento conocidas (49) (117).

Terapia génica ocular

La terapia génica ocular es una alternativa promisorio para las enfermedades degenerativas de retina, con resultados alentadores en modelos y recientemente en humanos, donde se requiere la modificación genética de la célula mutante en el ojo, para producir un efecto terapéutico (11) (12).

Bainbridge y colaboradores estudiaron sus pacientes con microperimetría midiendo sensibilidad y adaptación a la oscuridad y observaron mejorías en un paciente después de la terapia génica ocular (118).

Maguire y colaboradores observaron mejoras en la perimetría cinética de Goldmann, con reducción de los nistagmos en tres pacientes (119), con modificaciones no significativas de la agudeza visual. No obstante se necesita continuar reproduciendo estudios para evaluar sus efectos a largo plazo.

Los resultados de Bainbridge y Maguire están distantes de los mostrados en esta investigación, pues de los 64 ojos estudiados, 52 mantuvieron la misma agudeza visual lo que representa el 81,2%, y el 15,6% obtuvo una mejora.

Las posibilidades de terapia génica prospectivas, de Bainbridge y Maguire dependen de la supervivencia del fotorreceptor, pero la destrucción del fotorreceptor comienza mucho antes de la apoptosis (81) (82).

En las distrofias de bastones humanos, existen evidencias que la mutación impacta sobre el tráfico de la rodopsina, produciendo cambios en la función de los segmentos internos y sobre la arquitectura del fotorreceptor (83) (84).

El re-envainamiento de los bastones de la retina humana está muy lejos de ser reversible con resultados que replacen el defecto genético de la

fototransducción (81). Los resultados en terapia génica sobre modelos están restringidos especialmente a etapa pre-natal o post-natal temprana. Solo con la excepción de la amaurosis congénita de Leber y en la ceguera nocturna estacionaria, el resto de las degeneraciones retinianas dejan muy poca esperanza para la terapia génica, la cual está actualmente restringida solo a la fase 1 (49) (117).

Terapia con factores de crecimiento

Li y colaboradores han usado algunos factores neurotróficos como el ciliary neurotrophic factor el glial cell line-derived neurotrophic factor, como tratamiento en aras de proteger fotorreceptores, a través de inyecciones intravítreas repetidas sin resultados promisorios (120), lejos de los resultados alcanzados con la aplicación de la alternativa cubana. No obstante es conveniente recordar que gracias a las propiedades de controlar las funciones neuroendocrinas, local y sistémica, el tejido graso estimula la producción de varios factores de crecimiento, donde se incluyen los ya mencionados (22).

El uso de factores neurotróficos fue válido en algunos modelos con el argumento de la preservación de la estructura celular, pero al desconocer los objetivos moleculares y celulares en su aplicación, es muy difícil su uso y generalización a través de los diferentes tipos de RP. Hasta el momento esta alternativa ofrece una pobre perspectiva para retardar la remodelación y se restringe a la fase 1 y 2 en sus comienzos (117), no comparable con el tratamiento cubano.

Terapia con células madres neuroprogenitoras

Lund y colaboradores han avanzado en el estudio de células madres para derivarlas en células del EPR, tema crítico para la salud de los fotorreceptores. Han logrado el trasplante en ratas con un 100% de mejoría, aunque no se pudo convertir un número suficiente de células para remplazar todo el daño epitelial. Se trabaja en aras de lograr el remplazo total de fotorreceptores y del EPR en las retinas humanas (121), algo muy difícil de obtener a criterio del autor, pues esta alternativa en ocasiones desconoce el proceso de remodelación, lo cual no sucede en la alternativa multiterapéutica cubana para la RP, donde además el tejido graso puede aportar las células madres necesarias para la reparación y supervivencia (100) (101).

La célula murine neuroprogenitora postnatal de bastones de 5 días, tiene la potencialidad de intercalarse en la capa nuclear externa y repoblar la retina. La eficacia de este intercalo es baja y es poco probable que puedan penetrar la glía de las células de Müller, transformarse en fotorreceptores exógenos, para que puedan extender las sinapsis a través de la propia nuclear externa. Las inyecciones dentro de la retina, pueden activar la microglia y separar fotorreceptores supervivientes de los remanentes de EPR. Para que células progenitoras de fotorreceptores tengan éxito y rescaten visión, necesitan conectarse con otras neuronas supervivientes y guiar la supervivencia de los conos antes que los cambios morfológicos de la remodelación se inicien (49) (117).

Trasplante de retina

El trasplante de retina fetal y células del epitelio pigmentario retiniano dentro del espacio supracoroideo en pacientes con RP y degeneración macular

relativa a la edad, ha sido realizado por Radtke y su grupo (122), pero no existen evidencias que las células trasplantadas desarrollen conexiones sinápticas con el huésped. Él implantó retina fetal en diez pacientes con agudeza visual de 0.1, y logró que siete mejoraran, lo cual se corrobora con los resultados obtenidos en los modelos (123). La remodelación fue la mayor barrera a vencer, remarcando también que el trasplante de retina inicia su remodelación y en ocasiones es más susceptible que el propio tejido del huésped. Esto indica que las señales iniciales de la remodelación emanan desde la retina sobreviviente (49) (117).

Implantes biónicos

Los implantes biónicos epirretinales son actualmente la mejor alternativa para restaurar visión, en las fases avanzadas de la enfermedad.

Humayun y colaboradores reportan el uso de implantes epiretinal y subretinal en pacientes con pérdida severa de la visión (124), usando un electrodo 16, el cual es estimulado directamente de forma inalámbrica a través de una computadora. Los pacientes vieron sombras y luces de color amarillo-azul, amarillo-verde y la dirección de algunos movimientos. Este estudio se realizó en pacientes totalmente ciegos no comparable con los de esta investigación.

Xi Chen y colaboradores vienen desarrollando un chip de silicona con un nano generador y otro chip de silicona con una celda solar, pero igualmente son una esperanza para personas ciegas por esta enfermedad. (8).

La severa remodelación especialmente de la fase 3, limita los candidatos a esta terapia, lo cual difiere de los objetivos de la alternativa cubana que

lucha porque los pacientes no lleguen a este severo deterioro de la función visual (49).

Todos los implantes biónicos, epirretinales, intrarretinales, subretinales, parecen estimular la remodelación glial y neuronal, la muerte de células bipolares y la formación de los microneuomas, con mayor impacto sobre los modelos subretinales (117).

La importancia del rescate de los conos.

En todos los modelos de animales estudiados, la supervivencia de conos parece dilatar el comienzo de las fases avanzadas de la enfermedad, manteniendo 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 (49). Para lograrlo y prolongar la supervivencia de estos fotorreceptores en la retina humana se necesitan en opinión del autor, 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. Las terapéuticas mencionadas anteriormente no

están en contradicción con la alternativa cubana, las evaluamos con respeto y esperanza.

Este autor es de la opinión que la alternativa multiterapéutica cubana desarrollada para el control de pacientes que sufren retinosis pigmentaria, integra el conocimiento científico de diferentes especialidades médicas, su concepción es muy novedosa y en la actualidad es la mejor alternativa de tratamiento dirigido a pacientes con visión.

La formación de especialistas cubanos jóvenes dentro de este nuevo campo, que de forma creciente cumplan con los objetivos necesarios en su proceso de especialización, utilizando la más alta tecnología a nuestra disposición para lograr resultados superiores, es un objetivo social de este proyecto.

En este capítulo se han analizado y discutido los resultados, brindando amplia explicación a los diferentes fenómenos observados como resultado de la aplicación de esta estrategia multiterapéutica cubana para la RP.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- El análisis de las modificaciones de la función visual después de la aplicación inicial del tratamiento multiterapéutico cubano para la RP, permitió constatar que se detiene la pérdida progresiva de la agudeza visual.
- La evaluación de la función visual realizada visualizó que se detiene la pérdida progresiva del campo visual, con la aplicación inicial del tratamiento multiterapéutico cubano para la RP.
- Se identificó que después de aplicar el tratamiento multiterapéutico cubano para la RP, aumentan de forma duradera los diámetros de los vasos coroideos de la capa media solamente en el cuadrante temporal inferior, asociado a una disminución también duradera de los diámetros de vasos coroideos en el cuadrante nasal superior de ambos ojos.
- Se identificó además que posterior a la aplicación del tratamiento multiterapéutico cubano para la RP, no se producen modificaciones consistentes en los diámetros de los vasos coroideos de cuadrantes nasales inferiores y temporales superiores.
- Al comparar las variables en estudio de la función visual, se demuestra la efectividad de la aplicación inicial de la alternativa multiterapéutica cubana para la RP en pacientes con visión.
- Al comparar las modificaciones de la función visual con las variaciones en los diámetros de vasos coroideos de la capa media, después de aplicar el tratamiento cubano para la RP en esta investigación, se constató que de forma general no existen correlaciones entre los resultados obtenidos, que

permitan encontrar tendencias y obtener un valor pronóstico sobre esta enfermedad.

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

- Proponer a los grupos multidisciplinarios provinciales que al evaluar la realización de una segunda cirugía en los cuadrantes nasales superiores, se estudie el comportamiento de los vasos coroideos utilizando la oftalmoscopia confocal por barrido laser infrarrojo, antes y después de la aplicación del tratamiento cubano para la RP.
- Desarrollar estudios multicéntricos entre el CIRP "Camilo Cienfuegos" e instituciones internacionales, que permitan profundizar el conocimiento sobre las influencias del tratamiento multiterapéutico cubano para la RP sobre el proceso de remodelación neuronal y vascular que se produce en esta enfermedad.
- Proponer al Ministerio de Salud Pública de Cuba la posibilidad de generalizar en otros países la aplicación inicial del tratamiento multiterapéutico cubano para la RP, y el control permanente que se debe realizar sobre la función visual de los pacientes con visión que padecen esta enfermedad.

**REFERENCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marc RE, Jones BW, Watt CB, Strettoi E. Neural Remodeling in Retinal Degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2003; 22(5):607-55.
2. Parmeggiani F. Clinics, Epidemiology and Genetics of Retinitis Pigmentosa. *Current Genomics.* 2011; 12(4): 236-237.
3. Marigo V. Programmed cell death in retinal degeneration: targeting apoptosis in photoreceptors as potential therapy for retinal degeneration. *Cell Cycle.* 2007; 6(6):652–655.
4. Alemañy Martorell J, Tejeiro Fernández A. Encuesta de ciegos y principales causas de ceguera en miembros de la Asociación Nacional de Ciegos (ANCI). *Revista Cubana Oftalmología.* La Habana, 1994 ene-dic; 7(1/2):68-76.
5. Cabrera Martínez A, Rio Torres M, Hernández Silva R, Padilla González CM. Prevalencia de ceguera y limitación visual severa, en personas mayores de 50 años de Ciudad de La Habana. *Revista Cubana Oftalmología.* 2007 [citado 6/04/2013]; 20(2): [aprox. 28 p.]. Disponible en: http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21762007000200011&script=sci_arttext
6. MINSAP. Cuba. Programa Nacional de Retinosis Pigmentaria. Reporte Nacional. MINSAP; 2007.
7. Dagnelie G. Psychophysical evaluation for visual prosthesis. *Annu RevBiomed Eng.* 2008; 10:339–368.
8. Zarbin MA, Montemagno C, Leary JF, Ritch R. Regenerative nanomedicine and the treatment of degenerative retinal diseases. Wiley

Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology. 2012 Jan; 4(1):113-137.

9. Theogarajan LS. A Low-Power Fully Implantable 15- Channel Retinal Stimulator Chip. IEEE. J. Solid-State Circuits. 2008; 43 (10):2322 – 2337.
10. Buchholz DE, Hikita ST, Rowland TJ, Friedrich AM, Hinman CR, Jhohnson LV, et al. Derivation of functional retinal pigmented epithelium from induced pluripotent stem cells. Stem Cells. 2009; 27(10):2427–2434.
11. Cai X, Conley SM, Naash MI. RPE65: role in the visual cycle, human retinal disease, and gene therapy. Ophthalmic Genetics. 2009; 30(2):57–62.
12. Cideciyan AV, Aleman TS, Boye SL, Schwartz SB, Kaushal S, Roman AJ, et al. Human gene therapy for RPE65 isomerase deficiency activates the retinoid cycle of vision but with slow rod kinetics. Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2008; 105 (39):15112–15117.
13. Marc RE, Jones BW. Retinal remodeling in inherited photoreceptor degenerations. MolecularNeurobiology. 2005; 28(2):139– 47.
14. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. Am J Ophthalmol. 2010; 150 (3):325–329.
15. Falsini B, Anselmi GM, Marangoni D, D'Esposito F, Fadda A, Di Renzo A, et al. Subfoveal choroidal blood flow and central retinal function in retinitis pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52 (2):1064–1069.
16. Pemp B, Schmetterer L. Ocular blood flow in diabetes and age-related macular degeneration. Can J Ophthalmol. 2008; 43(3):295–301.
17. Branchini L, Regatieri CV, Flores-Moreno I, Baumann B, Fujimoto JG, Duker JS. Reproducibility of choroidal thickness measurements across three

spectral domain optical coherence tomography systems. *Ophthalmology*. 2012; 119(1):119–123.

18. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2009; 29(10):1469–1473.

19. Pérez Aguiar LJ, García Báez O. Estrategia cubana para el tratamiento de la retinosis pigmentaria. *Rev Cubana Oftalmol*. 2009 [citado 3/04/2013]; 22 (Supl 2): [aprox. 15 p.]. Disponible en:

http://www.bvs.sld.cu/revistas/oft/vol22_sup02_09/oft16309.htm

20. Peláez Molina O. Retinosis pigmentaria: experiencia cubana. 1ra ed. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1997.

21. Waki H, Tontonoz P. Endocrine functions of adipose tissue. *Annu Rev Pathol*. 2007 [citado 11/1/2011]; 2: [aprox. 5 p.]. Disponible en:

<http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.pathol.2.010506.091859>

22. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004; 89(6):2548-56.

23. Choi JH, Gimble JM, Lee K, Marra KG, Rubin JP, Yoo JJ, et al.

Adipose tissue engineering for soft tissue regeneration. *Tissue Eng Part B Rev*. 2010 [citado 12/02/2013]; 16(4): [aprox. 37 p.]. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2946881/>

24. Bailey AM, Kapur S, Katz AJ. Characterization of adipose-derived stem cells: An update. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2010; 5(2):95–102.

25. Sun N, Panetta NJ, Gupta DM, Wilson KD, Lee A, Jia F, et al. Feeder-free derivation of induced pluripotent stem cells from adult human adipose stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009; 106 (37):15720–15725.
26. Wilson A, Butler PE, Seifalian AM. Adipose-derived stem cells for clinical applications: A review. *Cell Prolif*. 2011; 44(1):86–98.
27. Loane E, Nolan JM, O'Donovan O, Bhosale P, Bernstein PS, Beatty S. Transport and retinal capture of lutein and zeaxanthin with reference to age-related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol*. 2008; 53(1):68-81.
28. Menéndez S, González R, Ladea OE, Hernández F, León OS, Díaz M. *Ozono: Aspectos Básicos y Aplicaciones Clínicas*. 1ra ed. La Habana: CENIC; 2008. p. 4-107.
29. Clavo B, Suárez G, Aguilar Y, Gutiérrez D, Ponce P, Cubero A, et al. Brain ischemia and hypometabolism treated by ozone therapy. *Forsch Komplementmed*. 2011; 18(5):283-7.
30. Bocci VA. Why orthodox medicine has not yet taken advantage of ozone therapy. *Arch Med Res*. 2008;39(2):259-60
31. Travagli V, Zanardi I, Silvietti A, Bocci V. A physicochemical investigation on the effects of ozone on blood. *Int J Biol Macromol*. 2007; 41(5):504-11.
32. Travagli V, Zanardi I, Bernini P, Nepi S, Tenori L, Bocci V. Effects of ozone blood treatment on the metabolite profile of human blood. *Int J Toxicol*. 2010; 29(2):165-74.
33. Bocci V, Borrelli E, Travagli V, Zanardi I. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. *Med Res Rev*. 2009; 29(4):646-82

34. Díaz J, Martín N, Menéndez CS. Evaluación de la actividad inmunomoduladora del ozono sobre los leucocitos: in vivo e in vitro. *Vaccimonitor*. 2011; 20(1):22-3.
35. Díaz J, Parés Y, Risco G. Aplicación de la ozonoterapia en la deficiencia Selectiva de IgA. *Revista Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2009; 25 (supl): 265-301
36. Díaz J, Sardiñas G, Menéndez SM, Macías C. Efecto inmunomodulador de la ozonoterapia en niños con deficiencia en la inmunidad mediada por fagocitos. *Mediciego*. 2012 [citado 21/11/2012]; 18(1): [aprox. 15 p.]. Disponible en:
http://www.bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol18_01_2012/articulos/t-9.html
37. Plaja Masip J. *Guía Práctica de Electroterapia*. Barcelona: Editorial Carin–Electromedicarin; 1999.
38. Delbeke J, Pins D, Michaux G, Wanet-Defalque MC, Parrini S, Veraart C. Electrical stimulation of anterior visual pathways in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42(1):291–297.
39. Komeima K, Rogers BS, Lu L, Campochiaro PA. Antioxidants reduce cone cell death in a model of retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006 [citado 15/10/2010]; 103(3): [aprox 24 p.]. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1544081/>
40. Ovelgun XX. Nyctalopia haerediotria. *Acta Physico Med (Nuremburg)*. 1744; 7: 76-77.
41. Schon M. *Handbuch der pathologischen Anatomie des menschlichen ohres*. Hamburg 1828.

42. Von Ammon FA. Klinische Darstellungen der Krankheiten und Bildungsfehler des menschlichen Auges. Berlin: German edition; 1838.
43. Donders FC. Beiträge zur pathologischen Anatomie des Auges. Archiv für Ophthalmologie. 1857; 3 (I):139-165.
44. Von Graefe A. Exceptionnelles Verhalten des Gesichtsfeldes bei Pigmententartung der Netzhaut. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1858; 4(II):250-253.
45. Liebreich R. Abkunft aus Ehen unter Blutsverwandten als Grund von retinitis pigmentosa. Dtsch Klin. 1861; 1: 53-55.
46. Nettleship E. On retinitis pigmentosa and allied diseases. Roy Lond Ophthal Hosp Rep 17(I):1-56; (II):151-166; (III):333-427, 1907/1908 (Franceschetti)
47. Karpe G. The basis of clinical electroretinography. Acta Ophthalmol. 1945; 24 (suppl):1-118.
48. World Health Organization: Diseases of the eye and adnexa. International statistical classification of diseases and related health problems: ICD-10, tenth revision. Geneva: World Health Organization. 2004; 1:426-428.
49. Musarella MA, MacDonald IM. Current Concepts in the Treatment of Retinitis Pigmentosa. Journal of Ophthalmology. 2010 [citado 14/05/2011] [aprox 15 p.]. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/jop/2011/753547/abs/>
50. Hamel C. Retinitis pigmentosa. Orphanet J Rare Dis. 2006 [citado 02/01/2011]; 1: [aprox 44 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1621055/>

51. Liang YB, Friedman DS, Wong TY, Zhan SY, Wang JJ, Duan XR, et al. Prevalence and causes of low vision and blindness in a rural chinese adult population: the Handan Eye Study. *Ophthalmology*. 2008, 115(11):1965-72.
52. Wu L, Sun X, Zhou X, Weng C. Causes and 3-year-incidence of blindness in Jing-An District, Shanghai, China 2001-2009. *BMC Ophthalmology*. 2011[citado 5/04/2012]; 11: [aprox 15 p.]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2415/11/10>
53. Margalit E, Sadda SR. Retinal and optic nerve diseases. *Artif. Organs*. 2003; 27(11):963–74.
54. Eballe AO, Godefroy K, Emche CB, Bella AL, Kouam JM, Melong J. Blindness and visual impairment in retinitis pigmentosa: a Cameroonian hospital-based study. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:661–665
55. Shahriari HA, Izadi S, Rouhani MR, Ghasemzadeh F, Maleki AR. Prevalence and causes of visual impairment and blindness in Sistan-va-Baluchestan Province, Iran: Zahedan Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91(5):579-584.
56. Ramezani A, Pardis M, Rafati N, Kasemi-Moghaddam M, Katibeth M, Rostami P, et al. Causes of Visual Impairment among Patients Referred to a Visual Rehabilitation Clinic in Iran. *Korean J Ophthalmol*. 2012; 26(2):80-83
57. Tsujikawa M, Wada Y, Sukegawa M, Sawa M, Gomi F, Nishida K, et al. Age onset curves of retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(3): 337–340
58. Filatov VP. Implantación de Placenta. *Rev Soviet Med*. 1946; 3:397-399.

59. Kozlonski B. Transplantation of Amnion Therapy of Pigmentary Degeneration. *Pol Tyg Lek.* 1950; 5(14):538-542.
60. Kahan A, Nagy M. Effect of Fish Hypophysis Implantations on Rods and Cones in Retinitis Pigmentosa and macular degenerations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1961; 163: 547-54.
61. Vasco Posada J. Revascularización del segmento anterior y posterior del ojo. *Exepta Médica Internacional serie no. 222.* México D.F. 8-14 marzo. XXI Congreso Internacional; 1970.
62. Gouras P, Flood MT, Kiedbye H, Bilek MK, Eggers H. Transplantation of Cultured Human Retinal Epithelium to Bruch Membrane of the Owl monkey's eye. *Curr Eye Res.* 1985; 4(3):253-265.
63. Lopez R, Gouras P, Brittis M, Kjeldbye H. Transplantation of cultured rabbit retinal epithelium to rabbit retina using a closed- eye method. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987;28(7):1131-1137.
64. Goldsmith HS. Factor angiogénico del omentum majus. *Dama.* 1984; 252:2034-2036.
65. Pelaez O. Ensayo clínico controlado sobre técnica quirúrgica para la retinosis pigmentaria. 1er. Simposio Internacional sobre Retinosis Pigmentaria, La Habana nov; 1994.
66. Copello M, Eguía F, Menéndez S, Menéndez N. Ozone therapy in patients with Retinitis Pigmentosa. *Ozone-Sci Eng.* 2003; 25(3):223-32.
67. Re L, Mawsouf MN, Menéndez S, León OS, Sánchez GM, Hernández F. Ozone Therapy: Clinical and Basic Evidences of its Therapeutic Potential. *Arch Med Res.* 2008; 39(1):17-26.

68. Bocci V, Zanardi I, Borrelli E, Travagli V. Reliable and effective oxygen-ozonotherapy at a crossroads with ozonated saline infusion and ozone rectal insufflation. *J Pharm Pharmacol.* 2012 Apr; 64(4):482-9.
69. Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. *Medical Gas Research.* 2011 Apr; 28;1(1):2-9.
70. Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Ozone: a new therapeutic agent in vascular diseases. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011;11(2):73-82
71. Zhao B. Natural antioxidants for Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiology.* 2005; 31(3):283-94
72. Milam AH, Li ZY, Fariss RN. Histopathology of the human retina in retinitis pigmentosa. *Prog Ret Eye Res;* 1998; 17(2):175-205.
73. Li ZY, Kljavin IJ, Milam AH. Rod photoreceptor neurite sprouting in retinitis pigmentosa. *J Neurosci.* 1995; 15(8):5429-5438.
74. Milam AH, Li ZY, Cideciyan AV, Jacobson SG. Clinicopathologic effects of the Q64ter rhodopsin mutation in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996; 37(5):753-765.
75. Fei Y. Cone neurite sprouting: An early onset abnormality of the cone photoreceptors in the retinal degeneration mouse. *Mol Vis.* 2002; 8: 306-314.
76. Strettoi E, Porciatti V, Falsini B, Pignatelli V, Rossi C. Morphological and functional abnormalities in the inner retina of the rd/ rd mouse. *J Neurosci.* 2002; 22(13): 5492–5504.
77. Fariss RN, Li ZY, Milam AH. Abnormalities in rod photoreceptors, amacrine cells and horizontal cells in human retinas with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 2000;(12992): 215-223.

78. Ewald RC, Van Keuren-Jensen KR, Aizenman CD, Cline HT. Roles of NR2A and NR2B in the development of dendritic arbor morphology in vivo. *J Neurosci*. 2008; 28(4): 850-861.
79. Lee WC, Chen JL, Huang H, Leslie JH, Amitai Y, So PT, et al. A dynamic zone defines interneuron remodeling in the adult neocortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105(50):19968-19973.
80. Fisher SK, Lewis GP. Müller cell and neuronal remodeling in retinal detachment and reattachment and their potential consequences for visual recovery: a review and reconsideration of recent data. *Vision Res*. 2003; 43(8): 887-897.
81. Jones BW, Chen CK, Watt CB, Frederick JM, Huang W, Baehr W.: Severe remodeling of the mouse neural retina triggered by rod degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002 [citado 24/05/2009]; 43 (Suppl): [aprox 3 p] Disponible en: <http://www.abstracts.iovs.org/cgi/content/abstract/43/12/1885>
82. Fasiuddin A. Inherited Retinal Degenerations. *International Ophthalmology Clinics*. 2011; 50(4): 45-56.
83. Sullivan R, Penfold P, Pow DV. Neuronal migration and glial remodeling in degenerating retinas of aged rats and in non-neovascular AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44(2):856-865.
84. Walia S, Fishman GA, Jacobson SG, Aleman TS, Koenekoop RK, Traboulsi EI, et al. Visual acuity in patients with Leber's congenital amaurosis and early childhood-onset retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 2010; 117(6):1190–1198.
85. Mizuno H, Tobita M, Uysal AC. Concise review: Adipose-derived stem cells as a novel tool for future regenerative medicine. *Stem Cells*. 2012

[citado 11/08/2013]; 30(5): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22415904>

86. Uezumi A, Fukada S-I, Yamamoto N, Takeda S, Tsuchida K. Mesenchymal progenitors distinct from satellite cells contributes to ectopic fat cell formation in skeletal muscle. *Nat Cell Biol.* 2010 [citado 26/05/2012]; 12(2):[aprox. 24 p.]. Disponible en: <http://www.nature.com/ncb/journal/v12/n2/full/ncb2014.html>

87. Ding DC, Shyu WC, Lin SZ. Mesenchymal stem cells. *Cell Transplant.* 2011; 20(1):5-14.

88. Gimble JM, Guilak F, Bunnell BA. Clinical and preclinical translation of cell-based therapies using adipose tissue-derived cells. *Stem Cell Res Ther.* 2010 [citado 07/06/2012]; 1(2):[aprox 20 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2905095/>

89. Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009 [citado 22/03/2013]; 297(5): [aprox 29 p]. Disponible en: <http://www.ajpendo.physiology.org/content/297/5/E977.long>

90. Anghileri E, Marconi S, Pignatelli A, Cifelli P, Galie M, Sbarbati A, et al. Neuronal differentiation potential of human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev.* 2008; 17(5):909–916.

91. Denver RJ, Bonett RM, Boorse GC. Evolution of leptin structure and function. *Neuroendocrinology.* 2011[citado 05/01/2013]; 94(1): [aprox 30 p]. Disponible en: <http://www.karger.com/article/fulltext/328435>

92. Gorissen M, Bernier NJ, Nabuurs SB, Flik G, Huising MO. Two divergent leptin paralogues in zebrafish (*Danio rerio*) that originate early in

teleostean evolution. J Endocrinol. 2009 [citado 06/10/2012]; 201(3): [aprox. 25 p]. Disponible en: [http://www.joe.endocrinology-](http://www.joe.endocrinology-journals.org/content/201/3/329.long)

[journals.org/content/201/3/329.long](http://www.joe.endocrinology-journals.org/content/201/3/329.long)

93. Scott MM, Lachey JL, Sternson SM, Lee CE, Elias CF, Friedman JM, et al. Leptin targets in the mouse brain. J Comp Neurol. 2009 [citado 15/04/2012]; 514(5): [aprox. 32 p]. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2710238/)

[gov/pmc/articles/PMC2710238/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2710238/).

94. Gautron L, Lazarus M, Scott MM, Saper CB, Elmquist JK. Identifying the efferent projections of leptin-responsive neurons in the dorsomedial hypothalamus using a novel conditional tracing approach. J Comp Neurol. 2010 [citado]; 518(11): [aprox 26 p]. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3198871/>.

95. Szkudelski T, Nogowski L, Szkudelska K. Short-term regulation of adiponectin secretion in rat adipocytes. Physiol Res. 2011 [citado 14/07/2012]; 60 (3): [aprox. 21 p.]. Disponible en:

http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/60/60_521.pdf

96. Ziemke F, Mantzoros CS. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. Am J Clin Nutr. 2010 [citado 03/11/2012]; 91(1): [aprox. 12 p]. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2793112/>.

97. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. Clin Chem. 2004 [citado 19/09/2012]; 50(9): [aprox. 30 p]. Disponible en:<http://www.clinchem.org/content/50/9/1511.long>.

98. Martos-Moreno GA, Barrios V, Argente J. Normative data for adiponectin, resistin, interleukin 6 and leptin/receptor ratio in a healthy Spanish pediatric population: relationship with sex steroids. *Eur J Endocrinol.* 2006 [citado 30/9/2012]; 155(3): [aprox.13 p]. Disponible en: <http://ejonline.org/content/155/3/429.long>
99. Bazan NG. Synaptic signaling by lipids in the life and death of neurons. *Mol Neurobiol.* 2005 [citado 23/08/2011]; 31(1-3):[aprox 2 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15953823>
100. Efimenko A, Starostina E, Kalinina N, Stolzing A. Angiogenic properties of aged adipose derived mesenchymal stem cells after hypoxic conditioning. *J Transl Med.* 2011 [citado 29/01/2013]; 9:[aprox. 21 p]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3033332>
101. Zimmerlin L, Donnenberg VS, Pfeifer M E, Meyer EM, Peault B, Rubin JP, et al. Stromal vascular progenitors in adult human adipose tissue. *Cytometry A.* 2010; 77(1):22–30.
102. Hammond BR Jr, Ciulla TA, Snodderly DM. Macular Pigment Density Is Reduced in Obese Subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002 [citado 25/02/2012]; 43(1): [aprox.12p]. Disponible en: <http://www.iovs.org/content/43/1/47.long> .
103. Pérez LJ, García O, Román C, Menéndez S. Ozonoterapia y electroestimulación en retinosis pigmentaria. *Rev. cubana Oftalmol.* 2010 [citado 11/01/2013]; 23(1): [aprox. 13 p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21762010000100006&script=sci_arttext
104. Rodríguez JM. *Electroterapia en Fisioterapia.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2000.

105. Shandurina AN, Khil'ko VA, Bekhtereva NP, Lyskov EB, Matveev Y, Panin A, et al. Clinical-physiological basis of a new method of restoring human vision by direct electrical stimulation of injured optic nerves. *Hum Physiol.* 1984; 10(5):316-41.
106. Leland DM, Merrill JA. Nutritional Supplementation, Electrical Stimulation and Age Related Macular Degeneration. *Journal of Orthomolecular Medicine.* 1993; 8(3):168-71.
107. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Mocer A, Brockhurst RJ, et al. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Arch Ophthalmol.* 2004 [citado 30/01/2011]; 122(9): [aprox.19 p]. Disponible en: <http://www.archophth.iamanetwork.com/article.aspx?articleid=416544>.
108. Massof RW, Fishman GA. How strong is the evidence that nutritional supplements slow the progression of retinitis pigmentosa? *Arch Ophthalmol.* 2012; 128(4):493-495.
109. 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):403-411
110. Malhotra A, Minja FJ, Crum A, Burrowes D. Ocular anatomy and cross-sectional imaging of the eye. *Semin Ultrasound CT MR.* 2011 [citado 17/02/2013]; 32(1): [aprox. 2 p]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277487>
111. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. *Histology of the human eye, and Atlas and Textbook.* Philadelphia, WD: Saunders; 1971.

112. Webb RH, Huges GW, Delori FC: Confocal Scanning Laser Ophthalmoscope. *Appl Opt.* 1987; 26(8):1492-1499.
113. Staurenghi G, Levi G, Pedenovi S, Veronese C. New development in cSLO Fundus Imaging, Springer-Verlag. Berlin: Heidelberg; 2007.
114. Pérez Aguiar LJ, García Báez O. Oftalmoscopia por barrido de laser en pacientes portadores de retinosis pigmentaria. *Revista Misión Milagro [serie en Internet]*. 2009 Dic [citado 12/04/2012]; 3(4):[aprox. 6 p]. Disponible en: <http://www.misionmilagro.sld.cu/vol3no4/inv3404.php>
115. MINSAP. Ley No. 41 de la Salud Pública, C. Habana, Cuba, 1983.
116. Kaplan HJ., Fernández de Castro JP. Retinal regeneration and stem cell therapy in retinitis pigmentosa: Taiwán. *J Ophthalmology*. 2012 Jun; 2(2):41-44
117. Marc RE. Injury and Repair: Retinal Remodeling. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 220:64-71.
118. Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS, Robbie S, Herderson R, Balaggan K, et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med.* 2008; 358(21):2231–2239.
119. Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, Pugh EN Jr, Mingozzi F, Benniselli J, et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med.* 2008; 358(21):2240–2248.
120. Li Y, Tao W, Luo L, Huang D, Stabila P, Lavail MM, et al. CNTF induces regeneration of cone outer segments in a rat model of retinal degeneration. *PLoS ONE.* 2010 [citado 21/02/2013];5(3):[aprox. 19 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2830484/>

121. Lund RD, Wang S, Klimanskaya I, Holmes T, Ramos-Kelsey R, Lu B, et al. Human embryonic stem cell-derived cells rescue visual function in dystrophic RCS rats. *Cloning Stem Cells*. 2006; 8(3):189–199.
122. Radtke ND, Aramant RB, Petry H M, Green PT, Pidwell DJ, Seiler MJ. Vision improvement in retinal degeneration patients by implantation of retina together with retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol*. 2008; 146(2):172–182.
123. Enzmann V, Yolku E, Kaplan HJ, Ildstad ST. Stem cells as a tool in regenerative therapy for retinal regeneration. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127(4): 563-571.
124. Humayun MS, De Juan E. Jr. Artificial vision. *Eye (Lond)*. 1998; 12(3):605–607.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

1. Weleber RG, Francis PJ, Trzuppek KM. Leber Congenital Amaurosis. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, editors. Gene Reviews. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993-2013; 2004. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1298>.
2. Batten ML, Imanishi Y, Tu DC, Doan T, Zhu L, Pang J, et al. Pharmacological and rAAV gene therapy rescue of visual functions in a blind mouse model of Leber congenital amaurosis. *PLoS Med.* 2005; 2(11):1177–1189.
3. Pawlyk BS, Bulgakov OV, Lui X, Xu X, Adamian M, Sun X, et al. Replacement gene therapy with a human RPGRIP1 sequence slows photoreceptor degeneration in a murine model of Leber congenital amaurosis. *Hum Gene Ther.* 2010; 21(8):993–1004.
4. Williams ML, Coleman JE, Haire SE, Aleman TS, Cideciyan AV, Sokal I, et al. Lentiviral expression of retinal guanylate cyclase-1 (RetGC1) restores vision in an avian model of childhood blindness. *PLoS Med.* 2006; 3(6):904 – 917.
5. Haire SE, Pang J, Boye SL, Sokal I, Craft CM, Palczewski K, et al. Light-driven cone arrestin translocation in cones of postnatal guanylate cyclase-1 knockout mouse retina treated with AAV-GC1. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47(9):3745–3753.
6. Tan MH, Smith AJ, Pawlyk BS, Xu x, Liu X, Brainbridge JB, et al. Gene therapy for retinitis pigmentosa and Leber congenital amaurosis caused by defects in AIPL1: effective rescue of mouse models of partial and complete

Aipl1 deficiency using AAV2/2 and AAV2/8 vectors. *Hum Mol Genet.* 2009; 18 (12):2099–2114.

7. Sun X, Pawlyk BS, Xu X, Liu X, Bulgakov OV, Adamian M, et al. Gene therapy with a promoter targeting both rods and cones rescues retinal degeneration caused by AIPL1 mutations. *Gene Ther.* 2010; 17(1):117–131.

8. Hauswirth WW, Aleman TS, Kaushal S, Cideciyan AV, Schwartz SB, Wang L, et al. Treatment of Leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector: short-term results of a phase I trial. *Hum Gene Ther.* 2008; 19(10):979–990.

9. Banin E, Bandah-Rozenfeld D, Obolensky A, Cideciyan AV, Aleman TS, Marks-Ohana D, et al. Molecular anthropology meets genetic medicine to treat blindness in the North African Jewish population: human gene therapy initiated in Israel. *Hum Gene Ther.* 2010; 21(12):1749-57.

10. Pasadhika S, Fishman GA, Stone EM, Lindeman M, Zelkha R, Lopez I, et al. Differential macular morphology in patients with RPE65-, CEP290-, GUCY2D-, and AIPL1-related Leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51(5):2608–2614.

11. Cideciyan AV, Aleman TS, Jacobson SG, Khanna H, Sumaroka A, Aguirre GK, et al. Centrosomal-ciliary gene CEP290/NPHP6 mutations result in blindness with unexpected sparing of photoreceptors and visual brain: implications for therapy of Leber congenital amaurosis. *Hum Mutat.* 2007; 28(11):1074–1083.

12. Herrera W, Aleman TS, Cideciyan AV, Roman AJ, Banin E, Ben-Yosef T, et al. Retinal disease in Usher syndrome III caused by mutations in the clarin-1 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49(6):2651–2660.
13. Aleman TS, Cideciyan AV, Sumaroka A, Windsor EA, Herrera W, White DA, et al. Retinal laminar architecture in human retinitis pigmentosa caused by Rhodopsin gene mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49(9):1580–1590.
14. Gibbs D, Cideciyan AV, Jacobson SG, Williams DS. Retinal pigment epithelium defects in humans and mice with mutations in MYO7A: imaging melanosome-specific autofluorescence. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(9):4386–4393.
15. Jacobson SG, Cideciyan AV, Aleman TS, Sumaroka A, Windsor EA, Schwartz SB, et al. Photoreceptor layer topography in children with Leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49(10):4573–4577.
16. Aleman TS, Soumitra N, Cideciyan AV, Sumaroka AM, Ramprasad VL, Herrera W, et al. CERKL mutations cause an autosomal recessive cone-rod dystrophy with inner retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(12):5944–5954.
17. Kim SR, Jang YP, Sparrow JR. Photooxidation of RPE lipofuscin bis retinoids enhances fluorescence intensity. *Vision Res.* 2010; 50(7):729–736.
18. Caruso RC, Aleman TS, Cideciyan AV, Roman AJ, Sumaroka A, Mullins CL, et al. Retinal disease in Rpe65-deficient mice: comparison to human leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51(10):5304–5313.

19. Jacobson SG, Aleman TS, Cideciyan AV, Heon E, Golczak M, Beltran WA, et al. Human cone photoreceptor dependence on RPE65 isomerase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104(38):15123–15128.
20. Jacobson SG, Aleman TS, Cideciyan AV, Roman AJ, Sumaroka A, Windsor EA, et al. Defining the residual vision in Leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50(5):2368–2375.
21. Hidalgo-de-Quintana J, Evans RJ, Cheetham ME, van der Spuy J. The Leber congenital amaurosis protein AIPL1 functions as part of a chaperone heterocomplex. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49(7):2878–2887.
22. Kolandaivelu S, Huang J, Hurley JB, Ramamurthy V. AIPL1, a protein associated with childhood blindness, interacts with α -subunit of rod phosphodiesterase (PDE6) and is essential for its proper assembly. *J Biol Chem*. 2009; 284(45):30853–30861.
23. Kirshman LT, Kolandaivelu S, Frederick JM, Dang L, Baehr W, Ramamurthy V. The Leber congenital amaurosis protein, AIPL1, is needed for the viability and functioning of cone photoreceptor cells. *Hum Mol Genet*. 2010; 19(6):1076–1087.
24. Jacobson SG, Aleman TS, Cideciyan AV, Sumaroka A, Schwartz SB, Windsor EA, et al. Leber congenital amaurosis caused by Lebercilin (LCA5) mutation: retained photoreceptors adjacent to retinal disorganization. *Mol Vis*. 2009; 15:1098–1106.
25. Takada Y, Vijayasarathy C, Zeng Y, Kjellstrom S, Bush RA, Sieving PA. Synaptic pathology in retinoschisis knockout (Rs1^{-/-}) mouse retina and modification by rAAV-Rs1 gene delivery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008

[citado 14/08/2010]; 49(8):[aprox. 25p.]. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2556260/>

26. Shen W, Da Silva JS, He H, Cline HT. Type A GABA-receptor-dependent synaptic transmission sculpts dendritic arbor structure in *Xenopus* tadpoles in vivo. *J Neurosci.* 2009; 29(15): 5032-5043.

27. Bestman JE, Cline HT. The RNA binding protein CPEB regulates dendrite morphogenesis and neuronal circuit assembly in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105(51):20494-20499.

28. Chiu SL, Chen CM, Cline HT. Insulin receptor signaling regulates synapse number, dendritic plasticity, and circuit function in vivo. *Neuron* 2008; 58(5):708-719.

29. Kappeler L, De Magalhaes Filho C, Dupont J, Leneuve P, Cervera P, Perin L, et al. Brain IGF-1 receptors control mammalian growth and lifespan through a neuroendocrine mechanism. *PLoS Biol.* 2008; 6(10):e254.

30. Damkier HH, Brown PD, Praetorius J. Epithelial pathways in choroid plexus electrolyte transport. *Physiology.* 2010; 25(4):239-249.

31. Spector R. Nature and consequences of mammalian brain and CSF efflux transporters: four decades of progress. *J Neurochem.* 2010; 112(1):13-23.

32. Spector R, Johanson CE. Vectorial ligand transport through mammalian choroid plexus. *Pharm Res.* 2010; 27(10):2054-2062.

33. Agarwal S, Sane R, Ohlfest JR, Elmquist WF. The role of the breast cancer resistance protein (ABCG2) in the distribution of sorafenib to the brain. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011; 336(1):223-233.

34. Sundermeier TR, Palczewski K. The physiological impact of microRNA gene regulation in the retina. *Cell Mol Life Sci.* 2012 Aug; 69(16): 2739-2750.
35. Colella P, Auricchio A. Gene Therapy of Inherited Retinopathies: a long and successful road from Viral Vectors to Patients. *Hum Gene Ther.* 2012 Aug; 23(8):796-807.
36. Dubé JB, Hegele R. The application of gene therapy in lipid disorders: where are we now? *Clinical Lipidology.* 2012 Aug;7(4):419-429
37. Kelley WN. A Personal Perspective on the Early, Early History of In Vivo (DNA-Based) Gene Therapy. *Hum Gene Ther.* 2012 Jun;23(6): 541-546
38. Shukla R, Kannabiran C, Jalali S. Genetics of Leber congenital amaurosis: an update. *Expert Review of Ophthalmology.* 2012 Apr;7(2): 141-151

ANEXOS

ANEXO 1

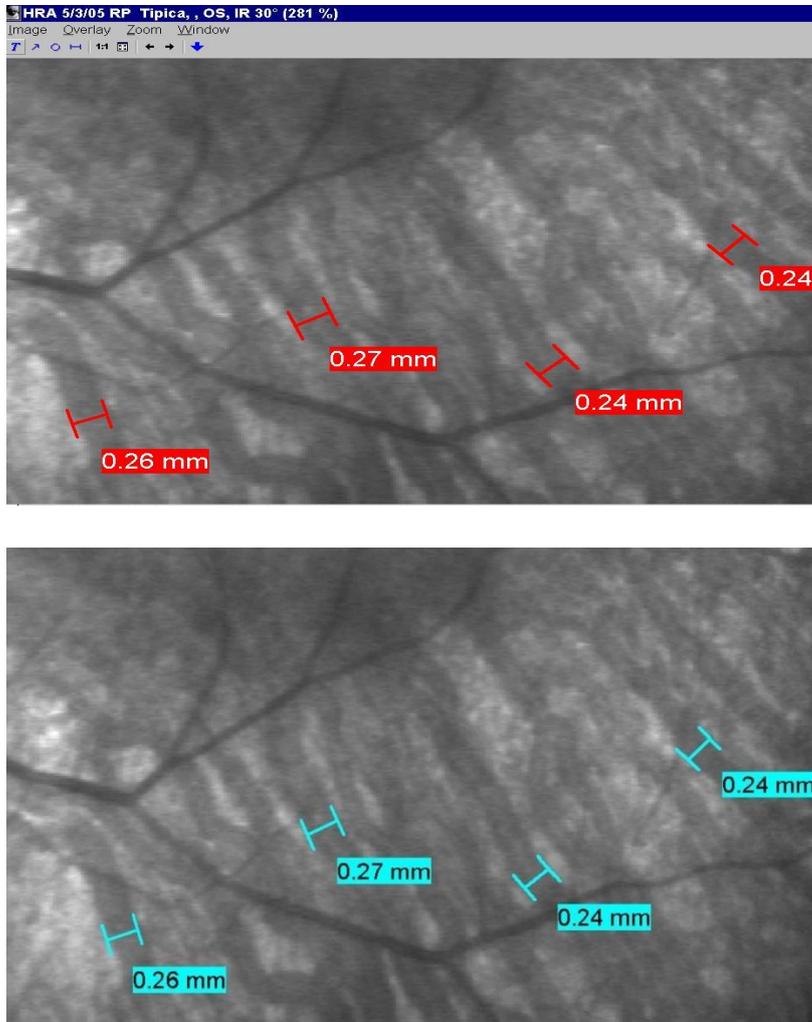


Figura 6a. Oftalmoscopia confocal barrido láser por autofluorescencia infrarroja, midiendo diámetros de vasos coroideos cuadrante temporal inferior ojo izquierdo, antes del tratamiento y Fig. 6b, después de un año.

ANEXO 2



Figura 7a. Set del instrumental para realizar la cirugía revitalizadora en RP



Figura 7b. Espátula, cauterizador, ganchos de estrabismo y escarificador utilizados para realizar la cirugía revitalizadora en RP

ANEXO 3



ACTA DE CONSENTIMIENTO

En la Ciudad de La Habana, ----- de----- del año-----

Sr: (a):-----, de estado civil-----

Número de Carnet de Identidad-----

No. Pasaporte -----

Representante familia o acompañante, Sr. (a): -----

De estado civil -----

Número de Carnet de Identidad, -----

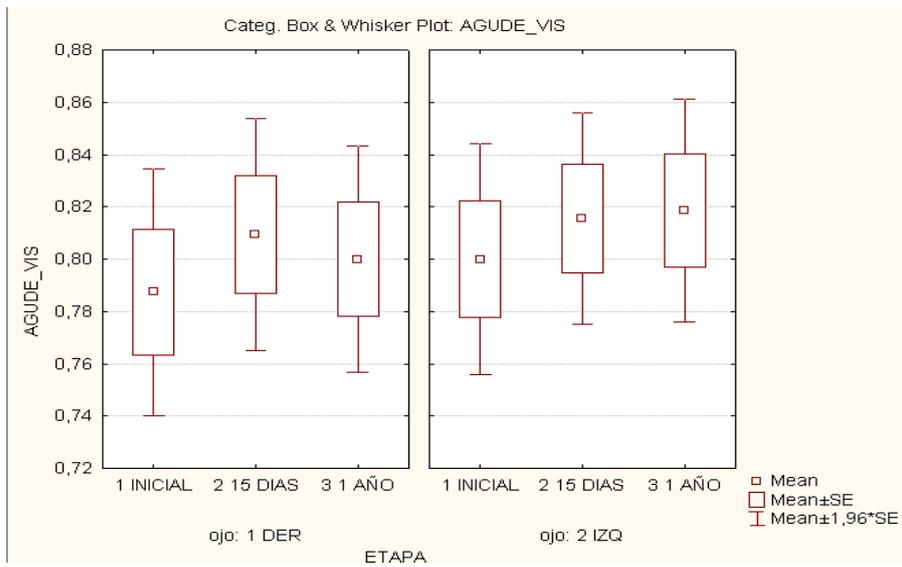
Después de haberseme explicado la forma de realizar el tratamiento cubano para la Retinosis Pigmentaria, así como las posibles complicaciones y accidentes, solicito libre y voluntariamente tratamiento en el Centro Internacional de Retinosis Pigmentaria "Camilo Cienfuegos", y a tales efectos doy mi expreso consentimiento de manera formal para que se me realicen todos los exámenes que se estimen necesarios para la intervención quirúrgica e investigaciones de carácter científico de mis estudios.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del Acompañante.

Dr. Lázaro J. Perez Aguiar
Especialista de 2do Grado en Oftalmología
Responsable de la investigación

ANEXO 4



Fuente: Tabla 2

Figura 8. Comportamiento de la agudeza visual media en ambos ojos.

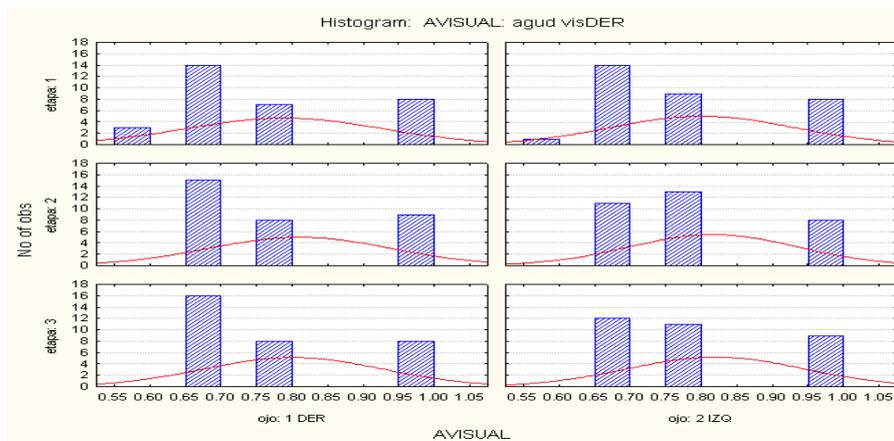
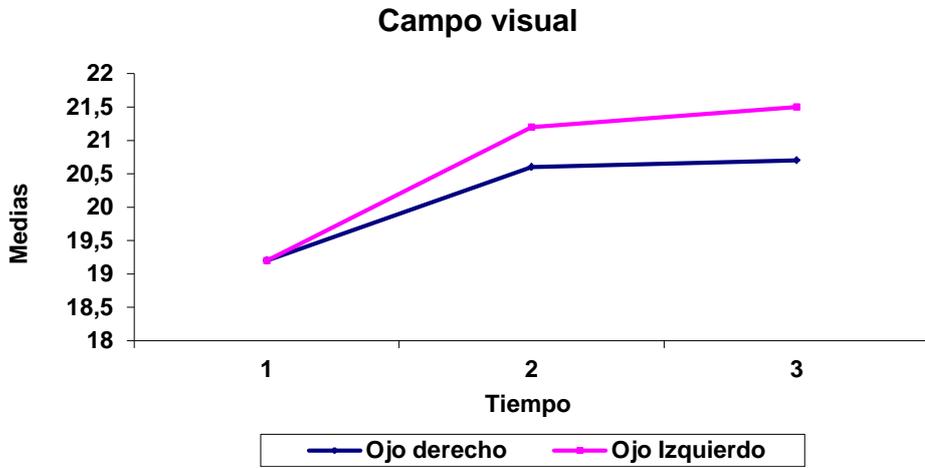


Figura 9. Histograma de la agudeza visual en ambos ojos

ANEXO 5



Fuente: Tabla 4

Figura 10. Comportamiento del campo visual central medio en ambos ojos.

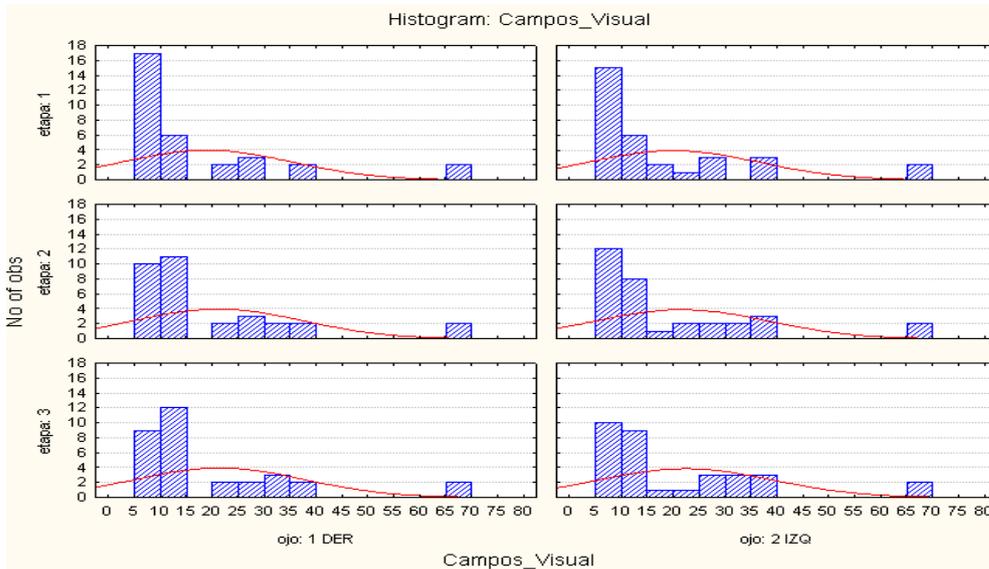
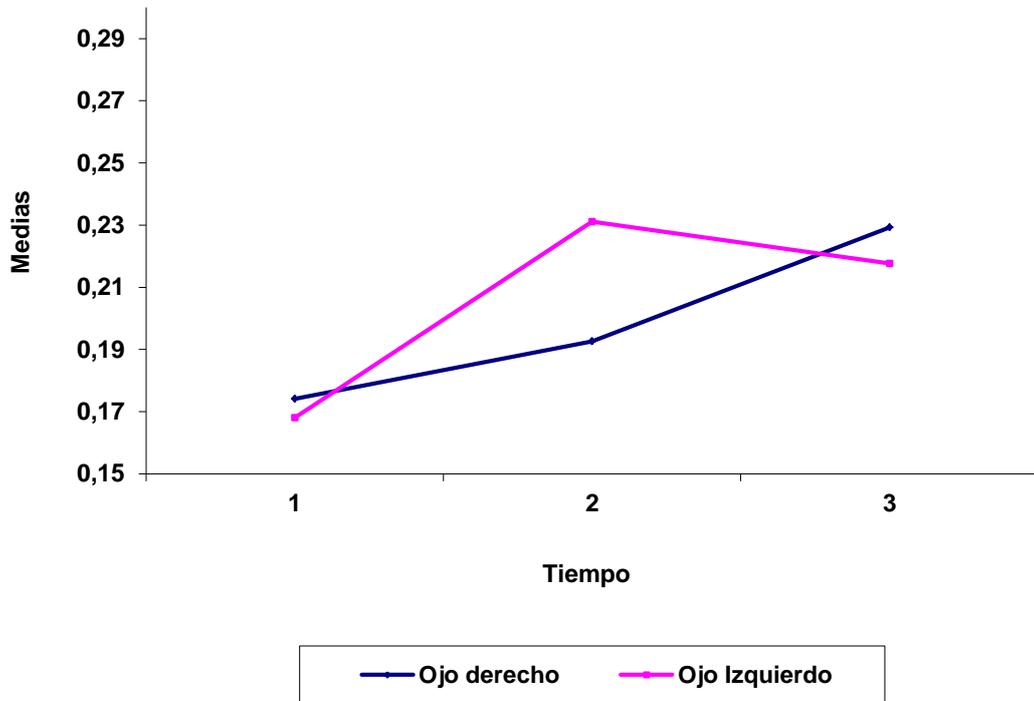


Figura 11. Histograma del campo visual en ambos ojos

ANEXO 6

Cuadrante Temporal Inferior

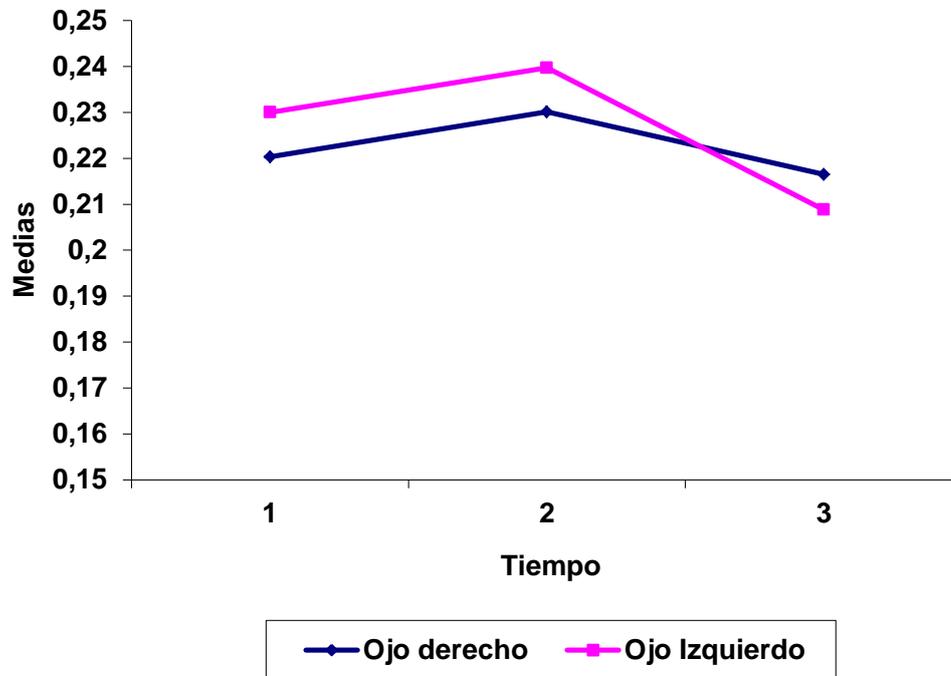


Fuente: Tabla 6

Figura 12. Comportamiento de diámetros medios de vasos coroideos en cuadrante temporal inferior

ANEXO 7

Cuadrante Temporal Superior

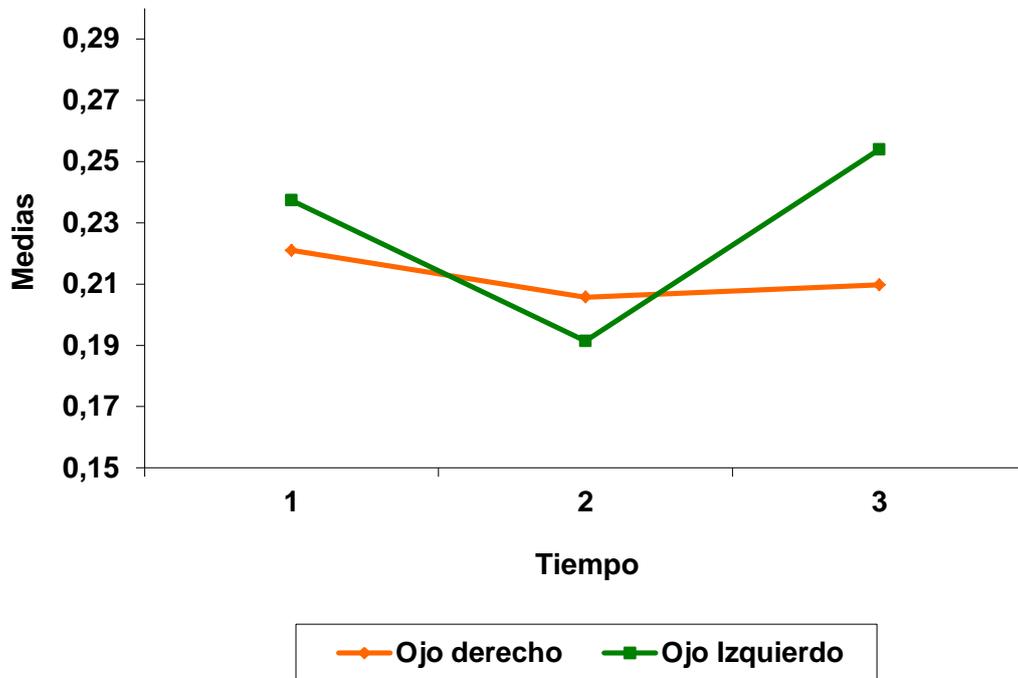


Fuente: Tabla 7

Figura 13. Comportamiento de diámetros medios de vasos coroideos en cuadrante temporal superior

ANEXO 8

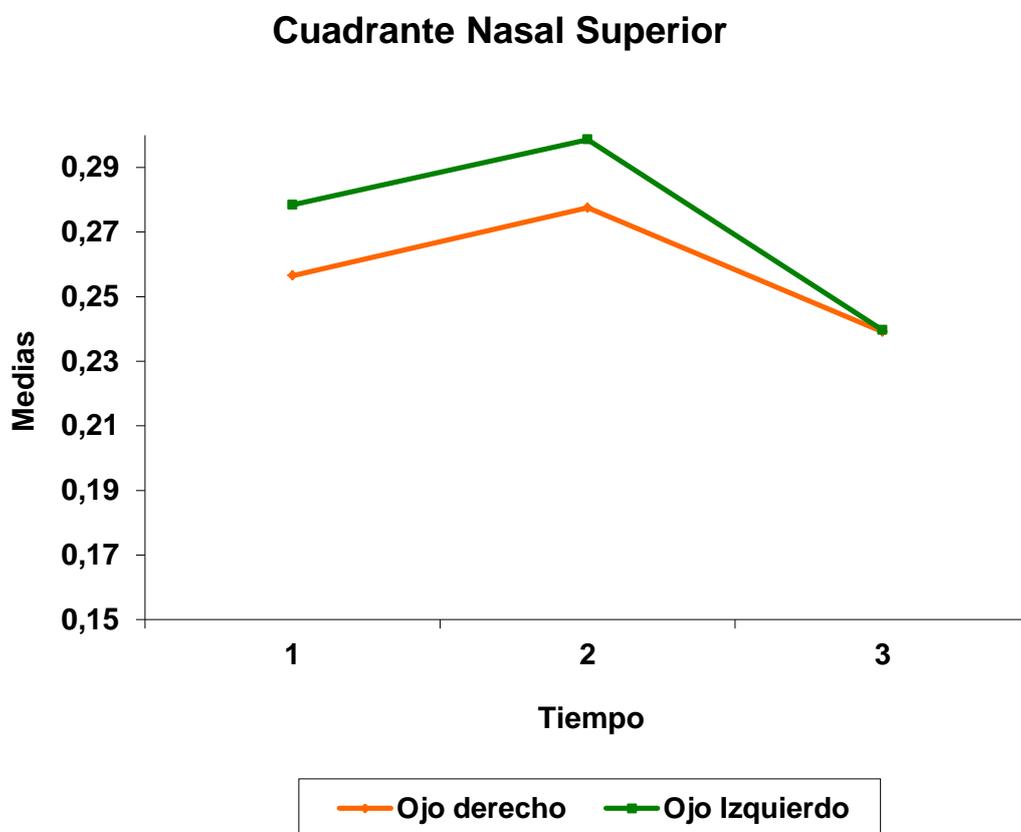
Cuadrante Nasal Inferior



Fuente: Tabla 8

Figura 14. Comportamiento de diámetros medios de vasos coroideos en cuadrante nasal inferior

ANEXO 9



Fuente: Tabla 9

Figura 15. Comportamiento de diámetros medios de vasos coroideos en cuadrante nasal superior

PUBLICACIONES, INFORMES TECNICOS Y EVENTOS EN LOS QUE HA PARTICIPADO EL AUTOR RELACIONADOS CON EL TEMA.

Publicaciones

- Oftalmología por barrido de laser en pacientes portadores de retinosis pigmentaria. Vol. 3 No. 4, RNPS 2, ISSN 1999-4, Dic. 2009
<http://www.misionmilagro.sld.cu/vol3no4/inv3404.php>
- - Indocianina Verde. Vol. 3 No. 4, RNPS 2, ISSN 1999-4, Dic. 2009
<http://www.misionmilagro.sld.cu/vol3no4/rev3401.php>
- National Programme for Retinitis Pigmentosa. Vol. 48 (Suppl. 3): 1-24, July, 1999. ISSN: 0043-3144 WIMJAD
- Scientific Basis of Retinitis Pigmentosa-Cuban Surgical Treatment. Vol. 48 (Suppl. 3): 1-24, July, 1999. ISSN: 0043-3144 WIMJAD
- Cuban National Retinitis Pigmentosa Programme. Vol. 51 (Suppl. 3): 1-34, July, 2002. ISSN: 0043-3144 WIMJAD
- Indocyanine Green before and after Cuban Treatment for Retinitis Pigmentosa. Vol. 52 (Suppl. 4): 1-32, July, 2003. ISSN: 0043-3144 WIMJAD
- Unilateral Retinitis Pigmentosa: A Case Report. Vol. 52 (Suppl. 4): 1-32, July, 2003. ISSN: 0043-3144 WIMJAD
- Ozonotherapy in Ophthalmology. Vol. 52 (Suppl. 4): 1-32, July, 2003. ISSN: 0043-3144 WIMJAD
- Retinosis Pigmentaria. La estrategia del tratamiento cubano. Revista Cubana de Oftalmología 2009,22(Sup) 281-87

- Respuesta de vasos coroideos en pacientes portadores de retinosis pigmentaria tratados con la estrategia cubana. Revista Cubana de Oftalmología 2009,22(Sup) 191-6
- Ozonoterapia y electroestimulación en retinosis pigmentaria. Rev Cubana Oftalmol, Jun 2010, vol.23, no.1, p.0-0. ISSN 0864-2176
- Román González C, Barrientos Castaño A., Herrera Mora M., Leyva Cid A., Pérez Aguiar LJ.: Retinosis pigmentaria sectorial. Reporte de caso. Mediciego, 2012; 18 (1)

Eventos

- IV Congreso Internacional de Oftalmología, Cuba, 2001.
- 12th Congreso de Oftalmología de las West Indies, OSWI, Antigua, 2001.
- XXIII Congreso Panamericano de Oftalmología, Argentina, 2001.
- Reunión Anual de la Academia Americana de Oftalmología, New Orleans, 2001. Cornea 2001. CIMEQ, Cuba, 2001.
- Conferencia Magistral en la Universidad Federativa de Sao Paulo, Instituto de la Visión, Brasil, 2002.
- 3er Simposio Internacional de Retinosis Pigmentaria, Holguín, Cuba, 2002.
- 13th Congreso de Oftalmología de las West Indies, OSWI, St. Croix, USA, 2002.
- VIII Congreso "La Salud del Turista", AMECA, Cuba, 2003.
- 1er Encuentro Internacional de Cirugía Refractiva, Excimer Laser, Varadero, 2003.
- 14th Congreso de Oftalmología de las West Indies, OSWI, Jamaica, 2003.

- Conferencia sobre la Estrategia Cubana de Tratamiento para la Retinosis Pigmentaria, Moscú, Instituto Fiodorov, Rusia, 2003.
- Conferencia sobre la Estrategia Cubana de Tratamiento para la Retinosis Pigmentaria, Moscú, Instituto Mossglass, Rusia, 2003.
- Conferencia sobre la Estrategia Cubana de Tratamiento para la Retinosis Pigmentaria, Moscú, Embajada Cubana, Rusia, 2003.
- 1er Simposio Internacional de Aplicación del Láser en Oftalmología, CIMEQ 2003.
- 1er Simposio Internacional sobre Afecciones de la Retina, CIMEQ, Cuba, 2004.
- 15th Congreso de Oftalmología de las West Indies, OSWI, Barbados, 2004.
- Simposio Internacional Cirugía Refractiva y Facoemulsificación, CIMEQ, 2004.
- 1er Congreso Panamericano de Retina y Vítreo, Quito, Ecuador, 2004.
- Conferencia sobre la Estrategia Cubana de Tratamiento para la Retinosis Pigmentaria, Utrech, Holanda, Retina Nederland, 2004.
- 4to Simposio Internacional de Aplicaciones del Ozono, Cuba, 2004.
- XXV Congreso Panamericano de Oftalmología, Santiago de Chile, 2005
- V Congreso Internacional de la Sociedad Cubana de Oftalmología, 2005.
- Conferencia sobre la Estrategia Cubana de Tratamiento para la Retinosis Pigmentaria, Utrech, Holanda, Retina Nederland, 2005.
- Congreso Mundial de Oftalmología, Sao Paulo, Brasil, 2006.
- IX Seminario Internacional de Atención Primaria de la Salud, "La Excelencia y Calidad en la APS", Cuba, 2006.

- Congreso Internacional de Retina-Vitreo, Kiel, Alemania 2006
- XXVI Congreso Panamericano de Oftalmología, Cancún, México, 2007
- Conferencia sobre la Estrategia Cubana de Tratamiento para la Retinosis Pigmentaria, Nieuwegein, Holanda, 2007.
- Congreso Europeo Oftalmología, SOE, Viena, Austria, 2007
- Congreso Internacional de Retina-Vitreo, Hamburgo, Alemania 2007
- Conferencia sobre la Estrategia Cubana de Tratamiento para la Retinosis Pigmentaria, Utrech, Holanda, Retina Nederland, 2008.
- Congreso Brasileiro de Retina y Vítreo, Florianópolis, Brasil, 2008.
- Karlsruhe Retina Summit, Alemania, 2009.
- Congreso Europeo Oftalmología, SOE, Ámsterdam, Holanda, 2009
- VI Congreso Internacional de la Sociedad Cubana de Oftalmología, 2009.
- Congreso Brasileiro de Retina y Vítreo, SP, Brasil, 2010.
- 34 Congreso SIMASP, Sao Paulo, Brasil, 2011.
- Reunión Científica Cuba-Japón, Tokio 2012

AUTOBIOGRAFIA

Nombre: Lázaro Joaquín Pérez Aguiar.

CI- # 55081612348

Edad: 58 años.

Especialista de Segundo Grado en Oftalmología

Nivel: Universitario. Integración revolucionaria: PCC, CDR, DC, CTC.

Dirección: Calle C #612, Apto 3 A, entre 25 y 27, Vedado, Ciudad Habana.

Calle 3ra. No. 5405, Rto. / María Cristina, e/Narcisa y 62, S.M.P.

La vida escolar transitó durante la primaria en las Escuelas “Pepe Prieto y Guillermo Moncada”. La secundaria la cursó en la Escuela “Cepero Bonilla”, el Pre-universitario lo cursó en la Escuela de Música “Amadeo Roldán”, y en el IPUH “José Martí” sin dificultades en estos niveles de enseñanzas.

Concluye sus estudios de Medicina en Hospital C.Q.”10 de Octubre”.

La actividad laboral se inicia en la vida militar como oficial de las FAR, 1er Teniente Jefe de Puesto Médico de Regimiento en la Unidad 1580 del Ejército Occidental, participando muy activamente con resultados satisfactorios en maniobras de gran envergadura en el “Polígono de Jejenes”. Posteriormente recibe entrenamiento en varias ocasiones como Jefe de Puesto Médico de Regimiento de Tropas Especiales del Ejército Oriental, recibiendo felicitaciones y diferentes estímulos en diversas ocasiones por los resultados de la actividad desarrollada.

Fue subdirector del Área de Salud de Báguanos, Holguín y Secretario General de la UJC de Salud hasta el año 1984. En 1985 ingresa en las filas del PCC, comenzando la Residencia de Oftalmología en el Hospital CQ “Gustavo Aldereguía Lima”, Cienfuegos. Durante esa etapa desarrolla las

responsabilidades de Organizador de la Sección Sindical de Cirugía y posteriormente seleccionado como 2do Secretario del Buró Sindical del Hospital, con derechos municipales y a su vez Miembro del Cte. del PCC del Hospital hasta 1988. En ese año se gradúa como Especialista de 1er Grado de Oftalmología y parte a cumplir Misión Internacionalista en la República de Yemen.

En pocas semanas se le asigna la responsabilidad de Secretario General del PCC de la Colaboración Civil en ese hermano país, la cual desempeña durante 3 años consecutivos hasta el último día del cumplimiento de su misión.

Conjuntamente fue Jefe del Dpto. de Oftalmología del Hospital "Alwahat", Provincia Lahej, realizando más de 1500 cirugías mayores cada año, siendo seleccionado miembro de la Asociación Mundial de Cataratas, lo cual junto al desarrollo de un plan docente-educativo, sirvió de entrenamiento médico al personal nativo de forma eficaz, señalado en las diferentes evaluaciones. Todas sus evaluaciones fueron satisfactorias, recibiendo el reconocimiento de la Embajada Cubana y del Buró Político con los diplomas correspondientes.

En Octubre 1991 es seleccionado para recibir entrenamiento de Post-Grado en la Terapéutica Cubana para pacientes con Retinosis Pigmentaria. En 1992 es seleccionado como Miembro del Equipo de Trabajo del Profesor Orfilio Peláez Molina e inaugurar el Centro Internacional de Retinosis Pigmentaria "Camilo Cienfuegos", donde ha laborado hasta el presente como uno de sus cirujanos principales, participando en 43 eventos

nacionales, 64 internacionales, con 89 trabajos científicos presentados exitosamente.

En 1994 es elegido Secretario General del Núcleo del centro. En 1996 elegido Miembro del Cte. Municipal Plaza de la Revolución, tarea que desempeñó hasta el 2006. En 1997 elegido Sec. Gral. del Comité del PCC del centro y en 1998 Miembro no Profesional del Buró Ejecutivo del Cte. Municipal del PCC de Plaza de la Revolución. En 1999 es elegido Presidente de la Comisión Ideológica del Cte. Municipal, tarea que desempeñó satisfactoriamente hasta el 2005. Vanguardia Provincial los años 2000, 2002 y Vanguardia Nacional del Sindicato de la Salud los años 1999, 2001, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008. Desde 2006 se desempeña como Vice-Director Primero del Centro Internacional de Retinosis Pigmentaria "Camilo Cienfuegos".

Ostenta las Medallas "Piti Fajardo" y "Jesús Menéndez".

Ostenta diferentes membrecías:

- Miembro de la Sociedad Cubana de Retinosis Pigmentaria.
- Miembro de la Sociedad Cubana de Oftalmología
- Miembro Titular de la PAAO (Organización Panamericana de Oftalmología.)
- Miembro de La Academia Americana de Oftalmología. (AAO)
- Miembro de la Sociedad de Oftalmología de las West Indians.
- Miembro de ALACCSA, (Asociación Latinoamericana de Cirujanos de Cataratas y Segmento Anterior.)
- Miembro de la Asociación Americana de Avances de la Ciencia.

- Miembro Asociado de la Sociedad Europea de Oftalmología (SOE)