

**HOSPITAL DOCENTE CLÍNICO QUIRÚRGICO
“DR. SALVADOR ALLENDE”
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS “DR. SALVADOR ALLENDE”
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**DELINEACIÓN FENOTÍPICA DE LA RETINOSIS PIGMENTARIA
EN FAMILIAS CUBANAS Y PROPUESTA PARA SU MANEJO CLÍNICO.**

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

**RAISA DE LA ASUNCIÓN HERNÁNDEZ BAGUER
Especialista de 1ro y 2do grado en Oftalmología
Profesora e investigadora Auxiliar
Máster en Longevidad satisfactoria
Diplomada en Estudio y desarrollo de la Baja Visión**

La Habana

2018

HOSPITAL DOCENTE CLÍNICO QUIRÚRGICO

“DR. SALVADOR ALLENDE”

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS “DR. SALVADOR ALLENDE”
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**DELINEACIÓN FENOTÍPICA DE LA RETINOSIS PIGMENTARIA
EN FAMILIAS CUBANAS Y PROPUESTA PARA SU MANEJO CLÍNICO.**

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

Autora: Dra. Raisa de la Asunción Hernández Baguer, M Sc.

Tutores: Prof. Aux. Rosa María Pérez Guerrero, Dr. C.

Prof. Tít. Plácido Pedroso Flaquet, Dr. C.

La Habana

2018

DEDICATORIA

A mi familia.

Al profesor Fidel Ilizástigui Dupuy, artífice de la buena práctica clínica,

Al profesor Orfilio Orestes Peláez Molina, por darle visibilidad a la Retinosis pigmentaria en Cuba.

A mis pacientes.

A la revolución cubana.

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Dr. C. Orfilio Orestes Peláez Molina por permitirme recorrer a su lado el camino dedicado a la Oftalmología y por su ejemplar maestría en mi formación profesional y humanística; a su familia, por considerarme cercana; a mis compañeros del Centro de Referencia Nacional de Retinosis Pigmentaria, del Departamento de Docencia e Investigaciones del Hospital Docente “Dr. Salvador Allende” y de la Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Salvador Allende”, quienes me incentivaron para realizar esta investigación.

A mis tutores, por su preocupación, profesionalidad y desempeño; a las Dras. en Ciencias María del Carmen Lamazares Pérez, Beatriz Marcheco Teruel y Blanca del Rosario Peña Núñez, por su insistencia en la culminación de esta investigación para la que tuve siempre sus consejos oportunos.

A los profesores Ana Gloria López Fernández, Fidel Cathcart Roca y Dra. Carmen María Padilla González, por brindarme sus conocimientos y experiencia para el manejo de la Estadística médica y realizar el procesamiento estadístico.

A las Licenciadas en Filología Liliana Casanella Cué y Rosario Esteva Morales, por su dedicación en el esclarecimiento y mejor comunicación de los resultados expuestos en este trabajo y su edición con el lenguaje más correcto.

A mi familia y amigos, quienes me estimularon a cumplir esta tarea.

A todos, gracias .

LISTADO DE ABREVIATURAS

AGF: angiografía fluoresceínica

AINE: antiinflamatorio no esteroideo

AO: ambos ojos

APS: Atención Primaria de Salud

AVMC: agudeza visual mejor corregida

BHRE: barrera hematorretiniana externa (epitelio pigmentario retiniano)

BHRI: barrera hematorretiniana interna (vasos retinales)

BMA: biomicroscopía anterior

BMP: biomicroscopía posterior

BV: baja visión

CNRP: Centro de Referencia Nacional de Retinosis Pigmentaria

CV: campo visual

ECC: espesor corneal central

ECNT: enfermedades crónicas no transmisibles

EMC: edema macular cistoide

EPR: epitelio pigmentario retiniano

ERG: electrorretinograma difuso

ERGM: electrorretinograma multifocal

ERGs: electrorretinograma estandarizado

FO: fondo de ojo.

GAA: glaucoma de ángulo abierto

GAE: glaucoma de ángulo estrecho

GPAP: glaucoma por cierre de ángulo primario

HTO: hipertensión ocular

MINSAP: Ministerio de Salud Pública

OBI: oftalmoscopia binocular indirecta.

OD: ojo derecho

OI: ojo izquierdo

OMS: Organización Mundial de la Salud

PIO: presión intraocular

RP: retinosis pigmentaria

RPAD: retinosis pigmentaria autosómica dominante

RPLX: retinosis pigmentaria recesiva ligada al cromosoma X

TCO: tomografía de coherencia óptica

SÍNTESIS

La retinosis pigmentaria, causa mundial de ceguera por distrofia ocular, es diversa en su manifestación y progresión. Se realiza una investigación descriptiva, observacional, longitudinal con una etapa retrospectiva (1989-2010) y otra prospectiva (2011-2015) para caracterizar el comportamiento clínico-evolutivo en familias con herencias autosómica dominante y recesiva ligada al cromosoma X. En 166 enfermos de 37 familias se estudiaron la edad de debut, tiempo de evolución, formas clínicas, agudeza y campo visual, entidades asociadas, sus consecuencias y las tendencias evolutivas en cada enfermo y familia. En 32 familias la retinosis pigmentaria es típica (86,2%). La asociación de retinosis con catarata (29,7%), con glaucoma (24,4%) y con maculopatías (29,7%) aparece de forma recurrente en varias generaciones de familias que así se identifican, lo que da origen a la propuesta para su manejo clínico. Mediante el estudio sistemático y simultáneo de varias generaciones en familias afectadas, se clasifica por primera vez el comportamiento de la enfermedad en subgrupos clínicos y se concluye que delinear los fenotipos e identificar la tendencia progresiva de la enfermedad hereditaria en subgrupos, es recomendable para la caracterización clínico-evolutiva de las familias y brindar óptimo cuidado a esta enfermedad ocular discapacitante.

TABLA DE CONTENIDOS	Pág.
INTRODUCCIÓN.....	1
Actualidad del tema.....	1
Fundamentación del tema.....	4
Definición del problema científico.....	7
Objetivos.....	8
Fundamento metodológico.....	8
Novedad científica.....	9
Valor teórico.....	10
Valor práctico y social.....	10
CAPÍTULO 1.MARCO TEÓRICO.....	11
1.1 Antecedentes históricos y teóricos.....	12
1.2 Carácter hereditario de la RP.....	17
1.3 Valor del estudio familiar.....	22
1.4 Estado actual del conocimiento.....	24
1.5 Un programa para la nación cubana.....	28
CAPÍTULO 2. DISEÑO METODOLÓGICO.....	32
2.1 Clasificación de la investigación.....	33
2.2 Universo.....	34
2.3 Criterios de inclusión.....	34
2.4 Criterios de exclusión.....	34
2.5 Muestra.....	34

2.6 Variables.....	35
2.7. Procedimiento para la investigación.....	44
2.7.1. Etapa 1.....	44
2.7.2. Etapa 2.....	45
2.8 Recolección de la información.....	51
2.9 Procesamiento de la información y análisis estadístico.....	51
2.10 Consideraciones éticas.....	52
CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	54
3.1 Resultados.....	55
3.2 Discusión.....	69
CONCLUSIONES.....	99
RECOMENDACIONES.....	100
Referencias bibliográficas	
Tablas	
Anexos.	

INTRODUCCIÓN

Actualidad del tema.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha determinado que la salud visual de todos debe mejorar para el año 2020. El programa creado para alcanzar ese objetivo en diferentes países, VISIÓN 2020, insiste en la prevención de las enfermedades oculares que lleven a la disminución o a la pérdida visual *per se* y a las que aparecen en el curso de algunos padecimientos sistémicos. ⁽¹⁾ Este programa no incluye las distrofias retinocoroideas que son importante causa de déficit visual o ceguera de baja prevalencia y generalmente de origen genético con manifestaciones diversas que dependen del genotipo que presenta cada individuo. Lee y col., ⁽²⁾ que se dedican al estudio de estas enfermedades, señalan a la retinosis pigmentaria (RP) como la forma más común de estas distrofias con degeneración de fotorreceptores bastones en las primeras etapas y para la que existe heterogeneidad genética y una consecuente heterogeneidad clínica. Tal variabilidad en su presentación interfamiliar e intrafamiliar, hace difícil su control y tratamiento. La RP es padecida por muchas personas, a pesar de la baja prevalencia mundial no debe ser invisible, por lo que constituye un reto para los oftalmólogos afrontar y ralentizar el daño visual que causa y estar vigilantes ante sus múltiples formas de presentación. En Pérez y cols., ⁽³⁾ se cita que “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”, concepto que fue publicado por Marc y otros en el 2003 y después actualizado por Jonas y coautores ⁽⁴⁾ en el año 2012. En la actualidad, en el siglo XXI se considera que es una enfermedad de tipo neurodegenerativo porque no solo afecta al fotorreceptor, sino que induce a la remodelación de todas las capas neuronales de la retina y en las conexiones sinápticas también, con cambios moleculares importantes. ⁽⁴⁾ Hasta la actualidad, a pesar de los esfuerzos de la comunidad científica mundial por profundizar en el estudio de la RP desde diferentes puntos de vista y en la aplicación de los resultados obtenidos en múltiples investigaciones ya concluidas, la RP es causa de baja visión y de ceguera no evitable en cualquier lugar del mundo. Se considera que una de cada 80 personas presenta un gen causante de la enfermedad, ^(5,6) por lo que en la actualidad la padecen con diagnóstico confirmado casi dos millones de personas en todo el mundo. ⁽⁵⁾ La prevalencia de la RP es de uno por cada 4 000 a 5 000 personas. ⁽⁶⁾

La prevención de la ceguera, fundamento de la Oftalmología del siglo XXI, no debe apartarse de la RP, la más frecuente y severa forma de enfermedad hereditaria ocular. ⁽⁶⁻⁸⁾ Hasta la actualidad (2018), no existe tratamiento curativo, la acción médica fundamental y la preocupación de los oftalmólogos y profesionales de especialidades afines, está en el diagnóstico precoz y en el enlentecimiento de su progresión, en lo que asistencia médica se refiere, porque la capacidad funcional restada por el desarrollo de la RP, ocupa un tiempo muy prolongado y con diferente gravedad en cada persona. Está presente en importantes etapas de la vida (niñez,

adolescencia, juventud, adultez media y senectud), por ello el padecimiento tiene trascendencia social y afecta la calidad de vida. De ahí la importancia de la atención integral y esmerada al que la padece por tratarse de una enfermedad discapacitante. Cuando la RP se presenta de forma hereditaria, una vez reconocido el patrón de herencia es importante en primer lugar el apropiado asesoramiento genético marcado por los principios éticos y el respeto a la decisión personal o de la pareja de tener o no descendencia ⁽⁷⁾ y en segundo lugar reconocer el fenotipo al que ha dado lugar determinada mutación genética que se está transmitiendo con ese patrón de herencia. Según esto el genotipo-fenotipo relacionado marcan la enfermedad, la probabilidad de recurrencia dentro de la familia y la potencial gravedad que la RP pueda tener, además de determinar otros eventos y entidades que se asocian a la RP en su progresión.

A través del estudio clínico-evolutivo de la familia afectada, al tener en cuenta como se ha presentado la RP en las diferentes generaciones, se delinea la clínica de la enfermedad para cada familia, se reconoce la asociación de esos sucesos y entidades que pueden contribuir a empeorar el curso de la enfermedad para en lo posible, prevenir o aminorar las consecuencias de esas asociaciones que llevan a la baja visión o a la ceguera. En Cuba, la RP es considerada un problema de salud desde 1994 en que se registró entre las primeras causas de ceguera entre los miembros de la Asociación Nacional de Ciegos y débiles visuales (ANCI). ⁽⁹⁾ En el año 2011 fue incluida entre las causas de baja visión y ceguera en adultos, según fue publicado por Linares y cols. ⁽¹⁰⁾ Hasta el año 2013, padecían la RP en Cuba 5

232 enfermos en 3 043 familias, según datos estadísticos de ese año del programa nacional cubano de atención a personas y familias con RP que se despliega desde 1989 antes en los Centros Provinciales de RP y en los servicios provinciales de Oftalmología actualmente.

Si Cuba cuenta con una población cada vez más envejecida, se hallará progresivamente un número mayor de personas afectadas con RP en sus diferentes formas clínicas, si se compara con las estadísticas del siglo pasado. Estas personas ya pretenden mantener una longevidad activa y satisfactoria a pesar de su padecimiento ocular, otro reto para los oftalmólogos.

Fundamentación del tema.

Debido a que el sistema de salud cubano da cobertura con programas de atención orientados hacia la niñez y la adolescencia, la mujer y la adultez mayor apoyados por la medicina familiar, ⁽¹¹⁾ la RP, al ser causa de discapacidad, se trata de una enfermedad hereditaria que está presente en la población que cubren estos programas. Para reconocerla, determinar si eventos asociados se repiten en la familia para el empeoramiento de la enfermedad y para la dispensarización de los pacientes en la Atención Primaria de Salud (APS), ⁽¹²⁾ esta investigación profundiza en el conocimiento del tema.

El despliegue del protocolo nacional de atención a pacientes y familias con RP, creado en 1989 por el Dr. C. Orfilio Orestes Peláez Molina basado en la extensa experiencia en la atención a pacientes con RP por más de 30 años y en los conocimientos que hasta ese momento brindaba la ciencia al mundo sobre la

materia en cuestión, ⁽¹³⁾ cuenta con el apoyo del MINSAP y la voluntad política del gobierno cubano. Uno de los propósitos del programa es llevar adelante las investigaciones clínicas y de ciencias básicas, en diferentes esferas, junto al estudio epidemiológico familiar y la asistencia médica.

El reto para los profesionales de la salud es cómo prolongar la capacidad visual del paciente, cómo detectar aquellos eventos dentro del desarrollo de la enfermedad que contribuyen a alcanzar anticipadamente la condición de baja visión o la ceguera. Corresponde a los oftalmólogos, abordar esta temática con creciente interés científico y que la acción médica, deba en primer lugar tener en cuenta el resultado de las investigaciones avanzadas que se realizan en el mundo referentes a la RP, muchas de las cuales forman parte de la medicina traslacional (la que va de los laboratorios a la cabecera del paciente) ⁽¹⁴⁾ y en segundo lugar, optimizar el manejo de la enfermedad con las evidencias clínicas que se hallan en la práctica diaria con estos pacientes en muchos escenarios del mundo no lucrativos.

Para aproximarnos a los enfermos con RP, el programa ya realizó el estudio heredofamiliar y definió aspectos epidemiológicos. Desde el punto de vista clínico, la variedad de las manifestaciones de la RP no facilita marcar y diferenciar períodos o etapas, como sucede con otras enfermedades, pues varias son las estructuras implicadas y los eventos decisores en el desarrollo de la enfermedad. A pesar de eso, en algunas provincias cubanas se han realizado estudios de familias que deben ser continuados pues describen características y peculiaridades interesantes. ^(15, 16)

En lo referente al aspecto asistencial, los pacientes con diagnóstico confirmado reciben información y con su consentimiento se incluyen en el programa para adherirse al esquema terapéutico combinado integrado por varios procedimientos: quirúrgico y medicamentoso, ozonoterapia y electroestimulación con el propósito de favorecer la circulación, la corrección del equilibrio electro-iónico y mejorar las condiciones metabólicas de los tejidos. ^(3,17) Se trata de una terapéutica personalizada, aplicada por ciclos, y que se repite durante años con frecuencia semestral tras la estimación previa del estado general y ocular del paciente. La inclusión de la cirugía revitalizadora, cuyo fundamento básico es el implante del tejido graso retro-orbitario ^(3,18) sobre el espacio supracoroideo, sin perder las relaciones anatómicas básicas, pretende la bioestimulación de tejidos aún sanos y la potenciación de su buen funcionamiento dentro del proceso distrófico ocular para enlentecer la progresión de la enfermedad. Sin embargo, la heterogeneidad genética y clínica que presenta la RP, apunta a que las respuestas a los tratamientos también son heterogéneas y deben ser bien observadas para ser mejor comprendidas. Los procedimientos para la atención y el tratamiento que forman parte del protocolo cubano, deben ser enriquecidos con otras experiencias que se obtienen en la práctica con estos pacientes, como requiere toda actividad que se dedique a enfermedades raras y complejas para dar lugar a tratamientos más personalizados. El manejo que se dé a la enfermedad distrófica una vez conocida la relación genotipo-fenotipo influye en el grado de conservación de la visión, sin embargo en Cuba todo lo que se estudie, se aplique o muestre beneficios para

retardar el momento de la ceguera, será incluido en el terreno de la clínica y las buenas prácticas médicas.

Aún se cuenta con un determinado porcentaje de pacientes dentro y fuera del programa cubano que no logran la prolongación de su visión útil y llegan al estado de ceguera legal con una antelación inesperada. El término muy bien definido por la OMS desde 1992 se cita textualmente: “Según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la ceguera comprende a personas cuya agudeza visual sea menor de 20/400 (3/60 ó 0,05) o un campo visual menor de 10°, en el mejor ojo con la mejor corrección óptica”.⁽¹⁹⁾

En Cuba las acciones que prolongan algún grado de visión útil son producto de indagar e investigar los factores y situaciones que aceleran la caída visual periférica primero y la pérdida definitiva de la visión central después, como se describe para la RP con presentación y evolución típica. La actitud de espera de los sucesos que se avecinan como “inevitables” por tratarse de una enfermedad incurable, en ocasiones no se acompañan de las intervenciones médicas oportunas para minimizar esos sucesos o entidades, por no ser reconocidos a tiempo. Entre esos sucesos o entidades están las maculopatías, la catarata y el glaucoma. En el programa cubano, queda pendiente el acercamiento al comportamiento de la enfermedad para enriquecer la delineación fenotípica de la retinosis pigmentaria en las familias cubanas, motivo que justifica emprender esta investigación.

Definición del problema científico

El problema científico que se aborda en esta investigación es la necesidad de ampliar el conocimiento sobre otras características clínicas que acompañan a los diferentes fenotipos de la RP hereditaria en familias cubanas. ¿Qué factores, eventos clínicos y entidades se asocian en el desarrollo de la RP para llevar más rápidamente a los enfermos a la baja visión o a la ceguera?

Como hipótesis se señala que tener en cuenta los precedentes clínicos, rasgos y peculiaridades de la RP en todos los afectados de varias generaciones de cada familia, mejora la comprensión del desarrollo de la enfermedad hereditaria en las familias cubanas, sobre todo si se desconoce la relación genotipo-fenotipo. Observar las situaciones clínicas que llevan en cada familia a una pérdida visual adelantada dentro de la evolución de la enfermedad podría ser una forma de acercarse al posible comportamiento de la RP.

Objeto de la investigación.

El objeto de la investigación es el comportamiento de la enfermedad en varias generaciones de familias cubanas con alto riesgo de transmisión de la retinosis pigmentaria.

Objetivo general

- Caracterizar el comportamiento clínico de la retinosis pigmentaria en pacientes y familias cubanas con herencias autosómica dominante y recesiva ligada al cromosoma X.

Objetivos específicos

- 1- Sistematizar los antecedentes y las manifestaciones clínicas particulares de la retinosis pigmentaria en enfermos de varias generaciones en las familias seleccionadas para el estudio.
- 2- Delinear el fenotipo para la identificación del comportamiento de la retinosis pigmentaria y entidades asociadas en cada familia.
- 3- Diseñar una clasificación clínica en subgrupos según la caracterización del comportamiento de la retinosis pigmentaria y proponer acciones para el manejo de la enfermedad en cada subgrupo.

Fundamento metodológico.

La investigación realizada describe el estudio longitudinal en familias con RP hereditaria reconocida, con una primera etapa retrospectiva 1989-2010 y otra etapa observacional prospectiva desde 2011-2015 con participación activa de las familias seleccionadas. Se estudiaron 37 familias: 25 con RP de herencia autosómica dominante (RPAD) y 12 con RP de herencia recesiva ligada al cromosoma X (RPLX). En total 166 enfermos atendidos en el Centro de Referencia Nacional de Retinosis Pigmentaria (CNRP) del Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Dr. Salvador Allende”, del municipio Cerro, La Habana. Se utilizaron los métodos científicos: histórico, hipotético-deductivo, sociológico y estadístico. Para el registro de las características clínicas iniciales, se utilizaron las historias clínicas archivadas en el CNRP, para tomar como datos iniciales los contenidos en los chequeos semestrales realizados a los pacientes entre 1989-2010 y se formularon las variables para su

operacionalización. El prospectivo monitoreo de individuos y familias entre 2011-2015 permitió crear una base de datos categórica para la posterior descripción y análisis de las familias y el procesamiento estadístico de la información. Se delinearon las características clínicas y progresivas de la enfermedad, en el tiempo de evolución transcurrido desde los primeros síntomas, se realizaron comparaciones interindividuos para cumplir los objetivos propuestos y se determinaron los subgrupos clínicos según el comportamiento de la RP y el criterio de la autora, en experiencia obtenida de la práctica clínica desde 1988.

Aporte de la investigación. Novedad científica

- Con la sistematización de las características clínicas individuales y la contrastación de estas entre enfermos de diferentes generaciones, se delinea el fenotipo, el comportamiento de la enfermedad y se identifica la tendencia evolutiva con un enfoque familiar.

- Se diseña una clasificación en subgrupos clínicos según el comportamiento familiar de la RP, lo cual no ha sido realizado con anterioridad en la praxis médica, para desplegar una mejor competencia en el manejo de la RP en cada subgrupo.

Valor teórico

El valor teórico es la contribución científica para la adquisición de nuevos conocimientos sobre la RP en el contexto cubano y reconoce al estudio clínico-evolutivo familiar como un procedimiento teórico-práctico para el acercamiento al complejo desenvolvimiento de la enfermedad. La organización de subgrupos según el comportamiento de la RP precisará sobre la modificación de factores de riesgo

para prevenir entidades asociadas y proyectará una atención integrada y multidisciplinaria, fundamentada científicamente sobre bases más concretas y personalizadas. El programa cubano de atención a pacientes con RP, se enriquece con este estudio familiar.

Valor práctico y social

El valor práctico está en que, con la caracterización fenotípica y evolutiva de las familias y la identificación de los subgrupos, se advertirán los posibles sucesos clínicos en los nuevos enfermos de cada familia y se determinará con mejor basamento científico la conducta médica a seguir. El valor social está dado por el interés de intentar la prolongación de la capacidad visual una vez conocida la tendencia evolutiva o una vez perdida esta capacidad, para facilitar la rehabilitación visual y la incorporación social.

La tesis consta de Introducción, Capítulo 1 Marco Teórico, Capítulo 2 Material y método, Capítulo 3 Resultados y discusión, Conclusiones, Recomendaciones, Referencias bibliográficas, Bibliografía general, Tablas y Anexos.

CAPÍTULO 1.

MARCO TEÓRICO

1. MARCO TEÓRICO

Este capítulo resume los elementos fundamentales acerca de las teorías sobre la fisiopatología de la RP, las investigaciones que se han realizado para su estudio y se explica el comportamiento de la enfermedad según la bibliografía revisada para el abordaje del problema científico planteado.

1.1 Antecedentes históricos y teóricos

Según datos de la OMS, en el mundo hay 325 millones de personas con deficiencias visuales graves, de los cuales 90% viven en los países más necesitados. ⁽²⁰⁾ No está bien precisado el porcentaje correspondiente a las distrofias retinocoroideas, pero la característica de estas enfermedades es ocasionar defectos funcionales en la retina y coroides donde están los protagonistas de la captación de la luz y su posterior transformación por los fotorreceptores ⁽²¹⁾ y el epitelio pigmentario de la retina. Esto incluye, afectar procesos vitales de la célula y conducir de forma progresiva a lesiones en otras estructuras importantes. Los cambios celulares precoces, la muerte celular por deficiente función enzimática y las alteraciones en el metabolismo hístico se manifiestan después del nacimiento en diferentes edades.

La más frecuente y severa forma de enfermedad distrófica y hereditaria de la retina de confirmado origen genético es la RP, representada en la base de datos Mendelian Inheritance in Man (MIM, en inglés) con el número 268 000. ⁽²²⁾ La razón por la cual es de interés para la comunidad científica mundial es porque puede ocasionar discapacidad visual desde su debut, sobretodo en la visión

nocturna y en su progresión llevar a la baja visión y a la ceguera irreversible. La RP históricamente no ha sido bien reconocida por la sociedad y los sistemas de salud de muchos países no la identifican como un problema social, por presentar baja prevalencia x 10 000 habitantes. Según cita Peláez, ⁽²³⁾ la primera observación sobre personas con ceguera nocturna fue hecha por Ovelgün en 1744. Ya en los tiempos de la pre-oftalmoscopia, Shön (1828) y Von Ammon (1838) hicieron aportes al relacionar la disminución de la visión en personas que presentaban lesiones pigmentarias en la retina con el fallo visual y la ceguera nocturna. Según Nano, el cuadro clínico, con ayuda del oftalmoscopio, fue descrito por Van Trigt (1853) en Holanda y prácticamente al mismo tiempo por Ruete (1854) en Leipzig. Donders en 1855 fue el primero en utilizar el término “retinitis pigmentosa” para nombrar a una forma de ceguera familiar. Entre 1856 y 1858 Von Graefe llama la atención sobre la tendencia hereditaria, características clínicas, síntomas y defectos del campo visual. El primer estudio anatomopatológico de un caso de RP se debe a Müller en 1858 quien dio la certeza y la primera descripción de los cambios histopatológicos en la retina, según cita Pérez. ⁽²⁴⁾

Por estas razones, la RP recibió diferentes términos para ser identificada: ceguera nocturna, retinitis pigmentaria, retinopatía pigmentaria primaria, distrofia del neuroepitelio, degeneración tapetoretiniana, retinitis pigmentosa, distrofia pigmentaria de la retina, abiotrofia de células fotorreceptoras, retinosis pigmentaria y distrofia de bastones-conos. Estos últimos términos son los más apropiados ya que son desórdenes hereditarios con degeneración no inflamatoria. La existencia

de un componente inflamatorio a nivel retiniano no aparece en el proceso patológico para justificar la denominación de retinitis usada hasta la actualidad. ⁽⁸⁾

Los criterios de Leber (1916), Collins (1919) y Karpe (1945) señalaron que en la RP el epitelio pigmentario puede ser afectado por la luz intensa y se demuestra el daño de fotorreceptores en el electroretinograma. (En Peláez, ²³)

En 1961, Liebreich señaló la consanguinidad, como un dato considerado determinante para los tipos de herencia, a partir de ese momento, según cita Pérez. ⁽²⁴⁾

El comportamiento de la enfermedad en varias generaciones en familias con alto riesgo de transmisión de la RP ha sido motivo de estudio en muchos países dado que la correlación genotipo-fenotipo es lo primero a determinar, fundamental en el criterio de muchos investigadores para el mejor dominio de la enfermedad y en otros con el propósito de buscar un tratamiento médico adecuado.

Las primeras manifestaciones clínicas son: ceguera nocturna, trastornos de la visión en los cambios de la iluminación ambiental y tropezar con los objetos y personas por disminución del campo visual. Tiene una evolución crónica, lenta, progresiva, hasta conducir al anunciado gran déficit visual. ⁽²⁵⁾

En sus inicios, el saber médico marcó la enfermedad más precisamente en los bastones y el epitelio pigmentario de la retina, por la mala visión nocturna, la limitación de la visión periférica, la disminución de la visión central y las alteraciones fundoscópicas, ⁽²⁵⁾ y ceñían el concepto de esta enfermedad al daño

o pérdida de la función de la capa de fotorreceptores, para explicar la mala adaptación a la oscuridad.

Desde los tiempos en que se realizó la primera reseña de la RP, para ella se han descrito diferentes cuadros clínicos, determinados por los detalles del fondo de ojo, lo que se denomina heterogeneidad clínica. En la forma típica, en la retina se observan manchas pigmentadas de color oscuro distribuidas amplia e irregularmente por la zona ecuatorial del fondo, dejan libre la extrema periferia y el polo posterior, situadas por detrás de los vasos retinianos y a veces los acompañan. A medida que la afección prospera, los pigmentos confluyen o intrincan sus ramas y forman una especie de red de mallas finas e irregulares, además invaden la extrema periferia y el polo posterior y a veces comprometen la zona macular al final de la evolución. ⁽²³⁾

Estos detalles del fondo de ojo fundamentaron las primeras clasificaciones de la enfermedad para tener en cuenta los diferentes fenotipos y la heterogeneidad clínica: es típica, según la disposición de los pigmentos en la periferia y atípica si están fuera de esta zona o sin la presencia de estos. Los diferentes fenotipos pueden ser vistos dentro de una misma familia, es decir que se observen personas con la típica distrofia bastones-conos y otros con las atípicas distrofia conos-bastones o sin pigmentos, etc., pero todos con electroretinograma (ERG) difuso sin respuesta. ^(26,27) Se han usado otras clasificaciones de estas distrofias que atienden a la edad de debut (infantil, juvenil, tardía o senil) ⁽²⁸⁾ o a las formas de transmisión o herencia (genotipos). ⁽²⁹⁾

Muchos cuadros de carácter sistémico incluyen una RP típica o atípica, esta última en menor grado, es la llamada RP asociada o sindrómica que acompaña a alteraciones generales de otros sistemas importantes, que afirman la señalada heterogeneidad fenotípica clínica. Concretando, entonces genotipo corresponde a la constitución genética de un individuo, es decir, al conjunto de alelos de un individuo en todos sus *loci*. Fenotipo es un término de origen alemán que se refiere al grupo de características observables en un individuo, resultado de la interacción de su genotipo con el medio ambiente. ⁽²⁹⁻³¹⁾

Desde el punto de vista epidemiológico, la RP afecta a uno de 4 000 a 5 000 personas en China, Estados Unidos, Israel y Noruega. En Suiza, se reporta algo más elevada: uno por cada 7 000. ⁽³⁰⁾ En la región de Jerusalén, la RP no sindrómica está en uno por 2 086, aproximadamente 2,5 veces más que en las poblaciones de América y europeas según Sharon y col. ⁽³¹⁾ En una población envejecida en Beijing, al norte de China, aparece con una prevalencia de uno por 1 000 adultos mayores, por lo que Qingjiong considera que en algunos países está subestimada. ⁽⁸⁾ Las tasas de prevalencia de la enfermedad en Cuba y sus variaciones han sido: en 1990 de 1,4 x 10 000 habitantes; en 2010 de 4,61 x 10 000 según lo reportado por el programa cubano al Ministerio de Salud Pública (MINSAP) y la última cifra registrada es de 4,9 x 10 000 habitantes en el 2013, según cita Pérez, ⁽³⁾ al considerar a las personas diagnosticadas e incluidas en el protocolo nacional del programa médico-asistencial cubano que no se realiza en ningún otro país del mundo.

1.2 Carácter hereditario

La naturaleza hereditaria ha sido documentada desde 1908 por Nettleship cuando publicó un estudio de 976 familias con RP. En 1914, Usher hizo investigaciones relacionadas con la herencia y publicó los estudios de 40 árboles que confirmaron la herencia como un aspecto fundamental. ^(24,25) Dentro de las formas hereditarias se distinguen tres patrones de herencias mendelianas: autosómica dominante (AD), autosómica recesiva (AR) y recesiva ligada al sexo o al cromosoma X (LX). Más raramente hay otros patrones como dominante ligada al X, mitocondriales y digénicas poco frecuentes para la RP, debida a mutaciones en dos genes diferentes. ⁽³²⁾ Existe el criterio de que la herencia autosómica dominante es la de mejor pronóstico visual mientras la ligada al X y la recesiva las de peor pronóstico. La forma autosómica recesiva es la más frecuente, más de 40% de los casos y ocupan la mayor parte de la RP sindrómica. ^(33,34)

Existe un porcentaje de los casos que no se comporta de forma hereditaria conocida, donde solo existe un afectado aislado en la familia sin consecuencias para su descendencia o sin descendencia y es denominada RP aislada, esporádica o simple. ⁽³⁰⁾ El riesgo de aparición de casos esporádicos de RP, un caso por primera vez en una familia, se estima en torno a 1%, o incluso más en la población en general pero en cuanto a las posibilidades de transmisión, si un individuo sano con antecedentes familiares de RP esporádica o recesiva tiene un hijo con otro individuo sin antecedentes, el riesgo de que sus hijos padezcan RP está entre 0,4 y 0,9%, el más poco probable de todos. ^(5,33)

Por otra parte, si un individuo afectado tiene a su vez múltiples parientes afectados (padres, abuelos, tíos, etc.) como ocurre en el patrón dominante, el riesgo de padecer la enfermedad sería de 24% para su hija y 30% para su hijo. ⁽³⁰⁾ Los individuos de las familias con RPAD que no padezcan la enfermedad, tampoco la transmiten, salvo en los casos de penetrancia incompleta, en los que son susceptibles de ser portadores. ⁽³⁴⁾ El grado de penetración en este patrón hereditario ha sido estimado en 0,54% y el riesgo de que los hijos de los no afectados padezcan la enfermedad, es de 8,6%. ⁽²⁹⁾

En la forma familiar RPLX, el riesgo de que la hija de una portadora sea a su vez portadora es de 36%. Los hijos varones de un varón afectado ni padecen ni transmiten la enfermedad. Las hijas, en cambio, no la padecen al ser portadoras y sus hijos varones pueden ser enfermos con una probabilidad de 50%. ⁽²⁹⁾

La base genética de la RP es muy heterogénea. Desde que el primer gen que fue detectado en 1990, 192 loci para enfermedades retinales ha sido mapeados y 144 genes identificados en RetNet. ⁽³²⁾ Las mutaciones halladas al menos en 60 genes, de ellos 18, se han asociado a la RPAD y a su vez el *screening* de esos 18 genes ha llevado a la detección de mutaciones entre 50%–60% de las familias con esta herencia, así los defectos genéticos en muchos pacientes no se han identificado. ⁽³⁴⁾ Según el criterio de muchos autores hasta mediados del siglo pasado se conocía muy poco de la existencia de las mutaciones. En este siglo XXI, se ha avanzado en ese conocimiento por el perfeccionamiento de diversos procedimientos diagnósticos: bioquímicos, cito genéticos y moleculares, para el estudio de las enfermedades

genéticas. ^(27,33) En general, hay 180 genes y más de 1 000 mutaciones diferentes identificadas y el defecto genético de sus distrofias retinales puede ser identificado con aquellos diferentes test, en dependencia del diagnóstico inicial, ⁽³⁵⁾ entre el 55%-80% de los casos en países más desarrollados, Los problemas visuales determinados genéticamente provocan en la especie humana una capacidad diferente para su vida cotidiana y la mejor manera de atenderlos es proporcionar la supervivencia del tejido dañado y potenciar la capacidad visual resultante, porque hasta la actualidad no son curables. Para la RP existe el criterio de que su origen genético es el que determina su fisiopatología, evolución y desenlace, aunque para otros autores su desarrollo es multifactorial. ^(15,16, 26) El análisis de genes o regiones genómicas (*locus*) en las que se sabe que existe un gen para la RP, ha permitido la identificación en familias afectadas con todos los tipos de herencia. ^(35,36) Determinado gen puede sufrir dos mutaciones diferentes y provocar dos cuadros clínicos o dos fenotipos diferentes, lo cual está bien explicado en el artículo de Neveling y otros ⁽³³⁾ que plantean que la heterogeneidad genética da lugar a fenotipos diferentes o heterogeneidad clínica vista interfamiliar e intrafamiliar. ⁽³⁶⁾ En la Figura 1 del Anexo 1, se una combinación fotográfica de diferentes fenotipos del fondo de ojo y los genotipos correspondientes que fueron hallados en estudios realizados. Es importante que oftalmólogos, clínicos, genetistas e investigadores comprendan la relación entre mutaciones en genes específicos y manifestaciones fenotípicas. Así también la divulgación de los mecanismos fisiopatológicos que

estas mutaciones provocan, ya que en estos aspectos pueden basarse terapias futuras, como las actuales terapias génicas ⁽³⁶⁾ que ya se realizan en varios países.

Las funciones afectadas por las diferentes mutaciones ocurridas en los genes para la RP son principalmente cinco: en la fototransducción, en el metabolismo de la retina, en el desarrollo y mantenimiento de los tejidos, en la estructura celular y en el sitio de empalme. Destacadas han sido las investigaciones de Ayuso ⁽¹⁴⁾ y Aparici ⁽³⁷⁾ que concluyeron que las correlaciones entre el tipo de mutación en el gen (genotipo) y la patología asociada (fenotipo) han llevado a plantear un modelo en el que, “a mayor severidad de las mutaciones, mayor severidad de las patologías asociadas”. ⁽³⁷⁾ En el caso de la RP, la identificación de la mutación genética es cada vez más importante porque según el criterio de algunos autores puede dar información sobre el pronóstico de la enfermedad. ^(38,39) Ya en el 2013, se hallaron más de 20 genes mutados para la RP autosómica dominante, más de 40 genes para la RP autosómica recesiva y ocho para la RP ligada al cromosoma X. ⁽⁴⁰⁾ Los genes que causan el tipo de retinosis pigmentaria no sindrómica y su expresión fenotípica puede diferir significativamente y resultar en variaciones severas de la enfermedad, edad de debut, grado de progresión y hallazgos clínicos. ^(37,41) El reporte de un estudio de mutaciones realizado por Maubaret y otros ⁽⁴²⁾ y también por Audo y cols., ⁽⁴³⁾ en grandes series de pacientes indicó que la frecuencia de mutaciones para todos los genes clonados varía desde 40% a 54% en casos de RPAD, de 17% a 24% en RPAR y de 61% a 89% en la RPLX. Los genes conocidos actualmente representan al 50% de todos los casos de RP,

pues el otro 50% aún está por descubrir. ⁽³²⁾ Por esto, relacionar genes, mutaciones y hallazgos clínicos resulta muy complicado y las correlaciones genotipo-fenotipo no son totalmente conocidas. ⁽³⁴⁾ Estas esclarecerían mucho más los mecanismos por los que esas mutaciones genéticas causan RP.

El diagnóstico molecular también se dificulta precisamente por la heterogeneidad genética, ⁽⁴¹⁾ y es una solución limitada aún para aquellas sociedades en que puede ser realizado, pues la mayoría de las mutaciones no son conocidas.

La razón de la variabilidad clínica, aunque no es bien comprendida por muchos oftalmólogos está comprobada en los resultados de 35 estudios revisados por la autora. Así también se han establecido varias clasificaciones para dominar todos los elementos sobre la RP y su comportamiento. Unas toman en cuenta la edad de presentación ⁽²⁸⁾ pero las realmente interesantes son las referidas al aspecto del fondo de ojo que clasifican a la RP como incipiente, moderada o avanzada ⁽³⁰⁾ o la de Fishman que destaca principalmente el resultado del ERG (En Gutiérrez ³⁰) o la de Herrera quien divide la RP según medidas de AVMC y CV por estadios evolutivos del I al IV, ⁽²⁸⁾ útil también para dar pronósticos de la enfermedad.

Los estudios familiares que se hallaron en la revisión, se destacan por ser motivados por el análisis genético-molecular y no por el estudio clínico de la enfermedad hereditaria propiamente. El comportamiento de la enfermedad en varias generaciones de familias con alto riesgo de transmisión de la RP, ha sido motivo de estudio en muchos países para determinar la correlación genotipo-fenotipo como lo

primero y fundamental para ayudar al mejor dominio de la enfermedad o con el propósito de buscar un tratamiento médico adecuado.

1.3 Valor del estudio familiar

Para Cuba, con menor desarrollo tecnológico, pero con un sistema de salud que ofrece cobertura universal, los esfuerzos están encaminados a dar visibilidad a la RP en el seno de la comunidad médica, desde la enseñanza en el período de formación de pregrado en la asignatura Oftalmología, hasta en la especialización en las universidades y en los diferentes niveles de atención médica. El conocimiento acerca de la RP y su manejo a través de los estudios de casos y familias contribuyen a elevar la calidad de vida del paciente, generalmente son estudios descriptivos de tipo transversal, y a pesar del empleo de una avanzada tecnología tanto por la parte oftalmológica como por la parte genética, son diferentes al ejecutado por la autora. En principio, el concepto muy claro para el estudio de familias es que diferentes defectos moleculares producto de diferentes mutaciones alélicas en los genes, afectarán de forma muy diferente las funciones celulares y darán lugar a distintos fenotipos interfamiliares.

Una interesante investigación de Maubaret y cols.,⁽⁴²⁾ resultado del estudio de dos familias británicas con mutaciones en PRPF8, mostró que, en una de ellas con seis generaciones y ocho miembros, uno de ellos era aún asintomático. En la otra había tres generaciones y cuatro afectados. Todos se estudiaron en el Moorfields Eye Hospital London del Reino Unido en el año 2011. Se hizo el reporte de variabilidad intrafamiliar asociado a mutaciones en el gen PRPF8, incluida la penetrancia

incompleta en una de las familias. Antes de esta investigación había pocas descripciones detalladas de los fenotipos clínicos asociados con la mutación en los genes PRPF8 y PRPF31 y ahora se conoce que está implicada en el 15% de las familias en el Reino Unido, ⁽⁴²⁾ por lo que la mutación en PRPF8 debe ser sospechada en pacientes con RPAD con variable expresividad.

Audo y coautores, ⁽⁴³⁾ hicieron una caracterización fenotípica con ocho miembros afectados de varias generaciones que debutaron en la cuarta década de la vida con moderada ceguera nocturna y asimétrica pérdida visual, lo que consideraron inusual. Tomaron en cuenta la historia familiar, la AVMC, examen de fondo de ojo, perimetría cinética y estática, ERG difuso y multifocal además de autofluorescencia de fondo y tomografía de coherencia óptica. Estos investigadores hicieron varios diagnósticos como ceguera nocturna estacionaria congénita, retinosis pigmentaria sectorial, distrofia de bastones-conos y atrofia coriorretinal en los miembros de esa familia y la correlación genotípica-fenotípica tenía una presentación inusual para la RPAD en ellos. El dato clínicamente relevante en esta familia, es que estos resultados están fuera de serie y perfilan una variabilidad fenotípica mostrada en dependencia de la localización del aminoácido sustituido en las mutaciones del gen de la rodopsina (RHO). Reportaron una nueva mutación genética en el exon 3 del RHO, (p. Met207Lys. por sustitución p. Met207Arg) que no había sido identificada antes en ninguna población estudiada. La mutación en el gen que codifica la proteína rodopsina de los bastones (RHO; OMIM 180380) aparece en el 25% de los casos en Estados Unidos. ⁽⁴²⁾ Se han hallado más de 120 mutaciones en RHO hasta

la actualidad que fueron clasificadas en seis diferentes grupos según las consecuencias estructurales que ocasionan. En otros casos, la RP es causada por las mutaciones en genes que se expresan en varios sitios a la vez, como el pre-mRNA que procesa el factor PRPF en los genes PRPF3, PRPF8, PRPF31 y PAP-1. ^(32,33)

En Cuba, es necesaria al menos la caracterización clínica de la RP en las familias cubanas para conocer más y mejor sobre el desarrollo de esta enfermedad y para hacer más efectiva la labor de prevención de la ceguera en el curso de ella.

1.4 Estado actual del conocimiento.

El ojo humano tiene mecanismos intrínsecos de protección, y puede que, en el futuro, los científicos sean capaces de utilizar estos mecanismos para retrasar el inicio de la ceguera debida a enfermedades hereditarias. En el siglo XX, la RP era un conjunto de degeneraciones progresivas de carácter hereditario de las células receptoras y el epitelio pigmentario de la retina según Flores-Rodríguez y otros.

⁽⁴⁴⁾ En la actualidad se conoce que causa la progresiva muerte de otras capas de la retina, que generalmente es bilateral salvo escasas excepciones y habitualmente los dos ojos están afectados por igual. ⁽⁴⁴⁾

Según Peláez, desde el siglo XX los estudios de Peter Gouras, Berson, Gunkel, Heckenlively, Laties, Charles García, Jacobson, Romeo Caffé y muchos otros cuya lista sería interminable, realizaron investigaciones que han enriquecido los conocimientos sobre esta compleja enfermedad. ⁽²³⁾ Desde el siglo pasado, innumerables teorías fueron señaladas para explicar la etiología o etiopatogenia

de la RP. Las teorías que aún se mantienen vigentes son: la insuficiencia vascular, la insuficiencia fagocítica del epitelio pigmentario, las influencias endocrinas, la alteración bioquímica por deficiencia vitamínica y de microelementos, la alteración inmunitaria celular y humoral con respuestas de autoinmunidad y de hipersensibilidad retiniana. ^(23,45) En los años transcurridos del presente siglo XXI, algunas de esas teorías han sido de nuevo investigadas profundamente para comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos que se desatan a partir de la mutación genética y la influencia de factores externos.

Así se consideran como pilares de los procesos etiopatogénicos: apoptosis-necroptosis, estrés oxidativo y daño derivado de los radicales libres, isquemia e hipoxia crónica, remodelación neuronal y vascular. ^(3,4) En otras investigaciones de este siglo XXI se conoce que la degeneración de los bastones puede desencadenar mecanismos que provocan la distrofia de los conos, ⁽⁴⁵⁾ y conduce a los enfermos a la consecuencia más grave de la enfermedad: la ceguera.

Este abordaje de la RP en los países desarrollados comprende estudios científicos en tres sentidos: buscar las nuevas mutaciones genéticas que dan lugar a la enfermedad; probar las alternativas terapéuticas de las diferentes ramas de las ciencias básicas y naturales además de las médicas y prevenir la aparición de la RP en más personas del grupo familiar por medio de la aplicación de la terapia génica con el uso de diferentes técnicas para mutaciones ya reconocidas, el trasplante de células normales o el uso de células madre. ⁽⁴⁶⁾ Todo es parte del esfuerzo por minimizar el daño que la RP ocasiona y lo que es mucho mejor, tratar

de hallar la cura para la enfermedad. Una nueva mirada hacia la etiología estimula la búsqueda de estrategias asistenciales y terapéuticas más novedosas como señalan Zhang y cols. ⁽⁴⁷⁾

En fin, que en estos tiempos la RP ya es una enfermedad neurodegenerativa, acorde a los primeros síntomas de los enfermos: la masiva pérdida de los bastones lleva a la visión tunelizada asociada a la secundaria pérdida de los conos de forma tan significativa que se llega a la ceguera. ⁽⁴⁸⁾ Subsecuentemente las células del epitelio pigmentario retiniano (EPR) el cual apoya y nutre a los fotorreceptores, migran a las capas más externas de la retina donde también ellas mueren según apuntan Wert y coautores. ⁽⁴⁰⁾ Por este proceso, suceden cambios de proteínas y enzimas, y la apoptosis, proceso común en todas las formas de RP, por el cual las células que dejan de funcionar correctamente o por alteración de sus vecinas que dejan de comunicarse con ellas, se autoinmolan con la supuesta intención de que otras células ocupen su función (lo que es un proceso natural en todos los tejidos y células), en la RP tiene una intención equivocada, por lo que se desarrolla entonces como un proceso patológico y en cascada, que afecta a las células sanas y normofuncionantes también. ⁽⁴⁹⁾

Para la comunidad científica hispanoamericana, el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) junto a otras instituciones en España, por ejemplo, planifica múltiples actividades dirigidas a los profesionales de la salud y a los afectados también, ⁽⁵⁰⁾ ya que esas investigaciones marcan pauta como aporte científico y en la conducta médica, ellas representan

un nuevo concepto social y sanitario que intenta centrar e integrar su atención en los aspectos médicos, científicos y sociales de los pacientes y las familias que sufren trastornos de baja prevalencia, antes llamadas enfermedades raras. ⁽⁵¹⁾

Para estas enfermedades entre las que está la RP, se dedica un día en el mundo el 28 o 29 de febrero, en que se exhiben los avances científico-tecnológicos alcanzados hasta ese momento. ⁽⁵¹⁾

Innumerables investigadores y autores de trabajos científicos relacionados con la RP, afirman que el grado de severidad de la progresión de la RP está anunciado por las alteraciones en cristalino, vítreo, disco óptico y mácula y por esta razón siempre ha sido interés de la comunidad médica mundial la búsqueda incesante de los mecanismos fisiopatológicos que expliquen mejor la presencia de estas alteraciones que asociadas a la RP intensifican la pérdida visual. ^(40,44 ,45)

“La medida de la agudeza visual y la actividad eléctrica de la retina comprobada con el ERG, indicarán el estado funcional en cada paciente: la primera respuesta responde a si la mayor parte o la totalidad de las células fotorreceptoras no funcionan o están muertas y el segundo examen será posible si al menos algunas células todavía están vivas. Tras ello se decidirá la terapia a aplicar.” Así se pronunció Chader en la 18ª Conferencia Retina Internacional en 2014. ⁽⁵²⁾

Para la primera situación funcional señalada se ha propuesto el trasplante de células normales o el uso de células madre o de dispositivos protésicos electrónicos (Visión Artificial) como explica Jepson ⁽⁵³⁾ o la aplicación de la optogenética, es decir, la inserción de fotointerruptores en las células remanentes

de la retina. ⁽⁵⁴⁾ Por otra parte, para la segunda situación funcional puede aplicarse la neuroprotección, los antioxidantes y la terapia génica, pues son tratamientos que prolongarán la vida de los fotorreceptores y los harán funcionar mejor durante el tiempo en que genéticamente esté determinado. ⁽⁵⁵⁾

El empleo de células madre de diferente origen ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾ como parte de la medicina regenerativa ya comenzada en humanos para su aplicación en enfermedades retinales, ha mostrado incipientes resultados en animales y se inician en humanos. En Cuba, se dan los primeros pasos con algunos enfermos de RP. ⁽⁵⁹⁾

1.5 Un programa para la nación cubana

Con el antecedente de haber realizado estudios acerca de la RP desde 1951, motivado por asuntos personales que lo sensibilizaron con esta enfermedad, el Doctor en Ciencias Médicas y Profesor Titular de Oftalmología, Orfilio Orestes Peláez Molina (Camagüey, 1923-La Habana, 2001) ⁽⁶⁰⁾ creó un programa para la nación cubana en 1989 para dar mejor atención a los enfermos y sus familias. Gran número de pacientes, desde la década del 70, se atendía regularmente en el antiguo Hospital “Covadonga Revolucionaria”, hoy actual Hospital Docente Clínico-Quirúrgico “Dr. Salvador Allende”, Cerro, La Habana, donde está ubicado el Centro de Referencia Nacional de Retinosis Pigmentaria, inaugurado en 1991 por este eminente oftalmólogo junto a su equipo multidisciplinario. Desde 1989 se inició el programa con el estímulo del Comandante en Jefe Fidel Castro Ruz, quien reconoció la tenacidad mostrada por el Profesor Peláez en la lucha contra la ceguera por esta enfermedad, con su constante preparación sobre el tema dentro

y fuera del país, en la antigua Unión Soviética y otros países, para impregnar su quehacer con los últimos procederes y tratamientos en el mundo para la RP en enfermos cubanos y de otras latitudes. ⁽⁶⁰⁾

Varios caminos difundieron el programa nacional en las 14 provincias de Cuba para la cobertura total que se consiguió años más tarde con la formación de equipos multidisciplinarios en todas las provincias. El programa comprende desde elevar el rigor y la precisión del diagnóstico de la RP en la atención primaria, realizar la pesquisa activa como método de búsqueda más competente para el estudio familiar y no solo la atención oftalmológica sino también de la repercusión psicológica y social en pacientes y familias biológicas y convivientes. A su vez, se realizaron y continúan adelante las investigaciones a pesar de las limitaciones económicas y las carencias conocidas para su desarrollo en el medio hospitalario, que requirieron del esfuerzo y la solidaridad de científicos y recursos de otros centros de salud del país desde 1989 hasta la actualidad.

Todo el trabajo desarrollado en este programa y el diseño y la aplicación de un esquema de tratamiento multiterapéutico para la RP y sus resultados hasta el año 1997, fue publicado en el libro sobre la experiencia cubana. ⁽²³⁾ Fueron los albores de lo que hoy se mantiene como un aporte para la atención a la RP en el contexto cubano y apreciado además por otros países del mundo. En lo referente al tratamiento quirúrgico cubano, con la cirugía revitalizadora, en esta se aprovechan las características del tejido graso orbitario (TGO) que por transposición autóloga pediculada se acerca al espacio supra coroideo. Como órgano endocrino, el TGO

aporta adipokinas, hormonas, proteínas plasmáticas, fosfolípidos específicos, células madres, luteína, zeaxantina, factores de crecimiento, elementos neurotróficos, lipoproteínas y otros factores de supervivencia y neurotransmisores, que pueden influir sobre la remodelación neuronal y vascular de retinas con RP; además genera angiogénesis, aumento de diámetros vasculares, ⁽³⁾ de flujo sanguíneo y oxígeno al combinarse con la electroterapia que aumenta la actividad metabólica local, la despolarización de la membrana y la fototransducción y junto a la ozonoterapia, que es antioxidante, aumenta el flujo sanguíneo y entrega más oxígeno a los tejidos necesitados al mejorar las propiedades hemorreológicas, ⁽¹⁸⁾ lo que constituye una alternativa lógica para aumentar la supervivencia celular y retardar el proceso de remodelación retiniana en enfermedades degenerativas de la retina, como señalan Pérez y cols., ⁽³⁾ y Oner y coautores. ⁽⁶¹⁾

En lo particular, el programa nacional tiene señalado dos objetivos que aún no han sido totalmente cumplimentados y son la caracterización familiar de la RP desde el punto de vista clínico-evolutivo y la deducción teórico-científica del ritmo esperado para la progresión de la enfermedad con una terapéutica cubana renovada y fortalecida. La evaluación de conjunto de la familia afectada, como unidad básica para el diagnóstico de los eventos y factores que pueden asociarse y empeorar el curso de la RP, junto a los fenómenos fisiopatológicos ya conocidos, no ha sido realizada. Este proceder permitirá después con fundamento científico, mantener las bases para una medicina personalizada necesaria para prolongar la función visual. Todas estas razones fueron la motivación para desarrollar la

presente investigación clínica por parte de la autora, junto a la atención pormenorizada al paciente con RP y su familia.

En las conclusiones de este capítulo se muestran:

- Los elementos fundamentales sobre el origen genético de la RP y los fenómenos que ocurren en su fisiopatología. Se anuncia que hay eventos y entidades que se asocian en el curso de la enfermedad, necesarios a tener en cuenta para comprender hacia dónde dirigir las estrategias terapéuticas para mejorar la calidad visual mientras haya capacidad remanente.
- Los resultados de algunos estudios genético-moleculares de corte transversal, en los que las manifestaciones clínicas de la enfermedad se tuvieron en cuenta en los miembros de las familias participantes en ese momento determinado, sin aportar criterios sobre otros fenómenos que se asocian ni sobre las tendencias en la progresión de la enfermedad.
- Que la delineación clínica de la retinosis pigmentaria en familias cubanas, requiere de una mejor estrategia para el manejo de la enfermedad en los servicios de Oftalmología.

CAPÍTULO 2.

DISEÑO METODOLÓGICO

2. DISEÑO METODOLÓGICO

En este capítulo se muestra el diseño de la investigación, el universo de pacientes y familias según los criterios aplicados para la inclusión y la muestra, las variables y su operacionalización, la recolección de datos, la descripción de las familias, la técnica empleada para el análisis estadístico y el procesamiento de los datos para evaluar el comportamiento de la RP hereditaria autosómica dominante y recesiva ligada al cromosoma X y cumplir con los objetivos específicos propuestos.

2.1 Clasificación de la investigación

La investigación tiene un diseño metodológico descriptivo, observacional, longitudinal retrospectivo que comprendió el trabajo con la base de datos del CNRP y las historias clínicas archivadas desde 1989 hasta 2010 para cumplir con el primer objetivo específico y posteriormente una etapa descriptiva, observacional y prospectiva desde el año 2011 hasta el 2015 con la participación activa de los enfermos y familias por cinco años sin abandonar el tratamiento diseñado para su enfermedad, para control y seguimiento de las variables seleccionadas para el estudio. Su basamento científico fue la historia y progresión de la enfermedad personal y en cada familia biológica al tratarse de un estudio clínico-evolutivo, para el que se aplicó el método científico: observación del problema, hipótesis y demostración de lo hipotético deductivo y el método sociológico al tener en cuenta las relaciones entre humanos representada por los pacientes y sus familias con procedencia principalmente de las provincias occidentales (La Habana, Mayabeque

y Artemisa), el municipio especial Isla de la Juventud y de otras provincias de Cuba también, para completar el estudio y la observación familiar.

El diseño de la investigación garantizó los propósitos de esta para abordar el problema científico planteado y la investigación fue facilitada por la existencia de un programa cubano de atención a las personas con RP que organizó cuidadosamente desde su inicio en 1989, el registro de todos los afectados atendidos en el CNRP y a nivel nacional.

2.2 Universo

El universo estuvo constituido por 901 pacientes con RP hereditaria o no, pertenecientes a 600 familias consanguíneas que asistieron al CNRP entre 1989-2010. Se revisaron los árboles genealógicos confeccionados entre estos años para determinar los primeros enfermos (*propositus*) recibidos en el CNRP y las personas con lazos de parentesco de cualquier grado con estos (estudio familiar).

2.3 Criterios de inclusión

-Enfermos y familias con herencia autosómica dominante (RPAD) con dos o más generaciones.

-Enfermos y familias con herencia recesiva ligada al cromosoma X (RPLX) con dos o más generaciones.

2.4 Criterios de exclusión

-Pacientes con cambios oculares añadidos al curso natural de la RP a consecuencia de traumatismos, enfermedades profesionales o tumorales.

2.5 Muestra

La selección de la muestra se realizó entre las familias con criterio de inclusión, mediante un muestreo no probabilístico, de intención, que inicialmente tuvo 177 enfermos y 41 familias con los tipos de herencias señaladas. Por razones de lejanía o poco acceso al CNRP o residencia definitiva fuera del país, se excluyeron algunas familias por lo que finalmente la muestra quedó integrada por 166 enfermos de 37 familias.

2.6 Variables

Para dar salida al primer objetivo específico se emplearon las siguientes variables para la etapa retrospectiva:

- Familia consanguínea: grupo de personas con vínculos de sangre, adopción y conyugalidad que para este estudio debe comprender dos o más generaciones con cualquier grado de parentesco.

- Tipo de herencia, según el patrón de transmisión:

1- Autosómica dominante determinado por el árbol genealógico y la recurrencia de la enfermedad.

2- Recesiva ligada al cromosoma X determinado por el árbol genealógico y la recurrencia de la enfermedad.

- Categoría genética: según posición de individuos en el árbol genealógico.

1- Enfermo *propositus*: primera persona diagnosticado/a con cuadro clínico de retinosis pigmentaria en las familias con RPAD y RPLX.

2- Personas con riesgo de RPAD: parientes del *propositus* con síntomas o signos de la enfermedad diagnosticada o aún no diagnosticada con los parentescos siguientes: abuelo (a), padre, madre, hermano (a), hijo (a), nieto (a), tío (a), sobrino (a) y primo (a). El diagnóstico positivo de RP se confirma con el resultado del electroretinograma (ERG).

3-Personas con riesgo de RPLX: madre de enfermo, hija de enfermo o hija de portadora (portadora obligada) sea sintomática o no de la RP comprobado por electroretinograma subnormal.

4-Posible portadora de RPLX: hermanas, tías, sobrinas o nietas de enfermos comprobado por fondo de ojo normal y electroretinograma normal o con escasas alteraciones en sus respuestas.

5-Persona no afectada: Hijo (a) de portadora RPLX o de enfermo con RPAD con ausencia de síntomas visuales y electroretinograma normal.

- Para evaluar características demográficas de la muestra en la etapa

prospectiva:

- Edad: como intervalos de edades exactas, según año de nacimiento en documento de identidad y años cumplidos hasta el 2015, agrupados en: 0 a 19, de 20 a 40, de 41 a 60 y más de 60 años.

- Sexo: según sexo biológico por documento de identidad: masculino y femenino. -Color de la piel: según documento de identidad: blanca, mestiza o negra.

- Para evaluar tiempo de duración de la enfermedad:

- Edad de debut de la RP según la edad en años en que aparecieron los primeros síntomas: precoz si es antes de los 10 años, juvenil si es entre 11-20 años, tardía entre 20-40 años y senil entre 40-65 años. ⁽²⁸⁾

- Edad de debut familiar según promedio de las edades del debut de los enfermos en cada familia: precoz, juvenil, tardía o muy tardía.

- Tiempo de evolución de la RP: según años naturales transcurridos postdebut o posteriores al debut de los primeros síntomas hasta el año final de la investigación clasificado en menor o igual a 20 años y más de 20 años.

- Tiempo de aparición precoz: tiempo transcurrido postdebut, menor o igual a 20 años.

- Tiempo de seguimiento de la RP: según años transcurridos desde el comienzo de la atención oftalmológica en el CNRP hasta el año final de la investigación.

-Para registrar las características clínicas de la RP por enfermos y familias:

- Tipo de retinosis pigmentaria según forma clínica por fondo de ojo (fenotipia):

1- Típica: si los pigmentos se encuentran desde la media periferia hasta el ecuador en los cuatro cuadrantes en que se divide el fondo de ojo para su exploración.

2- Atípica: si los pigmentos se encuentran en una disposición diferente: monocular, sectorial, solo en polo posterior, paravenosa o no aparecen los pigmentos.

-Tipo clínico según forma de presentación.

1- No sindrómica. La RP se presenta aislada como enfermedad principal, independiente de la disposición de los pigmentos.

2- Sindrómica: La RP se presenta junto a enfermedades sistémicas como parte de síndromes: Usher, Bardet-Biedl, Cockayne, Alstrom, Hunter, Hurler y otros.

(En: Herrera ²⁸) independiente de la disposición de los pigmentos.

-Tratamientos recibidos:

1- Multiterapéutico cubano que consiste en electroterapia, magnetoterapia, cirugía revitalizadora y ozonoterapia.

2- Cirugía de catarata con cualquier técnica.

3-Cirugía de glaucoma con cualquier técnica quirúrgica.

-Ningún tratamiento recibido.

- **Para identificar el comportamiento de la RP por familias,**

clasificación por subgrupos clínicos:

Subgrupo 1: RP con presentación y evolución típica de la enfermedad sin otras

entidades asociadas y conservación de la agudeza visual central mayor de 0,3.

(RP típica).

Subgrupo 2: RP típica o atípica con daño macular precoz.

Subgrupo 3: RP típica o atípica con aparición precoz de catarata, independiente del valor de la agudeza visual central.

Subgrupo 4: RP típica o atípica con hipertensión ocular o cualquier tipo de glaucoma asociado.

-Para evaluar las características de la función visual central:

-Agudeza visual mejor corregida (AVMC) de lejos en el mejor ojo según medida con cartilla de Snellen u optotipos similares con uso de corrección óptica: ⁽²⁸⁾

AVMC >0,6

AVMC mayor de 0,3 (0,6- 0,4)

AVMC entre 0,3-0,05 (condición de Baja Visión, BV).

AVMC <0,05 (condición de BV).

Se tomó como AVMC inicial la hallada en el mejor ojo en la etapa retrospectiva y después fue medida dos veces al año y al final del estudio.

- Criterio de estabilidad: No hay cambios en la AVMC durante cinco años.

- Tipo de ametropía, según resultado de la autorrefracción, esquiascopía, refracción dinámica o ciclopléjica bajo midriasis medicamentosa y prueba subjetiva al inicio y final del estudio:

- Miopía: trastorno de refracción esférico determinado por la posición del punto focal por delante de la retina. Puede ser: elevada si es corregida con lentes cóncavos esféricos de $>-6,00$ dioptrías; moderada si se corrige con dioptrías entre $-3,00$ y $-6,00$ dioptrías y leve si se corrige con $< -3,00$ dioptrías.

- Hipermetropía: trastorno de refracción esférico determinado por la posición del punto focal por detrás de la retina. Puede ser: elevada si es corregida con lentes convexos esféricos más potentes de $+3,00$ dioptrías; moderada si es corregida con lentes entre $+1,50$ y $+3,00$ dioptrías y leve cuando es corregida con lentes menores de $+1,50$ dioptrías.

- Astigmatismo regular: trastorno determinado por la forma corneal y la posición de dos líneas focales con respecto a la retina. Puede ser: miópico simple, miópico compuesto, hipermetrópico simple, hipermetrópico compuesto y mixto. Se tomó la refracción inicial hallada en el mejor ojo en la etapa retrospectiva, luego fue medida dos veces al año y al final del estudio.

- Evaluación de estructuras según agudeza visual central:

- Estado de la mácula y tipo de maculopatía, según aspecto en fondo de ojo y BMP en lámpara de hendidura:

1- Con reflejo foveolar normal.

2-Con reflejo tapetal.

3-Sin maculopatías

4-Con maculopatías:

a- Alteración del epitelio pigmentario retiniano.

b- Membrana epirretinal: membrana translúcida, avascular a lo largo de la membrana limitante interna sobre la fóvea, generalmente asociada a desprendimiento de vítreo posterior parcial o total.

c- Edema macular cistoide (EMC): acumulación de líquido como resultado de una alteración de la permeabilidad de los capilares perifoveales, entre la capa plexiforme externa (Henle) y la nuclear interna de la retina.

-Edad en años en que debutó el EMC en el primer ojo, sea monocular o binocular, precoz si apareció en tiempo menor o igual a 20 años postdebut de la RP o tardío: si apareció después de 20 años del debut de la RP

d- Por atrofia del epitelio pigmentario retiniano (EPR).

e- Por pigmentos en polo posterior.

f- Por agujero lamelar o total: dehiscencia de retina en zona foveal, varía desde ruptura lamelar de capas internas o externas hasta defecto de espesor total.

Se tomó como primera aparición la hallada en el primer ojo con por biomicroscopía posterior (BMP) explorada dos veces al año y al final del estudio.

- Tipo de catarata: según aspecto del cristalino en biomicroscopía anterior (BMA) y lámpara de hendidura.

1-Catarata subcapsular posterior incipiente: opacidad del cristalino ligera que ocupa la región posterior y permite ver reflejo rojo naranja pupilar.

2- Catarata subcapsular posterior moderada: opacidad del cristalino moderada que

ocupa la región posterior y permite ver reflejo rojo naranja pupilar.

3- Catarata subcapsular posterior densa: opacidad del cristalino estrellada que ocupa la región posterior y no permite ver totalmente reflejo rojo naranja pupilar.

4- Otro tipo de catarata: cortical o nuclear según sea la zona afectada.

Se tomó como primera aparición la hallada en el primer ojo por BMA repetida dos veces al año y al final del estudio en ambos ojos.

- Tiempo de aparición de la catarata: -Precoz si apareció en tiempo menor o igual a 20 años postdebut de la RP. -Tardío: si apareció después de 20 años del debut de la RP. Edad en años en que debutó con la catarata en el primer ojo.

-Estado del cristalino según aspecto por BMA en lámpara de hendidura al final del estudio:

1- Transparente: no presenta opacidades.

2- Con catarata (alguno de los tipos antes mencionados).

3- Sin cristalino: por afaquia o por pseudofaquia quirúrgica.

-Edad en años en que aparece la catarata por primera vez. Se evaluó por BMP al final del estudio en ambos ojos.

- **Evaluación de estructuras según agudeza visual periférica.**

- Estudio del aspecto del disco óptico: según BMP en lámpara de hendidura.

1-Aspecto céreo: de color amarillento, con escasa o ninguna vascularización.

2-Aspecto atrófico; de color blanquecino sin vascularización.

Se evaluó por BMP en su aparición en el primer ojo y repetida dos veces al año y al final del estudio en ambos ojos.

-Tiempo de aparición del aspecto céreo: -Precoz si apareció en tiempo menor o igual a 20 años postdebut de la RP. -Tardío: si apareció después de 20 años del debut de la RP

- Estado de la presión intraocular (PIO) según gonioscopía y tonometría:

⁽⁶²⁾ 1-Normal: Hasta 21 mm de Hg. 2-Hipertensión ocular con cualquier riesgo: Entre 22 y 24 mm de Hg. 3-Elevada: Mayor de 24 mm de Hg, para considerar glaucoma.

Se evaluó por medición cuantitativa al final del estudio en ambos ojos tres veces al año y al final del estudio.

-Criterios para el diagnóstico de hipertensión ocular:

Mayores: PIO entre 22 y 24 mm de Hg y espesor corneal central <555 μm

Menores: PIO entre 22 y 24 mm de Hg e historia familiar de glaucoma.

-Criterios para el diagnóstico de glaucoma:

-Tipo de glaucoma según clasificación del ángulo de la cámara anterior (Shaffer):

1-Glaucoma crónico de ángulo abierto (GAA). Neuropatía óptica visible o no, con PIO elevada mayor de 24 mm de Hg, como principal factor de riesgo y el ángulo camerular abierto. Evaluado por gonioscopía dos veces al año y al final del estudio.

2-Glaucoma crónico de ángulo estrecho (GAE). Neuropatía óptica visible o no, con ángulo camerular cerrado o estrecho y PIO mayor de 24 mm de Hg, como principal factor de riesgo. Evaluado por gonioscopía dos veces al año y al final del estudio.

3-Glaucoma por cierre de ángulo primario (GPAP). Presencia de ángulo camerular cerrado o estrecho con o sin bloqueo pupilar y PIO elevada mayor de 24 mm de Hg en episodios aislados o recurrentes. Evaluado por gonioscopía dos veces al año y al final del estudio.

- Tiempo de aparición de la hipertensión ocular o glaucoma: precoz según menor o igual a 20 años y tardío si más de 20 años posteriores al debut de la RP.

- Edad en años en que aparece la hipertensión ocular o el glaucoma.

Para evaluar las características de la función visual periférica:

- Campo visual (CV): según medida de la isóptera periférica en el mejor ojo con perímetro de Goldmann V4-e y método cinético elegido por convenio internacional para el estudio de las distrofias retinianas: ⁽²⁸⁾

1- CV >15° en el mejor ojo

2- CV entre 11° y 15° (condición de Baja Visión, BV).

3- CV entre 5° y 10° (condición de BV).

4- CV <5° (condición de BV).

5- Escotoma central dentro de los 20° o menos.

6- CV con zonas periféricas de campo visual residual (resto visual)

Se tomó CV inicial en la etapa retrospectiva, fue medido dos veces al año y al final del estudio con igual método.

- Criterio de estabilidad: No hay cambios en el CV durante siete años.

-Categoría de pacientes con Baja Visión (BV) según AVMC menor o igual a 0,3 y/o campo visual menor o igual a 20° en el mejor ojo según criterio de la OMS,1992.

- Clasificación de pacientes con Baja Visión según grupos funcionales para rehabilitación:

1- Por afectación de la visión central. (Grupo I)

2- Por afectación del campo visual periférico.

(Grupo II) 3- Por hemianopsias. (Grupo III)

4- Por otras causas: (Grupo IV) como catarata no operable, opacidades de córnea, etc.

- Edad en años del debut de la baja visión.

- Años postdebut en que se alcanza la baja visión:

1- Precoz si apareció en tiempo menor o igual a 20 años postdebut de la RP

2- Tardío: si apareció después de 20 años del debut de

la RP **2.7. Procedimiento para la investigación**

2.7.1. Etapa 1. Diagnóstico genealógico y clínico (retrospectiva)

A partir de la base de datos (1989-2010), se revisaron los árboles genealógicos, con la participación de los genetistas clínicos del equipo multidisciplinario del CNRP, se confirmaron los patrones de herencia y seleccionaron las familias según criterio de inclusión. Se identificaron las categorías genéticas, se precisó el parentesco hasta el cuarto grado y el número de generaciones afectadas para conformar la muestra. Se precisó la extensión familiar de la RP y se estimaron las personas con riesgo genético para los dos tipos de herencia, según las Leyes de Transmisión Hereditaria de Mendel. Se revisaron las historias clínicas del archivo del Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Dr. Salvador Allende” (HDCQSA) y se tomaron los datos sobre el examen oftalmológico contenido en la hoja de la especialidad Oftalmología (modelo 67-01 del MINSAP) como los datos primarios en la

historia individual de la enfermedad, lo que fue además el control histórico para cada paciente y la primera razón sobre el fenotipo que lo caracteriza. Otra fuente de información fue la encuesta individual confeccionada por expertos cubanos del Programa Nacional de RP desde 1989, que registraban otros datos personales y antecedentes importantes para la investigación. (Anexo 2)

2.7.2. Etapa 2. Seguimiento de los pacientes (prospectiva)

Comprendió la asistencia a una consulta confirmativa de participación en el estudio de todos los enfermos y personas con riesgo genético de las familias seleccionadas. Tras la obtención de su consentimiento informado (Anexo 3), para el seguimiento prospectivo de la muestra se realizaron entrevistas, nuevos exámenes oftalmológicos y pruebas complementarias, entre ellas el ERG con los equipos que el desarrollo tecnológico de la Oftalmología aportó durante los años de la investigación y acorde a los requisitos internacionales para el diagnóstico de la RP en las personas con riesgo. Durante los cinco años, dos veces al año fueron realizadas las pruebas necesarias para medir las variables escogidas, facilitado esto por la continuada asistencia de los enfermos al CNRP para recibir el esquema multiterapéutico cubano, ocasión además para realizar las evaluaciones correspondientes. Se contó con la participación de profesionales integrantes del equipo multidisciplinario del CNRP todo el tiempo (1989-2015) con un elevado nivel de pertenencia y pertinencia para realizar las pruebas complementarias.

La recolección de nuevos síntomas, datos clínicos y los resultados de las pruebas se registraron en un instrumento creado por la autora para ello y en

una ficha resumen familiar (Hoja de Excel). Se hizo la comparación con el control histórico de cada paciente (examen inicial) para valorar el comportamiento de las variables establecidas y se confronta la evolución de la enfermedad entre ellos también, para valorar el comportamiento familiar de la RP. Las pruebas diagnósticas realizadas se listan a continuación:

- AVMC con proyector de optotipos Snellen Optikon Teckno Optical, Italia; Zeiss 111-60-G057a de la Carl Zeiss, Jena, Alemania o CP500, NIDEK, Japón, para medir la mejor visión a seis metros y a 33 cm. Si la AVMC inicial está entre 0,3 y 0,1 se repite la exploración a tres metros de la cartilla para lejos y para la distancia de cerca entre 25 y 10 cm con las técnicas utilizadas en baja visión, lentes de caja de pruebas y cartillas de Fleinbloom y de Zeiss.

- Refracción con el refractómetro Tekno Optical de la Optikon, Italia o Reichert Carl Zeiss, Jena, Alemania, para refracción ciclopléjica y prueba postcicloplejia en un período de tres a cinco días después en los menores de 40 años y refracción dinámica para los mayores de 40 años de edad para corregir ametropías y presbicias.

- CV explorado con el campímetro Autoplog Tangente, Bauch Lomb, USA; perímetros Kugel, RDA; Goldmann Optikon, Italia, Goldmann GPK Versión 1.3.6 (2005) y Octopus 101 Versión 6,05f, Haag-Streit, Berna, Suiza con la estrategia Low vision para explorar la extensión del CV en ocho meridianos utilizando el método cinético de Goldmann con estímulo blanco de tamaño e intensidad previamente determinados (tamaño y luminancia). Se escogieron las relaciones superficie-intensidad III-3 y V-4, para la precisión de las isópteras limitantes (superior en 50°, nasal en 60°, inferior 70° y temporal de 90° a 100°). Se respetaron las normas de funcionamiento de cada perímetro, siempre con el

método cinético de Goldmann. En otros pacientes se usó el campo visual por confrontación por no ser cooperativos con estos métodos, sobre todo con los que tienen restos visuales.

- BMA para el examen de conjuntiva, córnea, cristalino y vítreo anterior en la lámpara de hendidura Opton 20 SL, RFA y de Haag-Streit, Berna, Suiza, con instilación previa de colirio midriático de tropicamida 1%. Este examen fue fundamental para la observación de la catarata y las alteraciones vítreas.

- BMP ejecutada bajo midriasis medicamentosa con colirio de tropicamida 1% y colirio anestésico después, se coloca el lente de Goldmann con colirio de metilcelulosa 1% para observar las alteraciones en las estructuras del polo posterior, las maculopatías y el nervio óptico, hasta media periferia.

- Oftalmoscopia directa con oftalmoscopio HO-110 de Carl Zeiss, RDA o Neitz, Instruments C.O., LTD, Tokyo, Japón se obtuvo una imagen directa del FO con dilatación pupilar previa con colirios midriáticos de tropicamida a 1% o de fenilefrina 10 % + tropicamida 1%. Se observaron disco óptico, mácula, vasos retinianos y resto del fondo.

-OBI con oftalmoscopio indirecto AD-10 Topcon, Japón y lente de 20 dioptrías sentado o acostado el paciente en un ambiente oscuro y con la pupila bien dilatada o con el lente aéreo de 90 dioptrías de Ocular Max Field, STD frente a la lámpara de hendidura, se realizó la mejor exploración del vítreo posterior y del polo posterior del ojo. El resultado se describe y dibuja según convenio internacional.

- PIO medida de la presión intraocular por tonometría de indentación con tonómetro de Schiöetz, Riester, Alemania con doble pesada con 5,5 y 10,0

gr y corregida según tabla de la rigidez escleral o por método de aplanación con aplanómetro de Goldmann AT 9000 en lámpara de hendidura de Haag-Streit, Berna, Suiza, tras ajuste según tabla de valores del espesor corneal central y se anota el resultado en milímetros de mercurio (mm Hg).

- Gonioscopía clínica indirecta para la clasificación del tipo de ángulo iridocorneal previa instilación de colirio anestésico y con el lente de Goldmann, Haag-Streit, Berna, Suiza de tres espejos para observar los 360° del ángulo.

- ERG, para registrar gráficamente la actividad eléctrica de la retina tras un estímulo luminoso, con el ERG de campo difuso o en el ERG estandarizado y se ajustaron los parámetros internacionalmente convenidos para obtener las respuestas correctas. Se utilizaron los equipos: Retacid, Cuba (1990-1994), EREV 2000 Primus y LACE electrónica, (1995-2008) y RETIport32, Roland Consult, (20012-2015) para demostrar la disfunción de los fotorreceptores de la retina en el diagnóstico inicial o evaluaciones evolutivas.

Se realizaron otras pruebas diagnósticas según las posibilidades tecnológicas a mano durante las etapas de la investigación. Estas fueron:

- Paquimetría con Paquímetro Pacline Optikon, Italia, para la evaluación del espesor corneal central (EEC) para el ajuste de las cifras de PIO.

- Ecografía ocular con equipo Cine Scan S, Quantel Medical S.A., Francia, con sus Modos A y B para la exploración de las estructuras endoculares

(cristalino, vítreo, retina y coroides) principalmente cuando existía opacidad de los medios transparentes.

- Adaptometría con adaptómetro de Goldmann-Weekers Haag-Streit, Berna, Suiza para la exploración de la sensibilidad luminosa en bastones y conos.

- Angiografía fluoresceínica con el angiógrafo FF-5 Topcon, Japón, para la evaluación de la dinámica circulatoria brazo-retina, retinocoroidea, el estado del epitelio pigmentario, lesiones vasculares o el acúmulo de líquido por quistes o desrendimientos, la presencia de pigmentos y su extensión así como lesiones de mácula y nervio óptico.

- Curva tonométrica de Sampaolesi original con siete tomas de la PIO (según el texto de Bowling (En Kanski ⁶²) para los pacientes con sospecha de glaucoma; la elastometría con doble pesada 10 y 15 gr con tonómetro de Maklakov; las pruebas de provocación para inducir hipertensión ocular, la tonografía exploratoria del drenaje del ojo durante cuatro minutos bajo el efecto de una presión tonométrica conocida.

- Tomografía de coherencia óptica (TCO) con Tomógrafo Stratus 3000-6094 Carl Zeiss Meditec Inc., Dublín, California, por barrido con láser de las estructuras nervio óptico, región peripapilar, mácula y capa de fibras nerviosas.

Los resultados de los chequeos periódicos de cada enfermo, fueron comparados entre ellos de cada generación del árbol genealógico (observación horizontal) y entre los afectados de varias generaciones (observación vertical), para distinguir las particularidades y las variaciones individuales en la evolución.

Para confirmar la tipicidad o no del comportamiento de la RP sirvió el tiempo de seguimiento. Para apreciar la recurrencia en la aparición de eventos clínicos se tuvo en cuenta que en más de la mitad de los enfermos de cada familia estuvieran presentes y la aparición fuera con similar edad o tiempo de cronicidad.

Se precisó, la edad biológica y el momento en el tiempo de evolución de la RP en que aparecieron las entidades asociadas. Se ratificaron las peculiaridades y tendencias evolutivas intrafamiliares y se clasificaron a las familias en subgrupos clínicos, aporte de la autora en esta investigación. Se utilizaron los métodos científicos:

- Histórico del nivel teórico: que permitió fundamentar la sistematización y organización que se utilizaron para el análisis de la información.

- Hipotético-deductivo: partiendo del conocimiento obtenido en la etapa retrospectiva y que es el control histórico de la enfermedad para cada paciente y familia, permitió diagnosticar la situación existente dentro del proceso que puede facilitar la baja visión o la ceguera para cada familia.

- Empírico: utilizado para la observación participativa sobre el objeto de estudio de forma directa, inmediata, que permitió la caracterización de la enfermedad y de las entidades y eventos asociados que. pueden facilitar la baja visión o la ceguera e hicieron posible la congregación en subgrupos clínicos, según criterio de la autora por la experiencia obtenida en la práctica clínica en los años de trabajo y por las revisiones bibliográficas realizadas.

2.8 Recolección de la información.

Se contó con la cooperación del Departamento de Archivo y Estadísticas del HDCQSA para la revisión de las historias clínicas de los años 1989-2010. La

recolección de datos asentada en encuesta (Anexo 2), instrumento creado por la autora aplicado en evaluaciones periódicas (Anexo 4) y en la ficha resumen familiar en Hoja de Microsoft Excel 2010, facilitaron la contabilización de todas las variables, con la información exhaustiva de las evaluaciones periódicas para más tarde realizar el análisis de familias. El rigor para el seguimiento, registro y evaluación fue factible por la metódica asistencia de los pacientes al CNRP. Durante los primeros años se utilizaron métodos manuales para la recolección de la información y después de 1995, se realizaron cambios en la organización y validación de la información lo que mejoró la calidad del registro hasta 2015. Con la información obtenida se confeccionó una base de datos en *Microsoft Access*, la cual se procesó sobre *Windows XP*.

2.9 Procesamiento de la información y análisis estadístico

Los datos fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS versión 21. Se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas (media y desviación estándar). Las variables cuantitativas fueron comparadas al utilizar la prueba *t-Student* para grupos independientes asumiendo desigualdad de varianza, el modelo lineal general para muestras repetidas en el tiempo y se empleó la prueba Ji-cuadrado con la corrección de Yates, la de Mann-Whitney, grados de libertad, prueba Z para la comparación de medias procedentes de diferentes grupos y se consideró un nivel de significación y grado de probabilidad $<0,05$ y se construyeron tablas de frecuencias y porcentos para mostrar resultados.

2.10 Consideraciones éticas

La investigación estuvo justificada desde el punto de vista ético y se realizó según lo establecido en la Declaración de Helsinki⁽⁶³⁾ y previsto en la Ley Núm.41 de Salud Pública del Sistema Nacional de Salud cubano.⁽⁶⁴⁾ Su desarrollo contó con la revisión y aprobación del Comité de Ética de las Investigaciones de la Salud del Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Dr. Salvador Allende”. Esta enfermedad se inserta dentro del programa ramal de enfermedades crónicas no transmisibles y la investigación responde a necesidades identificadas en la atención a pacientes con RP. Para la etapa prospectiva de la investigación se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes para participar en la realización de exploraciones oftalmológicas y pruebas diagnósticas complementarias necesarias para la evaluación de la enfermedad. Los elementos contenidos en esta investigación y sus resultados podrán considerarse como referencia confiable por los servicios que se dediquen a la atención a pacientes con RP y para la preparación de futuros profesionales. Se garantizó la confidencialidad de la información que fue solo utilizada para fines científicos y docentes.

Limitaciones de la investigación.

- La dificultad para el seguimiento de la competencia de la visión de colores que no pudo ser monitoreado siempre por la falta de los test adecuados para ello la mayor parte del tiempo de la investigación.
- El examen exhaustivo del vítreo, que solo fue realizado en algunos enfermos y no en todos los enfermos como se había planteado en el diseño metodológico inicial.

- La aplicación del tratamiento multiterapéutico cubano para todos los pacientes del estudio, no incluyó todos los elementos que la conforman en los últimos cinco años por dificultades técnicas con el equipamiento de electroestimulación y magnetoterapia en el CNRP. Se recibió ozonoterapia como tratamiento fundamental en esa última etapa.

En el presente capítulo, se explicó el diseño de la investigación, el procedimiento para la selección de las familias, los métodos utilizados para evaluar los parámetros y operacionalizar las variables tanto en la etapa retrospectiva como en la prospectiva. Se expusieron las técnicas para la recolección de la información, el procesamiento de los datos y el análisis estadístico realizado para demostrar objetivamente los resultados encontrados. Se señalan las limitaciones de la investigación.

CAPÍTULO 3.
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este capítulo se muestran los resultados obtenidos, tras la exploración de las variables y el extendido análisis de las 37 familias seleccionadas, para identificar el comportamiento clínico de la RP desde la etapa retrospectiva (1989-2010) y con el seguimiento en la etapa prospectiva (2011-2015). Se delinearon los fenotipos y las tendencias a la recurrencia de entidades y sucesos en el desarrollo de la enfermedad con un enfoque familiar. Se exponen los resultados y la discusión en acápites separados. En la discusión se expresa la interpretación de los resultados, la clasificación en subgrupos clínicos junto a los fenotipos conocidos y se proponen acciones para el manejo de la enfermedad en los diferentes subgrupos.

3.1 Resultados

La confirmación de los grados de parentesco y las categorías genéticas halladas en la pesquisa activa de RP entre 1989 y 2010 (Tabla 1), llevaron al diagnóstico de dos enfermos en la familia 1 en su etapa pre-sintomática por los resultados del fondo de ojo lo que fue importante. Quedó pendiente realizarles el ERG diagnóstico, por sus cortas edades donde la cooperación no es adecuada para este examen. Ambos se encontraban dentro de grupo de personas con factores de riesgo para la RPAD en su familia tras estudiar el árbol genealógico. En Anexo 5 (Figuras 2 y 3) se muestran los árboles genealógicos de dos familias representativas de las herencias estudiadas. En los árboles genealógicos de las 37 familias se identificaron 267 personas que ya estaban diagnosticadas, no todos recibían atención médica ni formaron parte de la investigación por diferentes motivos: fallecimiento, residencia fuera del territorio nacional y no localización. El menor número de familias, 12

(32,4%) correspondió a la RPLX. Al aplicar la prueba Ji-Cuadrado entre el número de enfermos y cada tipo de herencia, no se hubo significación lo que señala que para los dos tipos de herencia el porcentaje de personas que se enferman es similar. Los *propositus* fueron 25 para RPAD y 12 para RPLX y según los grados de parentesco se estudiaron: abuela, abuelo, padre, madre, hermano (a), hijo (a), tío (a), sobrino (a), primo (a) y nieto (a). Se realizaron 214 electroretinogramas a igual número de personas entre 1989-2015. El resultado del pesquisaje entre las personas con primer grado de parentesco y sus categorías genéticas se resume en la Tabla 2. El estudio de 39 mujeres portadoras obligadas y otras posibles portadoras de RPLX y sus 10 hijos y de 30 miembros en las familias con RPAD y más con otros parentescos con el *propositus* fue muy provechoso, pues se detectaron otras enfermedades oculares importantes fuera de la RP.

Las edades de los 166 enfermos, se consideraron al inicio y al final del estudio para tener en cuenta las etapas de la vida en debutó y se desarrolló la RP en ellos. En la Tabla 3 se exhiben las edades al final. De 128 (77,1 %) con RPAD la media es de 50,5 años con desviación estándar (D.E.) 18,2 años y en 38 (22,9 %) con RPLX es de 50,7 años (D.E. 16 años). Al aplicar la prueba Z para la comparación de medias procedentes de dos grupos diferentes, no se registró diferencia significativa. Al inicio del estudio prospectivo en 2011, cuatro enfermos con RPAD eran menores de 10 años y aún se mantienen tres en este primer grupo etario. Para la RPLX, se observa que las edades actuales están por encima de 20 años. Al final, en el 2015, 24 pacientes tienen más de 65 años y cinco entre 70 y 90 años. En cuanto a la distribución por sexo, 66 mujeres (39,7%) y 62 hombres (37,3 %) pertenecen a la RPAD y la razón de

masculinidad es 0,9. Para la RPLX, había 38 hombres por ser exclusiva de varones. La distribución de los 166 pacientes según el color de la piel fue la siguiente: 113 blancos (68,0 %), 41 mestizos (24,8 %) y 12 negros (7,2 %) en las 37 familias.

La edad de comienzo de los primeros síntomas (debut), se categorizó con los intervalos propuestos, importante dato para esta investigación, lo que aparece en la Tabla 4. Fue apreciado en las familias el debut según el promedio de edad en años de sus integrantes, la edad mínima y máxima y el intervalo de confianza para la media al 95 %. El debut juvenil sobresalió para los enfermos y familias con RPAD (45,3 %) y el precoz para las familias con RPLX (52,7 %). Se estimaron intervalos de confianza para el porcentaje poblacional de los pacientes con RPAD y su debut juvenil y se afirma con 95 % de certeza que dicho porcentaje se mueve entre los límites 32,2 y 58,4. Para los pacientes con RPLX, el porcentaje del debut precoz se desliza entre los límites 36,5 y 68,9, afirmación con 95 % de certeza también. Grandes diferencias en la edad de debut entre sus miembros solo fueron observadas en tres familias. Para cada enfermo una vez conocida la edad de debut se precisó que el tiempo de evolución de la RP, estuvo entre cinco y 83 años con un promedio de 39,2 años (D.E. 17 años) en los 166 pacientes. En 31 enfermos (18,7 %) ese tiempo de evolución de la RP fue menor o igual a 20 años y en 135 (81,3 %) de más de 20 años. El tiempo de seguimiento desde el arribo al CNRP por primera vez, fue tan corto como cinco años y tan largo como 52 años, con un promedio de 20,8 años (D.E. 8,3 años) y más precisamente este tiempo de seguimiento fue entre cinco y 20 años en 71 enfermos (42,7 %) y entre 21 y 52 años en 95 pacientes (57,3 %).

Los resultados de la observación clínica de la RP en el contexto cubano, por el método clínico y otras pruebas complementarias durante el estudio, arroja una distribución de pacientes y familias según el fenotipo y la herencia que se asientan en la Tabla 5. La comparación entre las formas clínicas fue estadísticamente significativa y destacó la forma típica como la presentación más frecuente. Las formas atípicas de la RP como la inversa, la sectorial y apigmentos fueron minoritarias en esta muestra, solo presentes en dos familias con RPAD las seis y la 10 con 11 enfermos y en tres familias con RPLX, la 31, 35 y 37 con 15 pacientes. No existieron personas ni familias con RP monocular ni RP sindrómica.

En cuanto a los tratamientos recibidos, se halló que 75 pacientes (45,1 %) de los 166 enfermos recibieron el esquema multiterapéutico cubano completo durante los años 1989-2015, con inclusión de cirugía revitalizadora en uno o más cuadrantes de ambos ojos en algunos. En 28 pacientes (16,8 %) no se realizó esta cirugía por considerarse que esos enfermos no cumplían los requisitos establecidos por expertos para su aplicación, aunque sí recibieron otras terapias como electroestimulación, ozono por ciclos y la vitamina oral entre ciclos de ozonoterapia. En los últimos cinco años, 160 enfermos se han mantenido con ozonoterapia por insuflación rectal 15-20 sesiones dos veces al año, en dosis creciente de 100 a 200 ml y concentración de 20 a 35 mg/L, entre 10 y 30 años consecutivos, ya que este se recibe independiente del grado de AVMC o CV que se posea. En 63 afectados se ha realizado algún tipo de cirugía ocular, porque así se ha requerido para su beneficio. En los años que incluyó la investigación, 24 personas fueron operadas por catarata, 14 de ellos antes el año 2010, con técnicas intracapsular y extracapsular

tunelizada, con o sin implante de lente intraocular, siete pacientes operados de glaucoma (iridotomía con Yag-láser) por GPAP y 12 con trabeculectomía e iridectomía periférica por GAA y escaso control de la PIO con tratamiento medicamentoso local del cuadro básico habitualmente utilizado en diferentes años.

Por la confrontación de las manifestaciones clínicas en los enfermos de varias generaciones, desde la etapa retrospectiva y hasta el final de la etapa prospectiva, se distinguió la presentación de eventos y entidades de forma reiterada en las familias seleccionadas. Se caracterizó el comportamiento de la RP y las tendencias en las familias y la autora diseñó una clasificación clínica que se muestra en la Tabla 6, la que junto a la categorización por fenotipos expuestos en la Tabla 4, permiten una mejor identificación de las características y la trayectoria de la RP en cada familia afectada. Los tiempos de evolución y de seguimiento permitieron apreciar la aparición de sucesos y entidades que se añaden a las características fenotípicas determinadas por los genotipos, para influir y modificar la función visual. Dentro del tiempo de evolución de la RP, al considerar como de aparición precozmente lo que se inicia antes de los primeros 20 años postdebut de la RP, se hizo el ordenamiento familiar que diferencia a los subgrupos clínicos (en Capítulo 2 Diseño metodológico). Las características distinguidas y distintivas en la evolución de la RP descritas como típicas (se explicó en el Capítulo 1 Marco teórico), estaban presentes en 78 personas de seis familias con ambas herencias y fueron incluidas en el subgrupo 1: en cuatro familias con RPAD (16,2 %) las 11, 13, 15 y 17 y en dos familias con RPLX, las 29 y 36. En el subgrupo 2 se incluyeron 11 familias (29,7 %): las familias 4, 7, 8, 9, 22, 23 y

24 con RPAD y las familias 28, 30, 31 y 32 con RPLX. El subgrupo 3 incluyó igualmente 11 familias (29,7 %) que fueron las nominadas 2, 3, 5, 6, 14, 16, 21 y 25 con RPAD y las 27, 34 y 35 con RPLX. Las nueve familias que conformaron el subgrupo 4 y que personificaron 24,4 % de las 37 familias, son las 1, 10, 12, 18,19 y 20 con RPAD y 26, 33 y 37 con RPLX. Los subgrupos incluyen todas las formas fenotípicas reconocidas para la RP, sin tener en cuenta los valores de la AVMC ni del CV, pero sí la progresión sola o con entidades añadidas causantes de más afectación visual en los enfermos y por tanto más discapacidad. Las causas así identificadas fueron en orden de importancia para esa discapacidad: las maculopatías, la catarata y el glaucoma.

Para evaluar la función visual central y conocer la capacidad del órgano de la visión en este sentido, se utilizaron las medidas de la AVMC en ambas etapas de la investigación rigurosamente exploradas y registradas con un adecuado control para evitar los sesgos, ya que se trata de una prueba subjetiva con varias formas de medición, como se explicó en el Capítulo 2 y fue similarmente explorada en todos los enfermos. Para la comparación consecutiva de los valores obtenidos se utilizó el modelo lineal general de medidas repetidas durante la investigación. El dato de la AVMC al inicio y al final, se resumió por rango de valores en la Tabla 7. Se destaca que 46 pacientes, 23 con RPAD y 23 con RPLX ya tenían la AVMC menor de 0,3 al inicio del estudio, es decir baja visión moderada y severa, por diferentes eventos acaecidos en la historia de su enfermedad o por los años de evolución. Al final, 88 pacientes, habían alcanzado la baja visión en diferentes grados, 59 con RPAD y 29 con RPLX por la afectación visual central. Hubo un desplazamiento importante del

número de pacientes desde el primer rango ($>0,6$) al tercero ($0,3-0,05$) y cuarto ($<0,05$) en la RPAD y desde todos los rangos al cuarto ($<0,05$) en la RPLX. La evaluación inicio-final comprende las sucesivas mediciones en un promedio de 20,8 años de seguimiento (D.E. 8,3 años) de los enfermos y contó con la comprobación de la autora y otros observadores en la etapa prospectiva de la investigación. El comportamiento de la AVMC al inicio y al final del estudio muestra que 42 personas más disminuyeron la AVMC de forma importante. (Anexo 6, Figura 4 y Anexo 7, Figura 5)

En la Tabla 8, la AVMC por rangos fue contrastada con el tiempo de evolución transcurrido (promedio de 39,2 años D.E.17 años) para ambas herencias y fue significativa esta relación. Hay 54 pacientes con AVMC $< 0,05$ (32,7%) que al final solo presentan restos visuales.

Para la AVMC se contó con la hábil detección de las ametropías en las refracciones para conocer las ametropías más frecuentes de interés para la investigación y su registro al final del estudio se exhibe en la Tabla 9. Los astigmatismos miópico e hipermetrópico compuestos y la miopía elevada, fueron los defectos refractivos corregidos más comunes y no siempre fueron simétricas entre ambos ojos y variaron entre inicio y final del estudio por la ejecución de cirugías refractiva y de catarata principalmente.

Lo que ocurre en las estructuras que intervienen directamente para mantener la calidad de la agudeza visual central, es que se deben preservar hasta la etapa avanzada de la RP, lo que fue muy bien explorado en el seguimiento de años de enfermos y familias y registrado en retinofotos. (Anexo 8, Figura 8 y Figura 9)

La primera estructura protagonista de sucesos y entidades que causan ese déficit visual central es la mácula. Las maculopatías ocuparon un lugar destacado en algunas familias porque marcaron la pérdida visual uní o bilateral y no siempre en etapas avanzadas de la RP. El estado de la mácula al inicio y al final del estudio por enfermos se resume en las Tablas 10 y 11. Al inicio, las maculopatías con diferentes formas de presentación ya se observaban en el fondo de ojo de 55 personas con RPAD, que llegaron a ser 98 al final de la investigación. Estas maculopatías aparecieron antes de los 20 años postdebut de la RP en pacientes de siete familias con RPAD, incluidos en el subgrupo 2. (Anexo 9, Figura 10) (Anexo 10, Figura 11 y Figura 12). En la Tabla 11, se apunta que al inicio del estudio 24 de 38 personas con RPLX ya presentaban daño macular de algún tipo y grado y que al final del estudio había 11 pacientes más. Estas maculopatías se iniciaron precozmente en cuatro familias con RPLX.

Dentro de las maculopatías es de interés de la autora destacar el edema macular cistoide (EMC), entidad muy peculiar que es causa de fluctuación de la AVMC que una vez diagnosticado, puede ser tratado y quizás resulte la recuperación visual para unos y la afectación definitiva para otros. De los 166 enfermos, 46 presentaron EMC (27,7 %) con fecha de aparición no diferente entre ellos con relación al tiempo postdebut de la RP, señalando homocronicidad dentro de la familia a la que pertenecen. Al final del estudio, 33 enfermos evolucionaron hacia la cronicidad del EMC o al daño permanente (agujeros o permanencia de los quistes) comprobado por tomografía de coherencia óptica (TCO) y como consecuencia a la disminución drástica y permanente de la AVMC. Estos enfermos están incluidos entre los que

aparecen en la Tabla 7. En 15 afectados, el EMC fue diagnosticado y tratado convenientemente con lo señalado por autores internacionales para el manejo de esta entidad y se diseña un protocolo de trabajo específico para no dejar secuelas importantes para la AVMC por el equipo del CNRP. En 23 de ellos, el EMC fue precoz porque apareció a los 18,9 años postdebut (D.E. 2, 1), lo que fue significativo ($p=0.01$) y en 10 apareció tardíamente, después de los 20 años del debut de la RP. La Tabla 12 expone la edad promedio en años en que apareció el EMC en los 46 afectados, estuvo menos presente en la RPLX. En la familia nueve, cuatro enfermos con RPAD presentaron EMC bilateral antes de los 20 años del debut de la RP y en edades entre 35-45 años, que evolucionaron hacia diferentes maculopatías, con afectación importante de la visión central. En tres de ellos, el EMC fue tardíamente detectado y su consecuencia fue el deterioro visual hasta llegar a la condición de baja visión a pesar del tratamiento protocolizado realizado. En el otro enfermo, el proceso monocular regresó y alcanzó 0,6 de AVMC. En los otros casos, diagnosticados tardíamente el EMC evolucionó hacia la atrofia y la pigmentación macular, fatales consecuencias para la visión.

La segunda estructura evaluada durante los años de seguimiento fue el cristalino por el papel que desempeña en la calidad y nitidez de la visión. En 131 enfermos (78,9 %) aparecieron las alteraciones de la transparencia del cristalino en diferentes grados, en 43 de ellos (32,8 %) apareció la catarata con 20 años o menos del debut de la RP mientras que en 88 enfermos (67,2 %) la catarata se inició en más de 20 años postdebut, con una progresión muy lenta. El porcentaje de enfermos con catarata es significativo con relación al total. Al relacionar el tiempo de evolución de la RP y el de la aparición de la

catarata, existe una asociación altamente significativa ($p < 0.05$), porque la tendencia es que, a más años de evolución de la RP, más años de probabilidad de que aparezca la catarata existen. Al tomar en cuenta la edad en años en que la catarata comenzó a desarrollarse en los 131 pacientes, se obtienen los resultados expresados en la Tabla 13. Los 40 años fue la edad promedio en que debutó la catarata en la RPAD, con un intervalo entre 37,3 a 42,7. Para la RPLX, la edad de aparición fue 33 años y el intervalo de 29,7 a 37,6 años de edad, lo que es muy significativo pues en ambas corresponden a edades tempranas. Al final del estudio 75 % de los 128 enfermos con RPAD y el 89 % de los 38 con RPLX presentaban importantes cambios en la transparencia del cristalino en curso, independiente de los valores de la AVMC y de la edad. En un grupo de ojos estaba añadida a la catarata subcapsular posterior acompañante de la RP, la adquirida senil. También se distinguió el estado del cristalino o de la catarata por su extensión y densidad, además para apreciar las posibles futuras cirugías de catarata a ejecutar. La distribución de pacientes y el estado del cristalino se expone en la Tabla 14. De los 131 enfermos, 107 (81,6 %) tienen catarata en curso; 35 (21,1%) aún conservan el cristalino transparente y 24 ya recibieron tratamiento quirúrgico por la dificultad visual que esta catarata les ocasionaba. De ellos, 10 operados en la etapa prospectiva, más en los últimos cinco años y hubo mejoría de la AVMC que estaba entre 0,4 y 0,05 preoperatoria y pasó en el postoperatorio a estar entre 0,2 y 0,8 con la corrección definitiva a los tres meses de operado. La técnica extracapsular túnel autosellante e implante de lente intraocular fue empleada sin complicaciones trans ni posoperatorias.

Otra estructura estudiada fue el disco óptico, por ser parte de la vía óptica e intervenir en la función visual central y periférica. Esta observación se acompañó de la medición de la presión intraocular (PIO) y de la extensión del campo visual. El aspecto céreo del disco óptico en la fundoscopia y en la BMP, se advirtió tras haber transcurrido 23,7 años posteriores al debut para la RPAD (D. E. 11,1 años) y en más de 19,9 años (D.E. 13,1 años) para la RPLX. Al final del estudio, el aspecto céreo y atrófico del disco estaba en 77,1 % de los enfermos, la mayoría de ellos con RPLX lo que se relacionó con los CV. Un resultado no esperado fue la relación copa-disco mayor de 0,4 en cuatro pacientes sin antecedentes familiares de glaucoma, luego se constató glaucoma o HTO en ellos. Por la medición de la PIO y la presencia de escasos síntomas y casi ningún otro signo se diagnosticó HTO en 12 personas (7,2 %) y glaucoma en 37 (22,3 %). El resto, 117 personas (70,5 %) mantenían cifras normales de PIO.

Es decir que a 49 enfermos entre los 166 de la muestra (29,5 %) se les diagnosticó HTO o glaucoma y pertenecen a 10 familias con HTO o glaucoma que se incluyeron en el subgrupo 4. Solo en seis familias había antecedentes familiares, sin embargo, al profundizar el registro de datos sobre el tiempo de aparición del glaucoma, de los 49 enfermos, 18 ya presentaban síntomas de HTO o de glaucoma antes de los 20 años postdebut de la RP a los que no dieron importancia o creyeron que eran debidos al padecimiento de RP y en 31 aparecieron después de 20 años, más precisamente en etapa bien avanzada de la RP. Al aplicar la prueba *t-Student* para muestras relacionadas, no se registró significación entre el tiempo de evolución de la RP y el tiempo de aparición del glaucoma. En los 49 enfermos se clasificó el tipo de ángulo

iridocorneal por la gonioscopía clínica a 360°: 23 personas (47,0 %) tenían ángulo abierto y 20 (40,8 %) ángulo estrecho, acorde a la clasificación con el sistema de Shaffer. En 6 enfermos (12,2 %) en que hubo episodios de HTO por cierre de ángulo primario previos se observó ángulo cerrado por sectores y goniosinequias y fueron tributarios de iridotomía. La asociación de RP y glaucoma, es otro motivo que explica la drástica caída de la AVMC y del CV en uno o ambos ojos antes de los cinco años (período de estabilidad para esta investigación). Algunos enfermos, no siempre fueron atendidos prontamente, por ejemplo, en tres miembros de la familia 1 con RPAD a la larga hubo pérdida total de la visión por irreversible cierre e HTO.

La edad promedio en años de los enfermos cuando debutaron con HTO o glaucoma se observa en la Tabla 15 y se comparó con lo determinado por la OMS para el GAA en la población mundial. Para la RPAD la edad promedio del debut del glaucoma fue 46,9 años y para la RPLX, aunque con menos número de enfermos con glaucoma (26,3 %) este apareció en un intervalo de edades entre 28,3 a 47,5 años, más prematuro que para la RPAD, sin embargo, la diferencia entre el porcentaje en los dos tipos de herencia no es significativa. El GAA, para la RPAD, se presentó en las familias 10, 18 y 19 y para la RPLX en las 33 y 37. En la familia 1 con 25 enfermos con RPAD, fue detectado el glaucoma desde la etapa retrospectiva y cuatro habían sido operados por GAAP. Actualmente en esa familia hay 12 miembros entre 30 y 40 años, un niño con seis años y una niña con siete años incluidos a los que hay que hacer seguimiento precoz. Las familias 12 y 26 también presentan GAE y en la familia 33 con conocida asociación de RPLX y GAA, hay

miembros con edades actuales entre 28 y 33 años, lo que alerta hacia la neuroprotección y control de la PIO en ellos en todas las visitas al oftalmólogo. La evaluación funcional de la retina, se concretó en las mediciones de la extensión del CV realizadas y comparadas con el modelo lineal general de medidas repetidas durante el seguimiento en ambas etapas de la investigación. Los datos iniciales y finales se hallan en la Tabla 16. (Anexo 11, Figura 13). Se observó que había pacientes con pérdidas importantes en la extensión del CV con relación al tiempo de evolución de la RP, sucedidos antes de los siete años establecidos como parámetro de estabilidad entre los CV para esta investigación. El CV que puede quedar como único en el área periférica, fuera del área central de 30° en algunos enfermos, sobre todo con herencia RPLX, se registró al inicio y al final del estudio. Se incluyó como “restos visuales” los CV que no pudieron ser medidos con el perímetro y que fueron detectados por la exploración por confrontación. El desplazamiento de los valores del CV desde los primeros rangos ($> 15^\circ$ y entre 11° - 15°) hacia los otros rangos (entre 5° - 10° o $<5^\circ$) es notable con diferencia significativa para la RPAD. La declinación de los valores del CV en la RPAD y en la RPLX al final del estudio y su relación entre el tiempo de evolución de la RP y los grados de CV para ambas herencias aparece en la Tabla 17 y se halla una relación estadísticamente muy significativa que fue directamente proporcional a los años conviviendo con la enfermedad, dato aportado por el seguimiento entre cinco y 52 años y con 26 años de investigación incluidos. Se destacan 64,6 % enfermos con una reducción del campo visual central por debajo de 10° en el CV cinético medidor de la pérdida de la visión periférica en estos enfermos consecuencia de la distrofia de los bastones esperada en el curso

de la RP típica. Se valoraron los cambios entre períodos de evaluación y la estabilidad se consideró cuando no había cambios en siete años aproximadamente.

Con relación a alcanzar la categoría de Baja Visión, la evaluación de la AVMC y el CV en los 166 enfermos desde 1989 hasta 2015, arroja que 113 pacientes con un tiempo promedio de 20,8 años postdebut la alcanzaron por uno u otro parámetro. afectado o por ambos. En 28 enfermos se alcanzó antes de los 20 años postdebut de

En 85 enfermos se alcanzó BV entre 35 y 45 años postdebut de la RP. Ya en la etapa retrospectiva, (1989-2010) 64 personas por la extensión de su CV estaban ubicados en el Grupo funcional II de la BV por daño de la visión periférica, lo que fue más pronunciado para la RPLX, ocasionado por el daño propio de la RP o quizás por la asociación de RP con glaucoma o HTO, afectando su movilidad. En el Grupo funcional I de la BV por daño de la visión central están ubicados los enfermos con maculopatías y con RP inversa y en el Grupo funcional II los que tienen CV por debajo de 20°, otros están de forma combinada entre los Grupos I+II y en el Grupo IV hay siete pacientes con cataratas no operables por causas locales o generales que no hacen conveniente realizarles el tratamiento quirúrgico. En la Tabla 18 se muestra la edad promedio en años del debut de la BV en pacientes con RPAD y RPLX. Se alcanzó la BV en edades anteriores a los 50 años en ambas herencias con un promedio de edad más precoz para los enfermos con RPLX en un intervalo entre 27,4 a 35 años, lo cual fue significativo si se afirma que en la muestra hay 24 pacientes con más de 60 años de edad y cinco entre 70 y 90 años,

como muestra de población cubana envejecida. No hubo pacientes en el Grupo funcional III de BV.

3.2 Discusión

La observación y descripción de la progresión de la RP hereditaria con enfoque familiar permitió la identificación del comportamiento de la enfermedad en cada grupo parental. Dado que el reto para los oftalmólogos comienza desde el momento del diagnóstico, para la confirmación de que todos los posibles enfermos estaban correctamente diagnosticados, se continuó el pesquisaje entre las personas con riesgo por la categoría genética que ocupaban en el árbol genealógico. Fue decisivo el resultado del ERG,⁽⁶⁵⁾ para la evaluación que definió parámetros normales y confiables pues como afirman Barrientos y cols.,⁽⁶⁶⁾ este es el primer nivel de expresión de las mutaciones y muestra diferente grado de afectación en cualquiera de los tipos hereditarios de RP de acuerdo con el modo de herencia. En este estudio la RP hereditaria se comportó para estos dos tipos de herencia acorde a los conceptos mendelianos: para la RPLX las mujeres portadoras transmiten al 50% de sus hijos varones que expresarán la enfermedad y al 50% de sus hijas que serán portadoras y para la RPAD que un individuo afectado tiene un riesgo del 50% de transmitir la enfermedad independientemente del sexo (masculino y femenino por igual) y en cada embarazo.^(29,34) La expresión de los caracteres heredados se exhibe progresivamente según pasan los años vividos, apunte de importancia crucial dado que las características y la progresión de la RP, se comportó con veraz homotipicidad en la mayoría de los individuos emparentados para dar un sello distintivo a cada familia. (Anexo 5, Figuras 2 y 3)

A pesar de que en dos familias con RPAD, la seis y 11, se observó el salto generacional a través de un no afectado, acontecimiento explicado por Marcheco al señalar que este fenómeno se conoce como “penetrancia reducida o incompleta”,⁽³⁴⁾ es posible porque solo una proporción de personas con el genotipo de alto riesgo son afectadas. En cuanto a la variabilidad intrafamiliar, porque diferentes expresiones del fenotipo clínico se hallan, esto depende de si el gen alcanza su máxima expresión fenotípica o no dentro del grupo emparentado.⁽³⁴⁾

Considerar un expediente familiar con las características y peculiaridades de la enfermedad de cada familia seleccionada, el monitoreo de lo que sucedió en una generación y contrastarlo con lo que aconteció en varias generaciones (ascendientes y descendientes), faculta a la autora para afirmar que algunas características, eventos clínicos y la suma de otras entidades se repitieron en varios miembros de la familia biológica de forma similar, a pesar de la heterogeneidad clínica o fenotípica que se señala para las distrofias retinocoroideas, explicado esto porque más de un fenotipo se puede originar por mutaciones alélicas en un mismo locus.^(8, 14,34) como afirman autores antes mencionados.

La edad de los enfermos, el sexo y en menor grado los colores de la piel son variables a considerar en investigaciones con seres humanos, no tienen influencia directa sobre la aparición de la RP. Lo importante con relación a la edad de los pacientes es porque la RP no impacta de la misma manera en todas las edades ni en todas las etapas de la vida, dada la diversidad de expresión de las mutaciones genéticas causantes y el diferente tiempo de evolución de la RP independiente de la edad biológica en el momento que el

enfermo sea examinado. Este inconveniente ocasiona que los oftalmólogos estén en desventaja ante la enfermedad y para el reto que constituye evitar que esta cause diferentes grados de discapacidad visual a cualquier edad para la vida cotidiana. Esto toma mayor dimensión y concurre seriamente cuando los pacientes están en edades productivas, ahora extendidas en años en Cuba. Al final de este estudio, en el grupo de las edades más productivas se congregó el mayor número de pacientes y en segundo lugar en el de 60 años y más. Es de destacar que mientras más envejecida esté la población cubana, más enfermos estarán incluidos en esas edades, lo que da oportunidad a mayor morbilidad de otras enfermedades sistémicas y oculares, como señalan oftalmólogos cubanos como Río y coautores ⁽⁶⁷⁾ a pesar de que constituye una política del estado cubano la implementación de acciones multidisciplinarias, transdisciplinarias, educativas e intersectoriales para el aumento de la calidad de vida, como reto a los desafíos del envejecimiento del siglo XXI y para la protección del adulto mayor, prioridad del país. ⁽⁶⁸⁾ Se halló escaso número de enfermos menores de 20 años, lo que tiene como explicación la vigencia de una planificación familiar orientada, fruto del asesoramiento genético y del sentimiento de maternidad y paternidad responsable inducido con respeto a los aspectos éticos por los genetistas comunitarios en Cuba, al explicar a la pareja el carácter hereditario de la RP.

⁽⁷⁾ Para la RPLX, exclusiva en varones, las edades actuales están por encima de los 20 años por iguales motivos.

La RPAD está presente en personas de ambos sexos en la muestra con igual proporción y así se comporta en otros sitios del mundo entre hombres y mujeres ^(2,8) por la bien definida transmisión de los caracteres mendelianos.

⁽²⁹⁾ El color de la piel blanca fue predominante, es escaso el número de negros y mestizos en la muestra y en general, así se reporta también en países de varios continentes en los que sus poblaciones se presentan con cierto mestizaje. ⁽³¹⁾ Considera la autora que la forma de obtener los registros o la confiabilidad con que esta dolencia es diagnosticada e informada en diferentes sitios del mundo puede influir en esta estimación. Se halló poca literatura procedente de los continentes asiático ⁽⁶⁹⁾ y africano para conocer la verdadera presencia de la RP en sus poblaciones.

El período asintomático de la enfermedad solo conocido por la referencia que hace de esto cada enfermo o sus parientes, es un dato estimable para las consideraciones individuales y familiares del debut. Para la RPLX este debut fue infantil y juvenil, antes de los 20 años de edad, etapa que se marca como la más frecuente para el despuntar de lo determinado genéticamente según la literatura revisada. ⁽⁷⁰⁾

Los síntomas iniciales o la típica mala visión nocturna, la intolerancia a los cambios de iluminación ambiental o fotofobia, tropezar con objetos y personas, ⁽⁴⁵⁾ son los motivos de consulta que a veces no son debidamente apreciados por el médico general básico, por lo que se debe insistir en la evaluación especializada de las personas aquejadas así, para el diagnóstico precoz de la RP, más si se tiene presente que es una enfermedad hereditaria y familiar que debuta a cualquier edad, que crea discapacidad y que los enfermos deben estar dispensarizados. ⁽¹²⁾

La edad de debut de la RP y la edad al final del estudio en los enfermos, confirmó la cronicidad de la RP, que se acompaña de una historia natural muy extensa a la que pueden adicionarse sucesos y entidades en etapas de la vida

decisivas para su desarrollo personal o para el desempeño social, lo que hace imperativa una atención integral, psicológica y social además de oftalmológica y con el apoyo de la familia.

En las últimas décadas, se ha señalado por Gutiérrez ⁽³⁰⁾ sobre una RP de inicio muy tardío o senil que se presenta entre los 40 y 65 años de edad y para la cual Kousal y otros indican que es severa en mujeres con mutación en el gen RPGR pues la reducción del campo visual puede ser más temprana e incapacitante que la ceguera nocturna. ⁽⁷¹⁾ En los casos en que el debut fue tardío o senil estos mostraron en el fondo de ojo atrofia coriorretiniana senil junto a la RP por lo que para ellos el diagnóstico de RP se basó en el ERG y se descartaron otras causas de ceguera nocturna tardía como la hipovitaminosis A o las hepatopatías, los medicamentos retinotóxicos como la cloroquina, hidroxiclороquina y clorpromacina como señala Gregory-Evans y cols., ⁽⁴⁵⁾ que dan lugar a una pseudorretinosis pigmentaria. El comienzo más adelantado o más tardío se tuvo en cuenta para reconocer si había homocronicidad familiar para la aparición de los síntomas y signos de la enfermedad. Son pocos los estudios publicados en los que hay miembros de una misma familia con grandes diferencias en la edad de debut entre ellos, es un dato bastante constante. Por otra parte, en la severidad de la enfermedad si puede haber variación, aunque por el estudio genético-molecular porten la misma mutación. La autora solo percibió algunas diferencias en la edad de debut, en tres familias, lo que no impidió hacer la caracterización familiar de la RP.

El tiempo de evolución significó un buen número de años de vida de las personas atemorizadas porque la enfermedad los puede llevar a la ceguera y

fue importante este dato para conocer el momento en que aparecen las entidades que se asocian en el desarrollo de la RP. El tiempo de seguimiento, facilitó la evaluación de los enfermos en los años transcurridos y el monitoreo de los principales sucesos, forma de presentación y progresión en cada individuo y familia. Dado que los eventos clínicos en la RP en realidad no siempre aparecen de forma organizada cronológicamente o de forma lineal y ascendente como se reseña en la mayoría de la literatura médica publicada, el seguimiento determinó lo que apareció al inicio o al final de la enfermedad o en una etapa intermedia o moderada según un tipo de clasificación de la RP señalada por Gutiérrez.⁽³⁰⁾ Se ha señalado por algunos autores una división de la enfermedad en etapas incipiente, moderada, avanzada o severa ⁽²⁷⁾ que ofrece una categórica clasificación que en la práctica es difícil de aplicar en muchos pacientes, ya que hay detalles clínicos que se imbrican en una y otra etapa en el desarrollo de la RP. La evidencia observada en los afectados de cada familia, fue aprovechada para delinear mejor las manifestaciones clínicas que acompañan a los fenotipos con la clasificación por subgrupos clínicos para fortalecer la práctica clínica y proponer acciones para el manejo de la enfermedad en cada subgrupo.

La presentación típica distintiva por la migración de los pigmentos dispersos o agrupados en respuesta al fenómeno de remodelación en la RP ⁽⁴⁾ fue lo predominante en los fondos de ojos estudiados en la mayoría de la muestra, como apuntan Battu y coautores ⁽⁷²⁾ en la evolución típica según transcurren los años es la conservación de la zona central hasta etapas avanzadas y cuando aparece la desestructuración de fotorreceptores, EPR y coroides primero fuera de la mácula y luego en esta también hay correlación entre

estructura y función. La ausencia de vasos retinales y la atrofia del disco óptico acentuado junto al incremento de los pigmentos que ocurren en la etapa más avanzada, fue observada también en muchos pacientes ya desde la etapa retrospectiva de la investigación, con más de 20 años postdebut de la RP.

Las formas atípicas existieron en número menor como sucede dentro de la población con RP señalan Gregory-Evans y cols. ⁽⁴⁵⁾ Estas no son diagnosticadas tan tempranamente, precisamente porque los detalles fundoscópicos, no son los típicos. La más frecuente fue la RP central o inversa, con daño macular desde el inicio en diferentes grados y progresión hacia una diversa función visual consecuenta con el daño. La forma atípica sectorial y la apigmentos siguieron en orden; la monocular no estuvo presente en la muestra, la que resulta el fenotipo más favorable. ⁽⁷³⁾

Con relación a los tratamientos recibidos, el esquema terapéutico cubano completo fue aplicado durante los años 1989-2010 con inclusión de cirugía revitalizadora por la mayoría de los enfermos. En esa etapa hubo pacientes que no se les realizó la cirugía mencionada por encontrarse en una etapa avanzada de la RP, pero sí la ozonoterapia por ciclos para aprovechar el estímulo que el ozono proporciona a células sobrevivientes del proceso distrófico progresivo, independiente del grado de AVMC o CV que tenga el paciente.

Por la confrontación de las manifestaciones clínicas y la descripción de la enfermedad en las familias, se conoció la evolución de la RP en los grupos familiares, tan variable como ella misma y fue coincidente con la experiencia que Peláez y cols., publicaron en 1997. ⁽²³⁾ La aparición temprana con formas severas para la evolución en algunas familias y en otras familias, un debut

tardío de los síntomas con una evolución muy lenta, pero con conservación de algún grado de visión y campo visual a pesar de haber transcurrido entre 20 y 25 años desde el debut de la RP, es la condición con mejor pronóstico visual más frecuentemente hallada en las RPAD según señalan Gregory-Evans ⁽⁴⁵⁾, Bowling y coautores. ⁽³⁹⁾

Las consecutivas mediciones de la AVMC (visión central), arrojaron variados resultados. En un grupo la comparación entre mediciones apuntó que la AVMC se mantuvo estable por períodos entre cinco y de 10 años en unas familias que aún reciben el esquema terapéutico cubano. En otras ya pasados los 20 años postdebut esta AVMC va cayendo por diferentes motivos, por lo general de forma lenta y progresiva. Esa estabilidad del parámetro AVMC, coincide con los resultados publicados por otros autores como Pérez y cols., ⁽³⁾ aunque en su investigación el tiempo de observación de los enfermos fue menor.

Para la RPLX, los resultados concuerdan con los de Sánchez, ⁽⁷⁴⁾ profesional versado en Genética clínica, que investigó a varones afectados y demostró que existen dos grupos en relación con el tipo de progresión de la RPLX: uno donde el debut de la enfermedad es precoz y el curso evolutivo es más rápido y se llega a la ceguera antes de los 30 años de edad y otro que se inicia en edad juvenil con avance más lento y ocurre la ceguera en edades más tardías. Sánchez resaltó también que dentro de la misma familia el comportamiento de los individuos respondió a un patrón evolutivo similar lo que depende en gran medida de la mutación que se está segregando en la familia, ⁽⁷⁴⁾ por encima de otros factores que puedan influir. Comander y coautores ⁽⁷⁵⁾

también dio importancia a la evolución de la función visual de portadoras de la RPLX, que pueden ser poco sintomáticas.

Es indudable para Daiger, ⁽⁷⁶⁾ Bohdan y otros, ⁽⁷⁷⁾ que el estudio genético molecular individual y familiar cobra cada vez más importancia para el acercamiento a la RP y otras distrofias retinianas. Así ocurre en países con redes de centros que se dedican a estos estudios, por ejemplo, en España ⁽⁵⁰⁾, Reino Unido, Alemania y otros porque conocer la correlación genotipo-fenotipo ^(52,78) con terapéuticas novedosas es adecuado en aquellos países. En Cuba, lo importante es conocer la herencia y la edad de debut para el diagnóstico de nuevos enfermos en cada familia basados en la homocronicidad que puede tener esa familia para el debut de la RP, pero además el seguimiento clínico es necesario para identificar eventos y entidades asociadas que pueden variar el pronóstico de la RP y marcan la homotipicidad familiar.

La información que se obtiene de la evaluación clínica de los pacientes es siempre relevante, por esta razón la contrastación clínica entre enfermos y entre generaciones con RP, antecesoras y presentes, posibilitó cumplir el objetivo general señalado: caracterizar el comportamiento clínico familiar de la RP.

Si la atención médica a la RP se realiza con un enfoque familiar basada en la inclusión sistemática y simultánea de todos los detalles clínicos que suceden desde el primer enfermo atendido hasta el último diagnosticado, con interés sobre las particularidades familiares, se pueden reconocer tendencias evolutivas de los clásicos fenotipos y además otras características clínicas muy importantes para comprender el porqué de la precoz pérdida de la función

central o de la visión periférica para llevar al enfermo a la baja visión o la ceguera. El análisis de familias consintió distinguir el comportamiento de la RP en ellas y se reunieron en cuatro subgrupos clínicos teniendo en cuenta elementos valiosos para el manejo de la enfermedad en esas familias. La ubicación de las familias en los subgrupos, fortalece el conocimiento científico sobre esta enfermedad crónica y trata de resolver en alguna medida el problema científico planteado.

En el subgrupo 1 la RP fue típica hasta el final del estudio, las personas de las seis familias incluidas desarrollaron la enfermedad con toma de la visión periférica desde un escotoma anular primero incompleto y luego completo, entre los 30-35° que al pasar los años fue extendiéndose hacia los límites en cada sector de forma bastante simétrica y hacia el centro para quedar el CV por dentro de los 15° aún útil para el paciente pero dentro de los parámetros de baja visión aunque la visión central sea mayor de 0,3 (Snellen) todo el tiempo que duró la investigación. Se interpreta que esa RP es escasamente progresiva, quizás porque las mutaciones que presentan esas familias favorecen la preservación de la función de los fotorreceptores conos. Esto implica tener una mácula lo bastante indemne por un buen número de años. Es de destacar la estabilidad de la visión central observada en las familias 29 y 36 con RPLX, herencia en la que se llega a la ceguera antes de los 40 años. ⁽⁷⁴⁾ Los miembros de estas dos familias tienen entre 20 y 40 años de edad y reciben la terapéutica cubana para la RP desde hace más de 14 años. Su AVMC está en un rango entre 0,5-1,0 y la vigilancia de la función central por los oftalmólogos será en

ellos la real acción médica para la prevención de la ceguera. Este hallazgo es contrastante con lo que señala Van Huet *et al.*,⁽³⁵⁾ que el patrón de herencia en algunos pacientes tiene un impacto bien definido sobre la progresión de la pérdida visual y tienden a condenar a la RPLX como la más severa forma de pérdida de la agudeza visual en su estudio de familias y mutaciones.⁽⁷⁴⁾ Para Maho y coautores,⁽⁷⁹⁾ la función visual central en pacientes con RP puede ser mejor evaluada mediante la sensibilidad al contraste. Estudios más actualizados consideran que la evaluación de la mácula y de la AVMC apoyada en el estudio morfológico y funcional con nuevas tecnologías del siglo XXI tales como la autofluorescencia como cita Oishi,⁽⁸⁰⁾ Hariri⁽⁸¹⁾ y coautores: aprovechar la capacidad intrínseca de la retina de hacer fluorescencia al ser estimulada con luz de longitudes de onda corta y evaluar el funcionamiento de los fotorreceptores y del epitelio pigmentario. Se considera que hay una relación directa entre el diámetro interno del anillo de hiperfluorescencia y la mejor agudeza visual y mayor sensibilidad retiniana. La microperimetría como apuntan Iftikhar y cols.,⁽⁸²⁾ dan una mirada más concreta y real del asunto. Un estudio imagenológico multimodal según Acton *et al.*, puede ser un buen predictor si tienen la visión relativamente buena.⁽⁸³⁾ Por otra parte, todas esas tecnologías para la evaluación real de la mácula y la AVMC central, son útiles cuando la pérdida de visión es de ligera a moderada en los pacientes con RP.

La AVMC central no debe afectarse en etapas tempranas o intermedias de la enfermedad, sin embargo, algunos enfermos tenían muy empeorada la visión desde la infancia o adolescencia y otros, en cambio, no notaron los primeros síntomas hasta bien avanzada su vida. Estas formas de evolución justifican

los estudios de los últimos años que buscan adelantarse al daño macular visible o a la afectación de la AVMC con el uso de tecnologías de avanzada como realizaron Menghini y cols.,⁽⁸⁴⁾ o con ensayos clínicos como el de Iannaccone y coautores.⁽⁸⁵⁾ La medición de la AVMC central y el estudio de la mácula, siempre deben ser vigiladas.

Se conocieron las ametropías más frecuentes que deben ser corregidas desde los primeros síntomas astenópicos y en los subsiguientes años. Las condiciones hereditarias transmiten también las características del globo ocular en cuanto a tamaño, forma, curvatura y la composición dióptrica del ojo lo que explica la repetición de las ametropías familiares. Pueden cambiar desde el nacimiento⁽⁸⁶⁾ y en edades importantes de la vida se manifiestan en mayor o menor medida, pero la acción fundamental es prevenir las ambliopías en niños con RP y atender las ametropías a cualquier edad. No se justifica no corregirlas en ninguna etapa de la vida de un paciente con RP y siempre que haya ganancia para su AV central con lentes de contacto o por cirugía refractiva, son opciones poco seleccionadas por desconocimiento de sus beneficios o por pensar erróneamente que puede empeorar a la RP. Los astigmatismos hipermetrópico y miópico compuestos y la miopía, fueron los defectos refractivos más comunes lo que coincide con lo hallado por Gregory-Evans y cols.⁽⁴⁵⁾ Debe aplicarse estricto cuidado sobre la miopía que acompaña a la RP, debida quizás a las mutaciones en RP2 y RPGR y observar si se acrecientan las alteraciones en vítreo, coriorretina, mácula (maculopatía miópica) y esclera (estafiloma posterior)⁽⁸⁷⁾ Recientes estudios muestran que aproximadamente un cuarto de las personas con temprana alta

miopía pueden estar cercanos a estadios iniciales de una distrofia retinal como la RP. ⁽⁸⁸⁾

La buena AVMC depende de la integridad macular, de la transparencia de los medios, del funcionamiento retinal y del nervio óptico y en este estudio se precisó en qué momento de la evolución de la RP aparecieron sucesos y entidades relacionadas con estas estructuras que marcaron el comportamiento familiar de la enfermedad, lo que no había sido realizado antes. Para el resto de los subgrupos, las determinantes fueron el momento en que se afectaron la mácula o el cristalino o se inició la hipertensión ocular o el glaucoma.

Las 11 familias con enfermos que presentan daño macular, se incluyeron en el subgrupo 2 y este daño precoz comienza con el cambio de un reflejo foveolar normal hacia un reflejo tapetal, ⁽⁴⁵⁾ y luego otros en diferentes etapas de la RP. No correspondió siempre el daño macular con un tiempo de evolución prolongado o con la edad avanzada del enfermo. Si el daño es temprano resulta muy preocupante siempre, porque es independiente del tiempo de evolución y no al final de la RP como se espera. Es más frecuente en pacientes menores de 40 años en la RPLX. El daño macular perjudica la capacidad de discriminación de colores, detalles finos y la facultad de lectura. ⁽³⁹⁾ En estos enfermos del subgrupo 2 quedaron descartados los procesos inflamatorios maculares, que como señala Rootman ⁽⁸⁹⁾ dejan secuelas, resultado que también hallaron en tres pacientes los autores García-Fernández y cols. ⁽⁹⁰⁾

En miembros de siete familias con RPAD y cuatro con RPLX, el daño macular temprano en diferentes grados por la atrofia del EPR y coroides o el

asentamiento de pigmentos en el área macular fue notable, lo cual se explica cómo habitual en la herencia RPLX la presentación adelantada del daño macular. En un estudio de Nathan *et al.*,⁽⁹¹⁾ sugirieron que el daño estructural se puede descubrir con el uso de imágenes de alta definición. El estudio de Battu y cols.,⁽⁴⁸⁾ del año 2015 constituyó un esfuerzo por establecer los marcadores que pueden ayudar a identificar el daño estructural temprano antes de la pérdida funcional.

Entre las maculopatías observadas en las familias reunidas en el subgrupo 2, fue de especial interés para la autora, el edema macular cistoide (EMC) porque se trata de una maculopatía con posibilidad de ser tratada para revertir el suceso y recuperar algo de la AVMC disminuida. Este EMC siempre independiente de una previa cirugía de catarata, se señala por algunos autores como una asociación peculiar que ocurre entre 11%–49% de los pacientes con RP según Yoon y coautores,⁽⁹²⁾ y a veces de forma recurrente o crónica en el tiempo. En cuanto al diagnóstico y manejo del EMC en esta investigación se debe destacar que los primeros casos registrados fueron diagnosticados fortuitamente por la disminución visual y el resultado de la TCO o con la angiografía fluoresceínica (AGF) cuando fue sospechado sin imagen típica en la BMP. En otros casos, el diagnóstico fue tardío, lo que indica que se debe profundizar en la exploración macular en los enfermos con RP en cualquier etapa de la enfermedad. El EMC se ha manifestado más frecuente en la RPAD. Yoon *et al.*, hallaron en una familia la mutación p.P347L en el gen de la rodopsina RHO y señalaron que por esta mutación quizás confluían la RPAD y el EMC de debut temprano.⁽⁹²⁾ Al parecer las mutaciones genéticas que determinan el genotipo-fenotipo para la RPLX no dictan el daño

macular de tipo cistoide. Entre los enfermos con RPLX otras maculopatías distróficas toman la delantera y debe diferenciarse con los microquistes de otro tipo como señala Burggraaff y cols. ⁽⁹³⁾ Testa *et al.*, en su estudio en italianos con maculopatías junto a la RP, notó que son más frecuentes que en la población general. ⁽⁹⁴⁾

Aunque su origen no está bien aclarado, la causa del EMC en la RP se atribuye a varias teorías que dan basamento a los tratamientos aplicados en el mundo durante todos estos años: anticuerpos antirretina como la antienolasa y la antianhidrasa carbónica; proceso inflamatorio de bajo grado que dispararía la cascada enzimática del ácido araquidónico con liberación de mediadores de la inflamación y con la ruptura subsiguiente de las barreras hematorretinianas y con evidente disminución de su capacidad de bombeo normal, como sucede en la RP acorde a lo revisado por Beltrán y col. ⁽⁹⁵⁾ Criterios más actualizados apuntan Strong y cols., ⁽⁹⁶⁾ que existe un sistema renina-angiotensina-aldosterona independiente a nivel ocular, con una mayor sobreexpresión en los tejidos retinianos y uveales, la vasculatura ocular, el humor acuoso y el control de la presión intraocular, así como en procesos vasoproliferativos e inflamatorios, induciendo un aumento de la permeabilidad vascular. La aldosterona se une a los receptores de tipo mineralocorticoide, presentes en varios tipos celulares pertenecientes a la neuroretina y a las células gliales de Müller. información hallada muy interesante por la autora.

En la revisión de 35 artículos acerca de este tema se destaca que el EMC es una entidad muy discutida y muchos autores coinciden en que tiene que ser monitoreada con la TCO contrastada con la AVMC. Variados tratamientos se han utilizado para el manejo del EMC junto a la RP, que no difieren de otros

tipos de EMC entre los que se encuentran: inhibidores de la anhidrasa carbónica, ^(97,98) antiinflamatorios esteroideos, anti-VEGF ^(99,100) y cirugía vítreo-retiniana. ⁽¹⁰¹⁾ La explicación de por qué unos tratamientos son efectivos en algunas ocasiones y en otras no, pudiera estar en el mecanismo específico para cada paciente y la heterogeneidad genética de la RP.

Una medida preventiva respecto al EMC, consiste en vigilar los cambios en la interfase vítreo-retiniana por la tracción tangencial del vítreo en la TCO como apuntan Takezawa y coautores ⁽¹⁰¹⁾ y la frecuente formación de membranas epirretinales según Kaliki, ⁽¹⁰²⁾ alteraciones que reafirman la multifactorialidad sugerida para el EMC, con los que coincide la autora. Para la detección prematura del daño macular, la perimetría estática automatizada con el programa Mácula 10° en el Octopus 101 y la microperimetría con Macula 20° 10dB, junto a la AGF fueron muy útiles.

Otra causa de fluctuaciones en la AVMC o de su disminución importante o definitiva fue la catarata, que también apareció con evidente homocronicidad en el desarrollo familiar de la RP en ambos patrones de herencia y preocupante cuando sucede de forma temprana, antes de los 20 años en la evolución de la RP. Es posible que en su evolución lenta se acentúen factores locales y generales que favorecen su presencia y lleven a la pronta madurez de esta. En las familias con catarata temprana que se distinguieron en el subgrupo 3 se halló enfermos operados antes de los 35 años de edad. Otro grupo de personas presentaron catarata en la etapa moderada y esta avanza poco, queda como una simple opacidad con poca repercusión visual y se mantiene así durante muchos años, porque el trastorno bioquímico local se hace crónico por el proceso distrófico de base. La prevalencia de la catarata

en la RP, aún en el rango de edad entre 20 y 39 años, se estima en 52% en las formas autosómicas dominantes y en 72% para las formas ligadas al sexo, según Fishman y cols. ⁽¹⁰³⁾ lo que no se comportó exactamente así en esta investigación en que estaban más afectados los enfermos con RPAD. Heckenlively ⁽¹⁰⁴⁾ señala que la catarata subcapsular posterior se desarrolla entre 35% a 51% de los pacientes adultos con RP y que es debido a la susceptibilidad de las zonas polares del cristalino con elevado metabolismo, al daño por mecanismos bioquímicos y por las sustancias producidas a consecuencia de la degeneración retiniana que viajan a través del vítreo hacia la cápsula posterior. Los radicales libres están incluidos en este proceso criterio que es apoyado por Martínez *et al.* ⁽¹⁰⁵⁾ sobre la presencia de sustancias y agentes cataratogénicos que predominan en la porción anterior del ojo en pacientes con RP y que el menor nivel de protección antioxidante del humor acuoso sugiere una mayor intensidad del estrés oxidativo en el cristalino y un nivel elevado de H₂O₂ en los pacientes con RP. Este argumento pudiera justificar la aparición prematura de la catarata antes de los 20 años del debut de la RP cuando el nivel de antioxidantes en el humor acuoso no es el necesario. Otro criterio es que la disfunción de las defensas antioxidantes, pueden atacar moléculas fundamentales que desencadenan la neurodegeneración. ⁽¹⁰⁵⁾ Ambas teorías son probables ya que tienen puntos en común con la fisiopatología de la RP y pueden explicar la permanencia de la catarata por mucho tiempo en los pacientes con disminución de la AVMC directamente proporcional a su desarrollo lento y progresivo. Según criterio de la autora, la ozonoterapia recibida periódicamente puede influir y propiciar el efecto antioxidante sobre esta estructura y estabilizar la catarata. La catarata

aparece en enfermos de ambas herencias y sexos y si es antes de los 20 años produce mayor disconformidad visual por el deslumbramiento o fotofobia por su ubicación subcapsular posterior. En una investigación realizada por Alemán en el CNRP en 1994, 44% de los enfermos estudiados, todos menores de 50 años y con todos los tipos de herencia de RP, tenían opacidades de cristalino. Señaló que la segunda localización de la catarata fue la subcapsular anterior y que la catarata aparece porque están dadas las condiciones para ello en la fisiopatología de la RP. ⁽¹⁰⁶⁾

Contrastamos los resultados de ese estudio sobre RP y catarata con el de esta autora concluido 21 años después y no difieren mucho. La catarata en la RP aparece en personas más jóvenes. Si se compara la edad en que los pacientes con RP tienen catarata con los estudios realizados en la población mundial, en los que la causa más frecuente de la catarata es la senilidad, aun en países con diferentes niveles de desarrollo económico, es evidente que la catarata en la RP es una entidad que se asocia por tener facilitadas las condiciones locales para ello. El resultado en La Habana, Cuba en el año 2005 de un estudio sobre catarata para conocer causa y número de afectados a nivel nacional y el alcance de los servicios quirúrgicos (RACSS, Rapid Assesment of Cataract and Surgical Services, en inglés) afirmó que la etiología senil es la primera causa de catarata en Cuba. ⁽¹⁰⁷⁾ Más tarde en Cuba, Río en el 2010 ⁽¹⁰⁸⁾ y en el 2016 ⁽⁶⁷⁾ y sus colaboradores realizaron encuestas provincial y nacional sobre ceguera para actualizar el estado de salud visual de la población cubana, en la que se halló que la catarata aún es causa de ceguera o baja visión. En los enfermos con RP de edades mayores de 60 años, la catarata se presentó con un mecanismo combinado:

subcapsular posterior más esclerosis cortical o nuclear con incremento del déficit visual por lo que se decidió el tratamiento quirúrgico. Se utilizó al inicio la técnica intracapsular, la técnica extracapsular con túnel escleral auto sellante (Blumenthal) ⁽¹⁰⁹⁾ con implante de lente intraocular y muy pocos han disfrutado de la facoemulsificación. Los resultados obtenidos a largo plazo, permiten afirmar que los pacientes se benefician de la intervención quirúrgica a pesar del tiempo de progresión de la RP, es decir, que la ganancia cualitativa en cuanto a la visión resultante es notable en la mayoría de los operados de catarata pues lo observado por el enfermo, adquiere más nitidez, brillantez y definición a pesar de la distrofia retinal de base. Noriko y cols., ⁽¹¹⁰⁾ apuntan hacia algunos factores que afectan la AV después de esta cirugía y García-Martin ⁽¹¹¹⁾ añade todas las ventajas de ganancia con relación a la TCO y otras pruebas después de la cirugía de catarata. Dos propuestas señalan la autora sobre la cirugía de catarata en los enfermos con RP y es que sean valorados sus riesgos y beneficios y seleccionar la técnica y la vía de abordaje adecuadas sobre todo si ha habido cirugías previas para evitar complicaciones. La elección de técnicas que minimicen el estrés sobre la zónula y la cápsula como señala Bayyoud y cols., ⁽¹¹²⁾ o el uso de anillo de tensión capsular como refiere Dikoff *et al.*, ⁽¹¹³⁾ y que ocasionen menos opacidad de cápsula posterior y fimosis según señalan Zarallo-Gallardo y cols. ⁽¹¹⁴⁾ y Tan Jin-Poi y autores ⁽¹¹⁵⁾ en el postoperatorio tardío es imprescindible. Muy importante también es el momento elegido para la cirugía. En el siglo pasado se esperaba a la madurez total lo que no ayudaba a lograr una exitosa cirugía y mucho menos una rehabilitación visual después. En la actualidad para beneficio de los enfermos con RP, los criterios en general para la cirugía

de catarata han variado por el desarrollo de las técnicas quirúrgicas que procuran la rápida recuperación visual, aunque se trate de una moderada opacidad del cristalino, mucho más si este se encuentra en edades próximas a la tercera edad. ⁽¹¹⁶⁾ El estado de madurez de la catarata en estos pacientes tiene otra lectura e interpretación e implica que el proceso distrófico retinocoroideo va en ascenso en su desarrollo con el progresivo incremento de las alteraciones vítreas, por lo que el monitoreo estrecho de cristalino y vítreo pueden advertirnos de la progresión de la catarata y no debe ser pasado por alto por los oftalmólogos. Para los enfermos más jóvenes con edades menores de 40 años, la AVMC cuantitativa no es el único factor que determina la necesidad de cirugía de la catarata. El deslumbramiento o la dificultad para ver objetos grandes aún con corrección óptica pueden impedir las actividades de la vida diaria para desempeñar la tarea laboral. La edad del paciente ni la extensión de su CV no contraindican la cirugía de catarata en enfermos con RP. Si se conoce que en la familia predomina la catarata precoz en la RP (subgrupo 3), se reflexiona que el mejor manejo que debe darse es la prevención de su aparición y si es posible evitar su precoz desarrollo y si llevan cirugía beneficiarse con las técnicas más modernas. ⁽¹¹⁵⁾ Los resultados visuales de esta cirugía dependerán de varios factores. ⁽¹¹⁷⁾

El estudio del disco óptico y sus cambios que van desde su aspecto por la pérdida o ausencia de los vasos nutricios ⁽¹¹⁸⁾ y el color céreo por la subatrofia o atrofia y por la aparición de drusas hasta la proliferación del tejido glial, es interesante porque se debe a que el proceso que está ocurriendo, incluye importante compromiso vascular y degenerativo. El aspecto céreo del disco óptico se observó después de los 20 años postdebut de la RP, sin existir

relación directa con la AVMC. La relación copa-disco, vista en algunos de estos enfermos mayor de 0,5 con rechazo nasal vascular y adelgazamiento del anillo neuroretinal, se investigó por si había glaucoma ya que según Peng y otros en 1990 lo halló en el 3% de los enfermos con RP, ⁽¹¹⁹⁾ luego Ko y cols., señalaron el riesgo para el GAE también ⁽¹²⁰⁾ en pacientes con RP. Sobre este controvertido aspecto se investiga y más recientemente Najjar y coautores ⁽¹²¹⁾ insisten en buscar como otro signo a favor del glaucoma en etapa temprana, una respuesta pupilar reducida a los estímulos de colores en el CV. Además, Oishi y cols, ⁽¹²²⁾ estudiaron el grosor de la capa de fibras nerviosas peripapilar con la TCO en afectados con RP, lo que proponemos que debe tenerse en cuenta en las familias del subgrupo 4 para considerar la tendencia y monitorear tratamientos cubanos protocolizados para la HTO y el glaucoma. La HTO y el glaucoma estuvieron presentes en algunos enfermos antes de los 40 años y antes de los 20 años postdebut de la RP. Por la importancia que tiene el glaucoma como causa de pérdida de la visión en la población general y segunda causa mundial de ceguera evitable ^(19,20) y también así en Cuba, ⁽⁶⁷⁾ la caracterización de la asociación de RP y glaucoma fue un acápite importante en este estudio de familias. Por la medición de la PIO y el resultado de pruebas diagnósticas y provocativas realizadas, se llegó a los diagnósticos de HTO en unos con la apreciación de criterios mayores y menores; a la sospecha de glaucoma en otros a los que se les hace aún seguimiento y al diagnóstico de certeza en terceros por los resultados de procedimientos especiales.

Aunque por concepto, el glaucoma es la neuropatía óptica lentamente progresiva y de origen multifactorial, donde la PIO se considera el principal

factor de riesgo y que cursa con un patrón característico de daño del disco óptico y de la capa de fibras neuroretiniana (CFNR) ^(122,123) y consecuentemente del campo visual, también es el final común de diferentes condiciones que pueden afectar al ojo como la elevación mantenida de la PIO por mecanismo compresivo-mecánico o por la isquemia y la cascada de eventos bioquímicos que provocan daño y muerte celular. Todos estos mecanismos están también presentes en la RP, producto del mensaje genético, del estrés oxidativo y de la apoptosis que lo acompaña ⁽¹²⁴⁻¹²⁶⁾

No dejan de ser importantes factores muy individuales que determinan la PIO: velocidad de producción del humor acuoso, el grado de resistencia a su flujo en los canales de drenaje y el nivel de la presión venosa episcleral. ⁽⁶²⁾ La neuropatía óptica glaucomatosa es un ejemplo de afectación visual en ascenso, al igual que la RP. Diagnosticar el glaucoma en personas con RP tiene el inconveniente que no se observan los cambios estandarizados fundoscópicos que típicamente se señalan por Bowling ⁽⁶²⁾ y solo es visto el proceso distrófico y glial. En algunos enfermos pueden ser útiles los detalles paramétricos de una tomografía retiniana confocal de barrido láser o la TCO en el estudio del nervio óptico y la CFNR peripapilar, el antecedente familiar o por la sintomatología y resultó más frecuente el GAA que puede presentar similares patrones de herencia que la RP y quizás también compartir mutaciones. Ya se conocen más de 15 genes para el GAA. Kersey y col. ⁽¹²⁶⁾ reseñan que el mecanismo para el GAA que dicta la disfunción y la resistencia al paso del humor acuoso por el trabéculo en el ángulo iridocorneal, lo que representa del 85% a 90% del flujo al exterior, conlleva engrosamiento de los haces trabeculares y tejido yuxtacanalicular, pérdida de células endoteliales y

material de depósito (calcio y pigmentos) que varían las condiciones de drenaje desde la cámara anterior hacia el conducto de Schlemm del humor acuoso. El comentario de la autora es que el proceso degenerativo e hipóxico de coroides y retina en la RP, ocasiona también disfunción trabecular, sin olvidar el papel que desempeña la presión de perfusión.

La profundidad disminuida de la cámara anterior que asienta en un ángulo iridocorneal anatómicamente estrecho constitucional y hereditario, facilita la presentación del GAE crónico por cierre angular intermitente o por la acción mecánica del bloqueo pupilar en un GPAP como explican Ko y coautores, ⁽¹²⁰⁾ debe ser tomada en cuenta en pacientes con RP y ojos pequeños e hipermetropes y que hasta la actualidad se considera el principal factor de riesgo para este tipo de glaucoma. Jakobiecs advierte que se ha reportado entre 2% y 12% de los pacientes con RP con GPAP. ⁽¹²⁷⁾ Badeed y cols., en una revisión de 538 historias clínicas de pacientes con RP, señalaron que hay una asociación fuerte entre RP y GAE. ⁽¹²⁸⁾ Es decir que, ante RP y glaucoma, la piedra angular del tratamiento es el control de la PIO, como insisten Triana y coautores, ⁽¹²⁹⁾ al comunicar su experiencia en el manejo del glaucoma en enfermos con RP. Otros procederes señalados por Fernández y cols. ⁽¹³⁰⁾ y por Radhakrishnan y cols., ⁽¹³¹⁾ para cada tipo de glaucoma. Para la autora es muy importante si hay antecedentes familiares o si aparece el glaucoma antes de 20 años del debut de la RP, pues la comunión de RP más glaucoma ensombrece el propósito de retardar la discapacidad visual, mucho más si no se ha hecho el diagnóstico temprano, por lo que esta situación debe ser bien monitoreada. Toda familia con sospecha de glaucoma junto a la RP, incluidas en el subgrupo 4, conlleva la periódica evaluación de la PIO, de la CFNR como

especifica Battaglia y otros en su artículo ⁽¹³²⁾ y la detección de una excavación exagerada en la TCO en los pacientes más cooperadores, todo para prever y vigilar un importante daño glaucomatoso sobreañadido. La RP no constituyó una contraindicación para el tratamiento médico combinado para controlar y estabilizar la PIO y solo fue dependiente de los grados de CV la aplicación cuidadosa del tratamiento quirúrgico.

En la familia 1 con enfermos con RPAD y GAE, la asociación fue bien monitoreada, para cuidar de la visión y prevenir una adelantada discapacidad visual. La evaluación de la afectación funcional de los fotorreceptores bastones primeramente afectados en la RP típica, si hay un glaucoma asociado, toma un valor incalculable. Una pérdida del CV en un período de tiempo más breve que lo calculado para la evolución estable de la RP en esta Investigación, se observó en algunos enfermos con los dos padecimientos.

Pastor en su valoración de la afectación del CV en la RP, considera que este es importante para definir el estado del paciente y para entender el impacto de la enfermedad sobre la función visual y sus capacidades, ⁽¹³³⁾ criterio con el que coincide la autora, mucho más si existe glaucoma.

La homocronicidad para el CV no siempre estuvo presente en individuos de la misma familia. En algunos casos, combinar ambos métodos de exploración (estático y cinético) fue útil y el cinético midió la extensión real del CV. (Figura 8, Anexo 11). En esta investigación, al ser valorado el CV en las diferentes etapas y al final, se comprobó el desplazamiento de los valores y la retención del CV central en la RP típica semejante a lo señalado por Williams: que en una de cada cuatro personas enfermas la reducción puede llegar hasta dos o tres grados, importante aporte que brindó en 1992. ⁽¹³⁴⁾ Yanatori y col., ⁽¹³⁵⁾

correlacionó la extensión del CV con perímetro de Goldman con la amplitud del ERG difuso y el tipo de herencia en un estudio con 68 personas con mutación (Pro23His y la Pro347Leu de la rodopsina). Estudios de CV interesantes y aún no superados por otros más actuales, son los publicados por Grover *et al*, en 1997, ⁽¹³⁶⁾ en el que los autores determinaron y compararon el tiempo promedio en que el área del CV remanente puede perderse y lo relacionaron con los tipos fenotípicos del CV obtenido con iluminación y estímulos V/4e y II/4e en enfermos con RP. El resultado más importante fue que la vida media del área del CV general fue de 7.3 años para las isópteras medidas con V/4e y de 6.9 años para II/4e, lo cual no es estadísticamente diferente entre ellos ($p=0.16$). Estos autores concluyeron que sus resultados pueden ser útiles para aconsejar a los pacientes con RP sobre su progresión y el CV o el rango potencial de pérdida del CV en el tiempo y para el profesional comprender la severidad de la enfermedad si la pérdida de CV es mayor. En otro artículo de Grover y cols., en 1998, ⁽¹³⁷⁾ se correlacionaron los patrones de progresión del CV con los diferentes subtipos genéticos (genotipos) de la RP en exámenes realizados en tres años y determinaron la existencia de tres patrones de progresión: en el primero, estaban los enfermos con pérdida progresiva concéntrica; en el segundo, se incluyen los cambios del CV que comienzan en sectores superiores y desarrollan un escotoma arqueado superior que se extiende desde el lado nasal o desde el temporal y un tercer patrón donde la pérdida del CV estaba caracterizada inicialmente por un escotoma anular completo o incompleto en media periferia con posterior extensión a la periferia. Estos autores concluyeron que no había variación intrafamiliar en el patrón de pérdida del

CV en los 24 pacientes de sus 11 familias con predilección por patrones definidos.

En esta investigación coincidieron los patrones de pérdida del CV con la fenotipia de RP típica o atípica que se tratase. La RP atípica sectorial mostró el daño en el sector superior del CV por afectación de la retina sectorial inferior y provocó la caída de esa isóptera en grado variable y en la RP inversa el inevitable escotoma dentro de los 20° centrales, simétrico y bilateral estuvo entre los miembros de esas familias. Sin dudas, el CV al final del estudio estaba más afectado en los enfermos con más de 20 años de evolución de la RP en correspondencia con la retina aún funcionante. La reducción de isópteras entre cinco y 10°, menos de cinco grados y con restos visuales, correspondió más tempranamente a los pacientes con RPLX, adultos jóvenes por mayor severidad de su RP, como señala Birch y coautores ⁽¹³⁸⁾ referido a un estudio en cuatro pacientes con RPLX y mutación en el gen RPGR, para determinar el declive anual en la sensibilidad del campo visual y concluyó que es mayor y más rápida la pérdida en la zona de transición, entre la retina relativamente saludable y la relativamente distrófica que en cualquiera otra parte y fue comprobado con la TCO. Azoulay y cols., hacen referencia a la afectación de la calidad de vida que trae esta reducción del CV ⁽¹³⁹⁾ porque si es de 20° o menos en el mejor ojo dictan los criterios de baja visión (BV). ⁽¹⁴⁰⁾ Para la RPLX, la BV se alcanzó antes por ser más severo el proceso en este tipo de herencia. Por otra parte, en la muestra hay personas muy envejecidas y es comprensible que, aunque se logre la estabilidad de AVMC y CV por algunos años con tratamiento, si el número de años vividos aumenta, la probabilidad de llegar a la etapa avanzada de la RP y a la BV severa será

indiscutible. El reto del quehacer profesional en estos tiempos es lograr que los pacientes se mantengan por buen número de años con BV ligera y moderada, ⁽¹⁴⁰⁾ y quizás se alcance con un buen monitoreo clínico y tecnológico ⁽¹⁴¹⁾ de la enfermedad teniendo en cuenta la clasificación de los subgrupos propuesta. El propósito del tratamiento cubano que se brinda de forma personalizada, con sistematicidad y carácter bioestimulador y cuya respuesta al mismo es muy particular y heterogénea, similar a las mutaciones genéticas y a las manifestaciones clínicas de la RP, se ha expuesto a la comunidad científica internacional para considerarlo integrador y multiterapéutico. ^(3, 17,142)

La comunidad médica mundial también se esfuerza por obtener la solución para la RP y desde finales del siglo XX se destaca en la conquista de buenos resultados.

Como en otros ámbitos médicos, el manejo de la RP en Cuba no puede estar ajena al avance de las investigaciones. Se plantea la eficacia de la estimulación eléctrica transcorneal por Bittner y col ⁽¹⁴³⁾, el efecto en la función visual de la inyección subtenoniana de injertos autólogos ricos en plaquetas por Arsian y participantes, ⁽¹⁴⁴⁾ el uso de la electroestimulación, ⁽¹⁴³⁾ la detección del daño estructural adelantado como señalan Morgan *et al.* ⁽¹⁴⁵⁾ y la obtención de imágenes mediante la TOC dinámica y contrastada y la microangiografía para la medida del flujo vascular como apuntan Rezaei y coautores, ⁽¹⁴⁶⁾ la terapia antioxidante que proponen Kiang y col., ⁽¹⁴⁷⁾ y la prevención de la apoptosis defendida por Doonan y otros ⁽¹⁴⁸⁾ se unen a la calidad de vida que buscan Siqueira *et al.*, ⁽¹⁴⁹⁾ con el uso de células madre derivadas de la médula ósea para inyección intravítrea, sustituir a las células

dañadas por células sanas y restituir la función retinal sin olvidar las investigaciones que pretenden identificar genes y moléculas implicados para ponerlos en función de la terapia génica más orientada y precisa. ⁽¹⁵⁰⁾

No es posible saber qué será lo más cercano para Cuba en este sentido, pero la necesidad de preparar mejor a los profesionales de la salud para utilizar los recursos que se poseen para la valoración de la progresión de la RP hacia la ceguera y tratar de evitarla es un reto inmenso.

En este capítulo se confirmó que el estudio familiar de la enfermedad permite alcanzar un mejor conocimiento del comportamiento clínico de la retinosis pigmentaria hereditaria dentro del grupo de emparentados. Se reconocieron los eventos y entidades que se asocian a ella y se relacionaron con el tiempo de evolución de la enfermedad, lo que no se ha realizado antes.

- Si está delineada la historia familiar y la tendencia clínica de la enfermedad, la atención sistemática a cada enfermo y simultáneamente a su familia, facilitará la prevención o el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de esas entidades asociadas como catarata y glaucoma, para minimizar sus consecuencias sobre la función visual. No puede ser diagnosticado lo que no se conoce o lo que no se piensa, por lo que es importante tener en cuenta los antecedentes del comportamiento familiar de la enfermedad.

- Se diseñó una clasificación en subgrupos, para destacar los detalles clínicos más relevantes del comportamiento de la enfermedad en las familias. Basada en ella se propusieron acciones para el manejo de la enfermedad en los diferentes subgrupos, orientadas a reducir la variabilidad en la práctica asistencial con relación a la retinosis pigmentaria y minimizar la pérdida de la visión y el grado de discapacidad.

-Es apropiado que ningún evento pase inadvertido en la atención a enfermos y familias afectadas con RP, pues para ellos la mejor práctica médica es meritoria.

CONCLUSIONES

- La sistematización de los antecedentes y las manifestaciones clínicas particulares en enfermos de varias generaciones y la confrontación de sus historias clínicas, es útil para la delineación de los fenotipos de la retinosis pigmentaria en familias con herencias autosómica dominante y recesiva ligada al cromosoma X.
- La sistematización y la confrontación de historias y manifestaciones clínicas particulares entre enfermos con retinosis pigmentaria hereditarias, demuestra que los fenotipos clínicos observados tienen más semejanzas intrafamiliares que diferencias, lo que permite la caracterización del comportamiento clínico-evolutivo en las familias estudiadas.
- La edad de debut y el tiempo de evolución de la retinosis pigmentaria, al ser relacionados con la aparición de las entidades asociadas como catarata, glaucoma y maculopatías, refleja una valiosa descripción del fenómeno y se confirma que estas asociaciones aparecen en cualquier etapa de la evolución de la enfermedad con cierta homocronicidad familiar.
- La clasificación en subgrupos clínicos según el comportamiento evolutivo de la retinosis pigmentaria y al fenotipo mostrado, aporta elementos que contribuyen a conocer mejor el desarrollo de la enfermedad en pacientes y familias y orienta para la ejecución de procedimientos más específicos en la práctica médica.

RECOMENDACIONES

- Desarrollar la caracterización familiar de la retinosis pigmentaria (manifestaciones clínicas y evolutivas) en otros grupos poblacionales de Cuba mediante el estudio familiar de todos los afectados emparentados, lo que debe preceder a futuras investigaciones, entre ellas, el estudio genético-molecular.
- Extender esta tipificación clínico-evolutiva familiar para el estudio de otras enfermedades oculares hereditarias al socializar el procedimiento de la caracterización familiar.
- Ampliar el conocimiento de los profesionales de la salud sobre la retinosis pigmentaria desde la docencia médica de pregrado y postgrado, mediante la profundización y mejor divulgación al respecto con la elaboración de folletos, plegables, etc que contribuyan a alcanzar este propósito.
- Difundir la experiencia cubana sobre el tratamiento multiterapéutico junto a la asistencia personalizada, las investigaciones y la práctica de una medicina más integradora para los enfermos con retinosis pigmentaria en otros servicios de Oftalmología cubanos. Si se propicia más salud general, el tratamiento aplicado será mejor aceptado y cada vez mejor aprovechado.
- Incorporar el programa que atiende a los enfermos y familias con retinosis pigmentaria al programa nacional para la prevención de la ceguera e incluir esta enfermedad neurodegenerativa entre las que se aspira a mejorar su atención con mejores conocimientos para ofrecer más salud visual a la población que la padece dentro y fuera del país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- World Health Organization Press Office. Who sounds the alarm: Visual Disability to double by 2020. Press Release WHO. [En Internet]. 21 Feb 2014 [Citado 3 mayo 2016]; 15. Disponible en: <http://www.who.int./publications>
- 2- Lee K, Garg S. Navigating the current landscape of clinical genetic Testing for inherited retinal dystrophies. Genet Med. April 2015; 17 (4): 125-7.
- 3- Pérez L, Román C, Herrera M, Barrientos A, Leyva AM. Efectos del tratamiento cubano para la retinosis pigmentaria sobre vasos coroideos. Rev Cubana Oftalm [En Internet]. 2015 [Citado 3 febrero 2016]; 28 (3) Disponible en: http://www.revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/333/html_173
- 4- Jones B.W., Kondo M., Terasaki H, Lin Y, McCall M, Marc R.E. Retinal Remodeling. Jpn J Ophthalmol [En Internet]. 2012 July [Citado 29 abril 2016]; 56(4): 289–306. Doi: [10.1007/s10384-012-0147-2](https://doi.org/10.1007/s10384-012-0147-2).
- 5- Daiger SP, Sullivan LS, Bowne SJ. Genes and mutations causing Retinitis pigmentosa. Clin Genet [En Internet]. 2013 Aug [Citado 21 abril 2014]; 84 (2):132-41. Disponible en: [MEDLINE | ID: mdl-23701314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23701314/)
- 6- Sundaram N. Decoding retinitis pigmentosa. Indian J. Ophthalmol [En Internet] 2013 March [Citado 21 enero 2014]; 61(3):91-94 Doi:[10.4103/0301-4738.109372](https://doi.org/10.4103/0301-4738.109372)
- 7- Tejeda Y, del Río Y, Álvarez H, Coca D, Núñez A.C. Síndrome de Hunter. Asesoramiento a parejas y familiares con riesgo. MEDISAN [En Internet] 2013 [Citado 3 febrero 2014]; 17 (8) Disponible en: <http://>

scieloprueba.sld.cu/Scielo.php? =sci_arttext&pid=S102930192012001100016&Ing=es

- 8- Qingjiong Zhang Retinitis Pigmentosa: Progress and Perspective. Asia Pac J Ophthalmol [En Internet]. 2016; [Citado 4 marzo 2018] 5: 265–271. Disponible en: <http://journals.lww.com/apjoo>
- 9- Alemañy J, Tejeiro 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.
- 10- Linares M, Ramos EA, Rodríguez S, Resello A, Izquierdo YL, Cuellar R. Retinosis pigmentaria en baja visión. Rev Cubana Oftalmol. [En Internet]. 2011 [Citado 12 mayo 2016]; 24 (2). Disponible en: http://www.revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view26/htm_28
- 11- Salud y Medicina En: Álvarez R. Medicina General Integral. 2da.Ed. Vol1. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2013. pp.329-53.
- 12- Hernández R, Beltrán RI, Vázquez B, Vargas N, Copello M, Dyce B. Dispensarization of patients and families with Retinitis Pigmentosa in The municipality of Cerro, Havana. Ch.2831 En: Recent Advances in Eye Research [En Internet]. 2014 [Citado 23 febrero 2017] Disponible en: http://www.novapublisher.com/catalog/product_info.php?products_id=52265
- 13- Peláez O. Un programa para la nación cubana. En: Retinosis Pigmentaria. Experiencia cubana. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1997. Pp.15-30.

- 14- Ayuso C, Millan JM. Retinitis pigmentosa and allied conditions today: a Paradigm of translational research. Genome Medicine [En Internet].2010 [Citado 6 octubre 2014]; 2:34. Disponible en: <http://genomedicina.com/content/2/5/34>
- 15- Aleman T, Stone EM, Hernández R, Jacobson S, Moreno N, Peláez O, Caballero M. Ophthalmology findings in a retinitis pigmentosa family with Rhodopsin gene mutation ASP-190-ASN. Invest Ophthalmol Vis Sci [En Internet] February 15, 1996 [Citado 2 noviembre 2015]; 37: S1-1154. Disponible en: <http://iovs.arvojournals.org>
- 16- Taboada Lugo N, Rangel Fleitas R, Membrides Pérez G. Estudio Heredo familiar de la Retinosis Pigmentaria en Villa Clara. Medicentro En-Mar.2004; 8(1):7-10. Disponible en: <http://www.bvs.infomed.sld.cu>
- 17- Pérez LJ. Ozonoterapia y electroestimulación en retinosis pigmentaria Rev. Cubana Oftalmol [Internet] Jun 2010 [Citado 4 enero 2013]; 23, (1), [aprox. 13 p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_serial&pid=0864-2176&lng=es&nrm=iso
- 18- Pérez LJ, Román C, Herrera M, Barrientos A, Leyva AM. Epitelio pigmentario retiniano posterior a la aplicación del tratamiento cubano para la retinosis pigmentaria. Rev Cubana Oftalmol [En Internet]. Oct-Dic 2015 [Citado 4 marzo 2016]; 28 (4) [aprox.9 pag] Disponible en: http://revoftalmología.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/337/html_181
- 19- OMS. Ceguera y discapacidad visual. Nota Descriptiva No 282. OMS: Ginebra 2014 [En Internet]. [Citado 6 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/es/>

- 20- Salud ocular universal: un plan de acción mundial para 2014-2019.
Organización Mundial de la Salud, 2013 [En Internet] [Citado 6 de abril 2017].
Disponible en: http://www.who.int./publications/list/universal_eye_health/es
- 21- Camacho ET, Wirkus S. Tracing the progression of retinitis pigmentosa via Photoreceptor interactions. J Theor Biol [En Internet]. 2013 Ene [Citado 10 Feb 2017]; 317: [aprox. 13p.]. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=230163618&iang=es&site=ehost.live>
- 22- Mc Kusick V.A. Mendelian Inheritance in Man (MIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. [En Internet Base de datos actualizada cada 3 meses] Baltimore, Maryland: Johns Hopkins University Press; 1994
- 23- Peláez O. Retinosis pigmentaria: Definición. Descripción histórica. Capítulo I. En: Retinosis Pigmentaria. Experiencia cubana. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1997. pp. 28-29.
- 24- Pérez RM. Caracterización clínico-epidemiológica de la retinosis pigmentaria en la provincia de Las Tunas (1990-1999). [Tesis Doctoral]. Facultad de Ciencias Médicas “Zoilo Marinello Vidaurreta” Las Tunas. Centro Provincial de Retinosis Pigmentaria de Las Tunas. 2002.
Disponible en: <http://www.tesis.sld.cu/index.php?p=BrowseResources&FieldId=95>
- 25- Heckenlively JR. Historical Background Retinitis Pigmentosa.
Philadelphia: Ed.M. Lippincott Company; 1988, p.1-2,479, 733-738.
- 26- Peláez O. Bases fisiopatológicas de la enfermedad. Capítulo IV. En:

Retinosis Pigmentaria. Experiencia cubana. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1997.pp 55-56.

27- Sahel J.A., Mazarova K, Audo I. Clinical Characteristics and Current Therapies for Inherited Retinal Degenerations. Cold Spring Harb Perspect Med [En Internet] 2015 Feb; 5(2): a017111

Doi: [10.1101/cshperspect.a017111](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a017111)

28- Herrera M. Clasificación. Cap. V. En: Peláez O. Retinosis Pigmentaria Experiencia cubana. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1997. pp. 61-81

29- Hernández R. Enfermedades causales por mutaciones monogénicas. Cap 11. En: Lantigua A. Introducción a la genética Médica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2011 p192-193.Disponible en:

<http://www.ecimed.sld.cu>

30- Gutiérrez S.M. Retinosis pigmentaria. Clasificación y tratamiento. [En Internet] 2013 [Citado 10 Feb 2018]; 317: [aprox. 89p.]. Disponible en: <http://retinosis.org/olo/librorp/inicio.htm>

31- Sharon D, Banin E. Non syndromic retinitis pigmentosa is highly prevalent in The Jerusalem region with a frequency of founder mutations. Mol Vis [En Internet] 2015 [Citado 12 enero 2017]; 21:783-792
Disponible en:<http://ncbi.nlm.nih.gov/labs/journals/mol-vis>

32- RetNet: Genes and Mapped Loci Causing Retinal Diseases. [En Internet]. Base de datos actualizada cada 3 meses]. September, 2014 [Citado 10 febrero 2018]; Disponible en: <http://sph.uth.edu/RetNet>

33- Neveling K, Collin RWJ, Gilissen C, van Huet RAC, Visser L, Kwint MP *et al*. Next-Generation Genetic Testing for Retinitis Pigmentosa. Hum. Mutat

[En Internet] 2012 Jun [Citado 14 febrero 2014]; 33:963-972 Disponible en: <http://www.wiley.com/humanmutation>.DOI: [10.1002/humu.22045](https://doi.org/10.1002/humu.22045)

34- Marcheco B. Delineación del fenotipo en el estudio de las enfermedades Genéticas. Cap.17 En: Lardoeyt R. Fundamentos de genética médica Poblacional. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas 2016.p 291-294 Disponible en: <http://www.ecimed.sld.cu>

35- Van Huet RAC, Estrada-Cuzcano A, Banin E, *et al.* Clinical Characteristics of rod and cone photoreceptor dystrophies in patients with Mutations in the C8orf37 gene. Invest Ophthalmol Vis Sci [En Internet] 2013 [Citado 15 dic 3016]; 54:4683-4690. Disponible en: Doi: [10.1167/iovs.12-11439](https://doi.org/10.1167/iovs.12-11439)

36- Dinculescu A, Seok-Hong Min, Wen-Tao Deng, Qihong Li, Hauswirth W.W. Gene Therapy in the Rd6 Mouse Model of Retinal Degeneration Ch.89.En: Ash JD *et al.* (eds.), Retinal Degenerative Diseases, Advances in Experimental. Disponible en: <http://karger.com/Journal/Issue/266765>

37- Aparici EP. Análisis genético y molecular de distrofias retinianas Autosómicas recesivas. [Tesis Doctoral]. Universidad de Barcelona, 2002. En: Revista Visión. Mundo Científico. 2002:20-22.

38- Berson EL. Retinitis Pigmentosa and Allied Retinal Diseases. In: Tasman W, Jaeger EA, eds. Duane's Clinical Ophthalmology. Ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2013. pp 3-24

39- Bowling B. Distrofias hereditarias del fondo de ojo.Cap.15 En: Kanski Oftalmología Clínica. Un enfoque sistemático. 8va.Edición. España: Elsevier; 2016. pp 646-651 Disponible en:<http://www.elsevier.com>

- 40- Wert KJ, Lin JH, Tsang SH. General Pathophysiology in retinal degeneration. *Dev Ophthalmol*. [En Internet] 2014 [Citado 3 marzo 2015]; 53:33–43. Disponible en: Doi: [10.1159/000357294](https://doi.org/10.1159/000357294)
- 41- Sousa Dias M, Hernan I, Pascual B, Borrás E, Mañé B, Gamundi MJ *et al*. Detection of novel mutations that cause autosomal dominant retinitis pigmentosa in candidate genes by long-range PCR amplification and next-generation sequencing. *Mol Vis* [En Internet]. 2013 March 21 [Citado 3 de marzo 2017]; 19: 654–664 PMC3611935
- 42- Audo I, Bujakowska KM, Léveillard T, Saddek Mohand-Saïd, Lancelot ME, Germain A, Antonio A *et al*. Development and application of a next-generation sequencing (NGS) approach to detect known and novel gene defects underlying retinal diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. [En Internet]. 2012, 7:8. [Citado 3 febrero 2017] Disponible en: <http://www.ojrd.com/content/7/1/8>
- 43- Maubaret C.G., Vaclavik V, Mukhopadhyay R, Waseem N.H., Churchill A, Holder G.E., Moore A.T. *et al*. Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa with Interfamilial Variability and Incomplete Penetrance in Two Families Carrying Mutations in PRPF8. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [En Internet]. 2011 [Citado 6 junio2014]; 52:9304–9309 Disponible en: <http://iovs.arvojournals.org./pdfaccess.ashx?url=/data/journals/iovs/933457/on04/22/2017>
- 44- Flores-Rodríguez P, Loma E, Gili P, Carracedo G. Retinitis pigmentosa. Revisión bibliográfica. *Gaceta Optometría y Óptica oftálmica* [En Internet]. Mayo 2013 [Citado 31 Julio 2016]; 481: 384-389. Disponible en: <http://www.cnoo.es/download.asp?file=medio/gaceta481/cientifico1.pdf>

- 45- Gregory-Evans K, Pennesi ME, Weleber RG. Retinitis Pigmentosa and Allied disorders. Ch 40 In: Ryan SJ. (Ed) Retina 5th ed. St Louis: Mosby; 2013, p.762-853. Disponible en: <http://www.expertconsult.com>
- 46- Megaw R, Mellough C, Wright A, Lako M, French-Constant C. Use of induced pluripotent stem-cell technology to understand Photoreceptor cytoskeletal dynamics in retinitis pigmentosa. 2015 [En Internet] Poster 86 Centre for Regenerative Medicine, SCRM Building, University of Edinburgh [citado marzo 2018] Disponible en: www.thelancet.com
- 47- Zhang L, Du J, Justus S, Hsu CW, Bonet-Ponce L, Wu WH, Tsai YT, *et al.* Reprogramming metabolism by targeting sirtuin 6 attenuates retinal Degeneration. J Clin Invest [En Internet]. 2016 Dec 1 [Citado 15 junio 2017]; 126(12):4659-4673. Disponible en: Doi: [10.1172/JCI86905](https://doi.org/10.1172/JCI86905).
- 48- Battu R, Khanna A, Hegde B, Berendschot TTJM, Grover S, Schouten JSAG. Correlation of structure and function of the macula in patients with retinitis pigmentosa. Eye (Lond). [En Internet]. 2015 Jul [Citado 12 mayo 2017]; 29(7): 895–901. Disponible en: Doi: [10.1038/eye.2015.61](https://doi.org/10.1038/eye.2015.61)
- 49- Pérez-Machado J, Lie-Concepción A. Apoptosis, mecanismo de acción. Rev Cienc Méd La Habana [revista en Internet]. 2012 [Citado 22 de enero de 2016]; 18(2):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/572>
- 50- Construyendo puentes entre la investigación y los pacientes. II Jornada “Investigar es Avanzar”. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), España [En Internet]. Boletín Social

Núm.1.30/03/2018 [Citado 10 enero 2018] Disponible en: <http://www.ciberer.es>

51- Enfermedades raras. Orphanet. [En Internet] Versión 4.10.2. Última actualización: 2014-09-10 [Citado 21 enero 2018] Disponible en: <http://www.orphanet.es>

52- Chader GJ. Perspectivas de la investigación y promesas de los ensayos Clínicos para el tratamiento de la RP y enfermedades afines. 18ª Conferencia Retina Internacional. París, Francia [En Internet] 2014 [Citado 13 febrero 2016] Disponible en: <http://retina.org.es>

53- Jepson LH, Hottowy JP, Weiner GA, Dabrowski W, Litke AM, Chichilnisky EJ. High-Fidelity Reproduction of Spatiotemporal Visual Signals for Retinal Prosthesis. Neuron [En Internet] Jul 2014 [Citado 10 julio 2016]; 83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3131731/>

54- Henriksen BS, Marc RE, Bernstein PS. Optogenetics for retinal disorders. J Ophthalmic Vis Res.2014; 9:374– 382.

55- Baumgartner WA, Baumgartner AM. Rationale for an experimental Treatment of retinitis pigmentosa: 140-month test of hypothesis with one patient. Medical Hypotheses. 2013; 81(4):720-8.

56- Camargo Siqueira R. Stem-cell Therapy for Retinal Diseases.Cap.7 En: Kallos MS. Embryonic Stem Cells-Differentiation and Pluripotent Alternatives. [En Internet] October 2011 [aprox.22 pag] Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/embryonic-stem-cells-differentiation-and-pluripotentalternatives/stem-cell-therapy-for-retinal-diseases>

- 57- Ovando-Roche P, Georgiadis A, Smith A.J., Pearson R.A., Ali R.R
Harnessing the Potential of Human Pluripotent Stem Cells and Gene
Editing for the Treatment of Retinal Degeneration. *Curr Stem Cell Rep*
2017; 3:112–123
- 58- Huang Y, Enzmann V, Ildstad ST. Stem cell-based therapeutic
applications in retinal degenerative diseases. *Stem Cell Re.* [En
Internet]. 2011 Jun [Citado 5 mayo 2015]; 7(2). Disponible en:
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stem+cell-
based+therapeutic+applications+in+retinal+degenerative+diseases.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stem+cell-based+therapeutic+applications+in+retinal+degenerative+diseases)
- 59- Pérez RM, Pérez R, Aveleira B, González M, Vásquez R. Células madre
adultas en la terapia de enfermedades de la retina. *Revista Electrónica
Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta.* [En Internet]. 2014 [Citado 3 agosto
2015] 39; 11 Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu>
- 60- García R. Peláez Molina Orfilio Orestes. En: *Cien figuras de la ciencia en
Cuba.* La Habana: Editorial Científico-Técnica; 2016.pp 303-306
- 61- Oner A, Gonen ZB, Sinim N, Cetin M, Ozkul Y. Subretinal adipose tissue-
Derived mesenchymal stem cell implantation in advanced stage retinitis
Pigmentosa: a phase I clinical safety study. *Stem Cell Research &
Therapy* [En Internet]. 2016 [Citado 12 febrero 2017]; 7. Disponible en:
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stem+cell-
based+therapeutic+applications+in+retinal+degenerative+diseases.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stem+cell-based+therapeutic+applications+in+retinal+degenerative+diseases)
- 62- Bowling B. Glaucoma. Cap.10. En: Kanski. *Oftalmología Clínica.* Un
enfoque sistemático. 8va.Edición. España: Elsevier. 2016. p 307-309
Disponible en: <http://www.elsevier.com>

- 63- Asociación Médica Mundial Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en Seres humanos. 64^a-Asamblea General-Fortaleza. Brasil. [En Internet] 2013. [Citado 31 marzo 2014] Disponible en: <http://twitter.com/medwma.net/s/policy/pdf>.
- 64- Reglamento de la Ley Núm.41 de la Salud Pública. Asamblea Nacional del Poder Popular de la República de Cuba. La Habana. 1983.
- 65- Whatham AR, Nguyen V, Zhu Y, Hennessy M, Kalloniatis M. The value of clinical electrophysiology in the assessment of the eye and visual system in the era of advanced imaging. Clinical and Experimental Optometry [En Internet] 2013 [Citado 21 enero 2017]; 97: 99–115. Doi: [10.1111/cxo.12085](https://doi.org/10.1111/cxo.12085)
- 66- Barrientos A, Lantigua A, Herrera M, Sistachs V, Sierra M. Fenotipo Electroretinográfico en pacientes con Retinosis Pigmentaria. Rev Cubana Genet Comunit. [En Internet] 2012; 6(1):20-25. [Citado 23 julio 2016] Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/genetica/>
- 67- Río M, Rodríguez B, Padilla CM, Barroso R. Encuesta Nacional de Ceguera y discapacidad en el adulto mayor. Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer. Organización Panamericana de la Salud La Habana 2017. Disponible en <http://www.paho.org/cub>
- 68- Oliva Martínez MM. Envejecimiento poblacional como reto al Sistema Nacional de Salud y la Sociedad. Medimay [Revista en Internet]. 2018 [Citado 30 marzo 2018]; 25(1): [aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://www.medimay/sld.cu>

- 69- You QS, Xu L, Wang YX, Liang QF, Cui TT, Yang XH *et al.* Prevalence of retinitis pigmentosa in North China: The Beijing Eye Public Health Care Project. *Acta Ophthalmol* 2013. 91: e499–e500.
- 70- Leroy B.P. Leber Congenital Amaurosis and Early-Onset Retinal Dystrophy. Cap 10. En B. Puech *et al.* (eds.), *Inherited Chorioretinal Dystrophies* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014:121-124
Disponible en: [Doi: 10.1007/978-3-540-69466-3_10](https://doi.org/10.1007/978-3-540-69466-3_10)
- 71- Churchill JD, Bowne SJ, Sullivan LS, Lewis RA, Wheaton DK, Birch DG, *et al.* Mutations in the X-linked retinitis pigmentosa genes RPGR and RP2 found in 8.5% of families with a provisional diagnosis of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Feb 19; 54(2):1411-6. Disponible en: [Doi: 10.1167/iovs.12-11541](https://doi.org/10.1167/iovs.12-11541).
- 72- Battu R, Khanna A, Hegde B, Berendschot TTJM, Grover S, Schouten JSAG. Correlation of structure and function of the macula in patients with Retinitis pigmentosa. *Eye (Lond).* 2015 Jul; 29(7): 895–901.
Disponible en: [Doi: 10.1038/eye.2015.61](https://doi.org/10.1038/eye.2015.61)
- 73- Mathieu Gauvin M, Chakor H, Koenekoop RK, Little JM, Lina J-M, Lachapelle P. Witnessing the first sign of retinitis pigmentosa onset in the allegedly normal eye of a case of unilateral RP: a 30-year follow-up. *Doc Ophthalmol.* [En Internet].2016 [Citado 4 febrero 2017]; 132:213–229
Disponible en: [Doi: 10.1007/s10633-016-9537-y](https://doi.org/10.1007/s10633-016-9537-y)
- 74- Sánchez A. Caracterización fenotípica de la retinosis pigmentaria ligada al cromosoma X en las familias habaneras. [Tesis de terminación de la especialidad en Genética Clínica.] La Habana. Centro Nacional de Genética médica. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2013.

- 75- Comander J, Weigel-DiFranco C, Sandberg MA, Berson EL. Visual Function in Carriers of X-linked Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology* [En Internet]. 2015 Sep [Citado 23 diciembre 2017]; 122(9):1899–1906. Disponible en: [Doi: 10.1016/j.ophtha.2015.05.039](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.05.039).
- 76- Daiger SP, Bowne SJ, Sullivan LS, Blanton SH, Weinstock GM, Koboldt DC *et al*. Application of next-generation sequencing to identify genes and mutations causing autosomal dominant retinitis pigmentosa (adRP). *Adv Exp Med Biol* [En Internet]. 2014 [Citado 21 febrero 2016]; 801:123-9. Disponible en: http://portal.revistas.bvs.br/adv_search_view.php?lang=pt&search=Adv Exp Med Biol &search=Adv Exp MEDLINE ID: mdl-24664689
- 77- Bohdan K, Skalicka P, Valesova L, Fletcher T, Hart-Holden N, O'Grady A *et al*. Severe retinal degeneration in women with a c.2543del mutation in ORF15 of the RPGR gene. *Molecular Vision* [En Internet]. 2014 [Citado 12 abril 2016]; 20:1307-1317 Disponible en: <http://www.molvis.org/v20/1307>
- 78- Natarajan S. Decoding retinitis pigmentosa. *Indian Journal of Ophthalmology*. [En Internet]. 2013 Mar [Citado 29 enero 2018]; 61(3): [Aprox. 10p.]. Disponible en: [Doi: 10.4103/0301-4738.109372](https://doi.org/10.4103/0301-4738.109372)
- 79- Maho O, Hajime N, Masanori H, Akio O, Atsushi O, Nagahisa Y. Contrast visual acuity in patients with retinitis pigmentosa assessed by a contrast sensitivity tester. *Indian J Ophthalmol* [En Internet]. 2012 Nov-Dec [Citado 6 mayo 2017]; 60(6): 545-549. Disponible en: [Doi: 10.4103/0301-4738.103793](https://doi.org/10.4103/0301-4738.103793)

- 80- Oishi A, Ogino K, Makiyama Y, Nakagawa S, Kurimoto M, Yoshimura N. Wide-field fundus autofluorescence imaging of retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* [Internet]. 2013 Sep [Citado 30 Ene 2017]; 120(9): [aprox. 14p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.01.050>
- 81- Hariri AH, Gui W, Datto O'Keefe GA, Ip MS, Sadda Srinivas, Gorin MB. Ultra-Widefield Fundus Autofluorescence Imaging of Patients with Retinitis Pigmentosa. *ORET_2017* [Article in Press] 314 [Citado 2 de mayo 2018] Disponible en: [Doi: https://doi.org/10.1016/j.oret.2017.10.018](https://doi.org/10.1016/j.oret.2017.10.018)
- 82- Iftikhar M, Kherani S, Kaur R, Lemus M, Nefalar A, Usmani B, Junaid N, Campochiaro PA, Schol HPNI, Shah SM. Progression of Retinitis Pigmentosa as Measured on Microperimetry: The PREP-1 Study. *ORET_2017*. [Article in Press]. 297 [Citado 2 mayo 2018] Disponible en: [Doi: https://doi.org/10.1016/j.oret.2017.09.008](https://doi.org/10.1016/j.oret.2017.09.008)
- 83- Acton J.H., Greenberg J.P., Greenstein V.C., Marsiglia M, Tabacaru M, Smith R.T, Tsang S.H. Evaluation of Multimodal Imaging in Carriers of X-Linked Retinitis Pigmentosa. *Exp Eye Res*. [En Internet]. 2013 August [Citado 3 abril 2017]; 113: 41–48. Disponible en: [Doi: 10.1016/j.exer.2013.05.003](https://doi.org/10.1016/j.exer.2013.05.003)
- 84- Menghini M, Lujan BJ, Zayit-Soudry S, Syed R, Porco TC, Bayabo K, *et al.* Correlation of Outer Nuclear Layer Thickness With Cone Density Values in Patients with Retinitis Pigmentosa and Healthy Subjects. [En Internet]. 2015 [Citado 6 abril 2017]; 56(1):372-81. [Doi:10.1167/iovs.14-15521](https://doi.org/10.1167/iovs.14-15521)
- 85 -Iannaccone A, Carboni G, Forma G, Mutolo MG, Jennings BJ. Macular Pigment Optical Density and Measures of Macular Function: Test-Retest

- Variability, Cross-Sectional Correlations, and Findings from the Zeaxanthin Pilot Study of Response to Supplementation (ZEASTRESS-Pilot). *Foods* 2016; 5(2): 123-5.
- 86- Zebardast N, Swenor BK, van Landingham SW, Massof RW, Munoz B, West SK *et al.* Comparing the Impact of Refractive and Non refractive Vision Loss on Functioning and Disability. *Ophthalmology* [Internet]. 2015 March [citado 30 enero 2017]; 122 (5): [aprox. 12p] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.03.025>
- 87- Dhoot DS HS, Yuan A, Xu D, Srivistava S, Ehlers JP. Evaluation of choroidal thickness in retinitis pigmentosa using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* [En Internet]. 2013 [Citado 11 noviembre 2016]; 97:66-9. Disponible en: <http://bjo.bmj.com>
- 88- Sun W, Huang L, Xu Y, et al. Exome sequencing on 298 probands with early-onset high myopia: approximately one-fourth show potential pathogenic mutations in RetNet genes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [En Internet]. 2015 [Citado 15 julio 2016]; 56:8365–8372.
- 89- Rootman J. Concurrence of retinitis pigmentosa and central serous retinopathy. *DJO* [En Internet]. 2011. [citado 12 Abril 2016]. Disponible en: <http://www.djo.harvard.edu/site.php?url=/physicians/cr/1468>
- 90- García-Fernández M, Castro-Navarro J, Bajo-Fuente A. Unilateral recurrent macular hole in a patient with retinitis pigmentosa: a case report. *Journal of Medical Case Reports* [En Internet]. 2013; 7: 69 [Citado 2 Junio 2017] Disponible en: <http://www.jmedicalcasereports.com/content/7/1/69>

- 91- Nathan D, Shemonski ND, South FA. Liu YZ, Adie SG, Scott Carney PS, Boppart SA. Computational high-resolution optical imaging of the living Human retina. [On line]. 2015 [Citado 4 Junio 2016] Disponible en: [Doi: 10.1038/NPHOTON.2015.102](https://doi.org/10.1038/NPHOTON.2015.102)
- 92- Yoon Jeon K, Soo Geun J, Dong-Hoon L, Joo Yong L, June-Gone K, Young Hee Y. Correlations between Spectral-Domain OCT Measurements and Visual Acuity in Cystoid Macular Edema Associated with Retinitis Pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Sci. [En Internet] 2013 [Citado 11 febrero 2017]; 54:1303–1309. Disponible en: [Doi:10.1167/iovs.12-10149](https://doi.org/10.1167/iovs.12-10149)
- 93- Burggraaff, MC, Trieu J, Vries-Knoppert WAEJ, Balk L, Petzold A. The Clinical Spectrum of Microcystic Macular Edema. Invest Ophthalmol Vis Sci [En Internet] 2014 [Citado 20 febrero 2016]; 55:952–961. [Doi:10.1167/iovs.13-12912](https://doi.org/10.1167/iovs.13-12912)
- 94-Testa F, Ross S, Colucci R, Gallo B, Di Iorio V, della Corte M *et al.* Macular abnormalities in Italian patients with retinitis pigmentosa. Br J Ophthalmol [En Internet]. 2013 [Citado 17 junio 2016] 304082 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/journal.pone.304082>
- 95- Beltrán RI, Hernández R. Retinosis pigmentaria y edema macular cistoide asociado. Revista Habanera de Ciencias Médicas 2015; 21(1). Disponible en: http://revoftalmologia.sld.cu/index.php/ofthalmologia/article/view/296/html_195
- 96- Strong S, Liew G, Michaelides M. Retinitis pigmentosa-associated Cystoid macular oedema: Pathogenesis and avenues of intervention.

Br J Ophthalmol [En Internet]. 2017 [Citado 26 marzo 2017]; 101:31-37

Disponible en: <http://bjo.bmj.com>.

- 97- Huang Q, Chen R, Lin X, Xiang Z. Efficacy of carbonic anhydrase Inhibitors in management of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa: A meta-analysis. PLoS ONE [En Internet] 2017 [Citado 3 abril 2017]12(10): e0186180. Disponible en:<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0186180>
- 98- Ikeda Y, Yoshida N, Notomi S, Murakami Y, Hisatomi T, Enaida H, et al. Therapeutic effect of prolonged treatment with topical dorzolamide for Cystoid macular oedema in patients with retinitis pigmentosa. The British Journal of Ophthalmology 2013; 97(9):1187-91.
- 99- Park S, Lim LT, Gavin MP. Topical steroidal and nonsteroidal Antiinflammatory drugs for the treatment of cystoid macular edema in Retinitis pigmentosa. Retinal Cases & Brief Reports 2013; 7(2):134-6.
- 100- Örnek N, Örnek K, Erbahçeci İE. Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex) for Refractory Macular Edema Secondary to Retinitis Pigmentosa. Turkish Journal of Ophthalmology 2016; 46(4):179-81.
- 101- Takezawa M, Tetsuka S, Kakehashi A. Tangential vitreous traction: a possible mechanism of development of cystoid macular edema in Retinitis pigmentosa. Clin Ophthalmol 2011; 5:245-248.
- 102- Kaliki S. Epiretinal Membrane and Retinal Pigment Epithelial Lesions in a Young Child and Detection of De Novo Mutation. Arch Ophthalmol. 2012; 130(8):1071.

- 103- Fishman GA, Anderson RJ, Lourenco P. Prevalence of posterior subcapsular lens opacities in patients with retinitis pigmentosa. Br J Ophthalmol 1985; 69:263-4
- 104- Heckenlively J. The frequency of posterior subcapsular cataract in the hereditary retinal degenerations. Am J Ophthalmol. 1982; 93: 733-738.
- 105- Martínez-Fernández de la Cámara C, Salom D, Sequedo M, Hervás D, Marín-Lambies C, Rodrigo R, et al. Altered antioxidant-oxidant status in the aqueous humor and peripheral blood of patients with retinitis pigmentosa. PLoS One [serial en Internet]. 2013, Sep [Citado 2 mayo 2015]; 8(9): e74223. Doi: [10.1371/journal.pone.0074223](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074223)
- 106- Alemán TS. Catarata asociada a retinosis pigmentaria. [Trabajo para optar por el título de especialista de primer grado en Oftalmología]. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. FCM “Salvador Allende”; La Habana, 1994.
- 107- Hernández JR, Río M, Padilla C M. “Resultados del RACSS en Ciudad de La Habana, Cuba, 2005”. Revista Cubana de Oftalmología [En Internet] 2006 [Citado 12 abril 2017]; 19(1). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/oft/v19n1/oft01106.pdf>.
- 108- Río M. Prevalencia de ceguera en Ciudad Habana. Tesis Doctoral Facultad de Ciencias Médicas “Finlay-Albarrán” Instituto Cubano de Oftalmología “Ramón Pando Ferrer”. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.2010 Disponible en: http://bvs.sld.cu/?read_result-tesis-279-index_result-7
- 109- Hernández Silva JR, Río Torres M, Ramos López M, Curbelo Cunill L, Capote Cabrera A, Pérez Candelaria E. Técnica de extracción extracapsular del cristalino por túnel córneo-escleral en el Instituto

Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer", años 1999-2006.
Rev Cubana Oftalmol. 2006 [citado 2018 Abr 14]; 19(1). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762006000100009&lng=es

- 110- Noriko Y, Yasuhiro I, Yusuke M, Shunji N, Kota F, Shoji Notomi, et al.
Factors Affecting Visual Acuity after Cataract Surgery in Patients with
Retinitis Pigmentosa. Ophthalmology. [En Internet] May 2015
[Citado 5 mayo 2016]; 122 (5):903-908. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.12.003>
- 111- Garcia-Martin E, Rodriguez-Mena D, Dolz I, Almarcegui C, Gil-Arribas
L, Bambo MP *et al.* Influence of cataract surgery on optical coherence
Tomography and neurophysiology measurements in patients with
Retinitis pigmentosa. Am J Ophthalmol. [En Internet]. 2013 Ago
[Citado 28 Ene 2017]; 156(2):[aprox.28p.] Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2013.03.019>
- 112- Bayyoud T, Bartz-Schmidt KU, Yoeruek E. Long-term clinical results
after cataract surgery with and without capsular tension ring in patients
with retinitis pigmentosa: a retrospective study. BMJ open. [En
Internet] 2013 [Citado 4 mayo 2017] 2013; 3(4) Disponible
en: <http://bjo.bmj.com>
- 113- Dikopf M, Chow C, Mieler W, Tu E. Cataract extraction outcomes and
the prevalence of zonular insufficiency in retinitis pigmentosa. American
Journal of Ophthalmology [En Internet]. 2013 Jul [Citado 29 enero
2014]; 156(1): [aprox. 20p.]. Disponible en. <http://www.ajo.org>
- 114- Zarallo-Gallardo J, Cobo-Soriano R. Opacificación de la cápsula
posterior, síndrome de distensión capsular y síndrome de fimosis de la

- cápsula anterior: estudio de cohortes retrospectivo. Arch Soc Esp Oftalmol 2015; 90(2):69–75.
- 115- Tan Jin-Poi, Ismail Shatriah, Sonny Teo Khairy-Shamel, Embong Zunaina. Rapid anterior capsular contraction after phacoemulsification surgery in a patient with retinitis pigmentosa. Clin Ophthalmol. 2013; 7: 839–842.
- 116- Park SJ, Lee JH, Kang SW, Hyon JY, Park KH. Cataract and cataract surgery Nationwide Prevalence and Clinical Determinants. J Korean Med Sci [En Internet] 2016 [Citado 31 marzo 2016]; 31:993-971
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.3346/jkms>
- 117- Ikeda YN, Murakami Y, Nakatake S, Fujiwara K, Notomi S, Hisatomi T *et al.* Factors Affecting Visual Acuity after Cataract Surgery in Patients with Retinitis pigmentosa. Ophthalmology. 2015 Jan 16. pii: S0161-6420(14) 01131-2.
- 118- Nakagawa S, Oishi A, Ogino K , Makiyama Y, Kurimoto M, Yoshimura N. Association of retinal vessel attenuation with visual function in eyes with retinitis pigmentosa. Clinical Ophthalmology 2014; 8: 1487–1493.
- 119- Peng T, Wu L, Zhou W. Retinitis pigmentosa associated with glaucoma. Clinical analysis. Eye Sci. 1990: 6:1-2, 17-18
- 120- Ko YC, Liu CJ, Hwang DK, et al. Increased risk of acute angle closure in Retinitis pigmentosa: a population-based case-control study. PLoS One 2014; 9: e107660.
- 121- Najjar RP, Sharma S, Atalay E, Rukmini AV, Sun Ch, Zhan Lock J, *et al.* Pupillary Responses to Full-Field Chromatic Stimuli Are Reduced in Patients with Early-Stage Primary Open-Angle Glaucoma.

Ophthalmology [Internet Online] 2018 [Citado 12 abril 2018]

Disponible en: [http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(17\)32340-0/fulltext](http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(17)32340-0/fulltext)

- 122- Oishi A, Ogino K, Nakagawa S, Makiyama Y, Kurimoto M, Otani A, *et al.*
Longitudinal analysis of the peripapillary retinal nerve fiber layer thinning in patients with retinitis pigmentosa. Eye (Lond) [En Internet]. 2013 May [Citado 30 Ene 2018]; 27(5): [aprox. 17p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2013.34>
- 123- Arzuaga E, Piloto I, Fumero F, Cárdenas D, Domínguez M, Batista M.
Uso clínico del tomógrafo de coherencia óptica Spectralis en la evaluación del glaucoma. Rev Cuban Oftalm 2017 Vol.30 (4)
<http://revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/316>
- 124- Beltrán R, Hernández R. Apoptosis y necroptosis en las enfermedades Oftalmológicas. Rev Cubana de Oftalmología [En Internet] 2016 [Citado 23 junio 2016]; Vol.29 (1) Disponible en: http://revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/296/html_195
- 125- Campochiaro PA, Strauss RW, Lu L, *et al.* Is there excess oxidative stress and damage in eyes of patients with retinitis pigmentosa? Antioxid Redox Signal [En Internet] 2015 [Citado 12 febrero 2017]; 23:643–648.
- 126- Kersey T, Clement C, Bloom P, Cordeiro M. New trends in glaucoma risk, diagnosis & management. Indian Journal of Medical Research [Serial en Internet]. 2013, Apr [Citado 4 mayo 2017]; 137(4): 659-668.
Disponible en: [http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=91713361&lang=es&site=ehost-live.](http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=91713361&lang=es&site=ehost-live)

- 127- Jakobiec A. Glaucoma Associated with Disorders of the retina. Chapter 216 En: Principles and Practices of Ophthalmology 2008. [Citado 6 Abril 2016]. Disponible en: <http://www.expertconsultbook.com>
- 128- Badeeb O, Trope G, Musarella M. Primary angle closure glaucoma and Retinitis pigmentosa. Acta Ophthalmol (Copenh). 1993 Dec; 71(6):727-32.
- 129- Triana I, Molina C, Lugo N, Ambrós I. Caracterización clínico epidemiológica de pacientes con retinosis pigmentaria y glaucoma. MEDISAN [En Internet] 2012 [Citado 2 mayo 2014]; 16 (1).
Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol_16_1_12/san06112.htm
- 130- Fernández L, Martín Y. Trabeculectomía. Cap.5 En: Fernández L Piloto I, Domínguez M. Glaucoma. Temas quirúrgicos. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2013.p 55-60. Disponible en:
<http://www.ecimed.sld.cu>
- 131- Radhakrishnan S, Chen PP, Junk AK, Nouri-Mahdavi K, Chen TC. Laser Peripheral Iridotomy in Primary Angle Closure. Ophthalmology [En Internet] 2018 February 23 [citado 30 Feb 2018]; 110(3): [aprox. 15p.] Disponible en: [http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(18\)30108-8/full_text](http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(18)30108-8/full_text)
- 132- Battaglia M, La Spina C, Triolo G, Riccieri F, Pierro L, Gagliardi M, Bandello F. Correlation of SD-OCT findings and visual function in patients with retinitis pigmentosa. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol [En Internet] 2016 [Citado 26 julio 2017] 254:1275–1279
Disponible en: Doi: [10.1007/s00417-015-3185-x](https://doi.org/10.1007/s00417-015-3185-x)
- 133- Pastor JC. Afectación del campo visual en la baja visión. Pérdida de campo central y periférico y defectos neurológicos. Cap.3 En: Coco

Martín MB. Manual de Baja Visión y Rehabilitación Visual. España Editorial Médica Panamericana; 2015. pp.17-27.

- 134- Williams TD. Retention of Central Visual Field in Retinitis Pigmentosa. *Optometry and Vision. Science.* 1992; 69 (5); 411-13.
- 135- Yanatori I, Yasui Y, Miura K, Kishi F. Mutations of FLVCR1 in posterior column ataxia and retinitis pigmentosa result in the loss of heme export activity. *Blood Cells Mol. Dis.* 2012 Jun 15; 49(1):60-66
- 136- Grover S, Fishman GA, Anderson RJ, Alexander KR, Derlacki DJ. Rate of visual field loss in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 1997; 104 (3); 460-5.
- 137- Grover S, Fishman GA, Brown J Jr. Patterns of visual field progression in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 1998 Jun; 105(6):1069.
- 138- Birch DG, Locke K., Felius J, Klein M, Wheaton DKH, Hoffman DR *et al.* Rates of Decline in Regions of the Visual Field Defined by Frequency-Domain Optical Coherence Tomography in Patients with RPGR-Mediated X-Linked Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology* [En Internet] 2014 December 30 [Citado enero 2018] Disponible en: [http://www.aajournal.org/article/S0161-6420\(14\)01051-3/abstract](http://www.aajournal.org/article/S0161-6420(14)01051-3/abstract)
- 139- Azoulay L, Chaumet-Riffaud P, Jaron S, Roux C, Sancho S, Berdugo N, Audo I, Sahel J.A, Saddek Mohand-Saïd. Threshold levels of visual field and acuity loss related to significant decreases in the quality of life and emotional states of patients with Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmic Research* 2015; 54 (1):78–84

- 140- Rodríguez S. Generalidades acerca de la ceguera y la baja visión.
Capítulo 39 En: Santiesteban R. Oftalmología Pediátrica. La Habana:
Editorial Ciencias Médicas. 2018, p.510-516.
Disponible en <http://www.ecimed.sld.cu>
- 141- Smith HB, Chandra A, Zambarakji H. Grading severity in retinitis pigmentosa using clinical assessment, visual acuity, perimetry and optical coherence tomography. Int Ophthalmol [En Internet]. 2013 Jun [Citado 30 Abril 2018]; 33(3):[aprox. 14p.] Disponible en:
<http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10792-9678-2.pdf>
- 142- Menéndez-Cepero S. Ozone Therapy: general protocols based on evidences. ResearchGate. [En Internet]. 2018 [Citado 18 mayo 2018]
Disponible en: http://www.researchgate.net/publication/323564188_
Doi: [10.7203/jo3t.2.2.2018.11125](https://doi.org/10.7203/jo3t.2.2.2018.11125)
- 143- Bittner AV, Seger K. Longevity of visual improvements following transcorneal electrical stimulation and efficacy of retreatment in three individuals with retinitis pigmentosa. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. [En Internet]. 2018 [Citado 4 abril 2018] 256:299–306 Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3858-8>
- 144- Arslan U, Özmert E, Demirel S, Örnek F, Şermetet F. Effects of Subtenon-injected autologous platelet-rich plasma on visual functions in eyes with retinitis pigmentosa: preliminary clinical results. Graefe's Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology [En Internet] 2015 [Citado 5 enero 2017] Disponible en:
<https://doi.org/10.1007/s00417-018-3953-5>

- 145- Morgan JE, Tribble J, Fergusson J, White N, Erchova I. The optical detection of retinal ganglion cell damage. Eye [En Internet] 2017 [Citado 4 enero 2018]; 31; 199–205 Disponible en: [Doi:10.1038/eye.2016.290](https://doi.org/10.1038/eye.2016.290)
- 146- Rezaei KA, Zhang Q, Chen Ch, Chao J, Wang RK. Retinal and choroidal vascular features in patients with retinitis pigmentosa imaged by OCT based microangiography. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol [En Internet] 2017 [Citado 4 mayo 2018] 255:1287–1295 Disponible en: [Doi: 10.1007/s00417-017-3633-x](https://doi.org/10.1007/s00417-017-3633-x)
- 147- Kiang AS, Humphries MM, Campbell M, et al. Antioxidant therapy for retinal disease. Adv Exp Med Biol. 2014; 801:783–789.
- 148- Doonan F, Groeger G, Cotter TG, Koch SF, Tsai YT, Duong JK, et al. Preventing retinal apoptosis progressive neurodegeneration in advanced retinitis pigmentosa. J Clin Invest. 2015; 125:3704–3713
- 149- Siqueira RC, Messias A, Messias K, et al. Quality of life in patients with retinitis pigmentosa submitted to intravitreal use of bone marrow-derived stem cells (Reticell-clinical trial). Stem Cell Research & Therapy [En Internet] 2015 [Citado 14 mayo 2017]; 6:29. Disponible en: MEDLINE Complete.
- 150- Ghazi NG, Abboud EB, Nowlaty SR, et al. Treatment of retinitis pigmentosa due to MERTK mutations by ocular subretinal injection of Adeno-associated virus gene vector: results of a phase I trial. Hum Genet. 2016; 135:327–343.

TABLAS

Tabla 1. Distribución de familias, según herencia y estudio genealógico 1989-2010.

Tipo de herencia	Núm. de familias (%)	Núm. de enfermos conocidos en las familias	Núm. de personas estudiadas con riesgo de RP	Núm. de enfermos confirmados
RPAD	25 (67,6)	209	158	128 (81,0%)*
RPLX	12 (32,4)	58	48	38 (79,1%)*
Total	37 (100,0)	267	206	166 (80,5%)*

Fuente: Investigación realizada. ($X^2=0,07$ GI (2) $p=0,7932$)

*Calculado en relación al número de personas con riesgo en cada herencia en este estudio.

Tabla 2. Distribución de personas estudiadas y categoría genética en familias con RPAD y RPLX 1989-2010.

Categoría genética	Núm. de personas estudiadas	%
RPLX, hija de enfermo (portadoras obligadas)	26	33,0
RPLX, hija de enfermo (posibles portadoras)	13	16,4
RPLX, hijo (a) de portadora	10	12,7
RPAD, padres o hijo (a) de enfermo	30	37,9
Total	79	100,0

Fuente: Investigación realizada

Tabla 3. Distribución de pacientes según edad RPAD y RPLX. 2015

Grupo de edades	Pacientes RPAD	%	Pacientes RPLX	%
0- 19	3	2,3	0	0
20-40	34	26,6	10	26,3
41-60	56	43,8	18	47,4
> 60	35	27,3	10	26,3
Total	128	100,0	38	100,0

Fuente: Investigación realizada

Tabla 4. Edad de debut en pacientes y familias con RPAD y RPLX 1989-2010.

Etapa de debut /edad en años	RPAD		RPLX	
	Pacientes (%)	Núm. de familias*	Pacientes (%)	Núm. de familias*
Precoz	49 (38,3)	5	20 (52,7)	3
Juvenil	58 (45,3)	16	16 (42,1)	7
Tardío *	17 (12,3)	3	1 (2,6)	2
Muy tardío o senil **	4 (3,1)	1	1 (2,6)	0
Total	128(100,0)	25	38(100,0)	12

Fuente: Investigación realizada. ($X^2=4,15$ GI (2) $p=125$, se unificaron la categoría tardía* y muy tardía ** para el cálculo realizado).

Tabla 5. Distribución de pacientes y familias según características clínicas de la RP por herencia 1989-2010.

Características clínicas	RPAD, pacientes (%)	RPAD, familias (%)	RPLX, pacientes (%)	RPLX, familias (%)
RP Típica	117 (91,4%)	23 (92,0 %)	23 (60,5 %)	9 (75,0 %)
RP Atípica	11 (8,6%)	2 (8%)	15 (39,5%)	3 (25,0 %)
Inversa	4	1	7	1
Sectorial	7	1	3	1
Apigmentos	0	0	5	1
Total	128 (100,0%)	25 (100,0%)	38 (100,0%)	12 (100,0%)

Fuente: Investigación realizada. ($X^2=17,58$ GI (1) $p<0,001$)

Tabla 6. Clasificación de familias en subgrupos según comportamiento y caracterización de RPAD-RPLX 1989-2010.

Subgrupos según comportamiento de la RP en el estudio	Núm. de familias por subgrupo (%)	Núm. de familias con RPAD	Núm. familias con RPLX
Subgrupo 1	6 (16,2)	4	2
Subgrupo 2	11 (29,7)	7	4
Subgrupo 3	11 (29,7)	8	3
Subgrupo 4	9 (24,4)	6	3
Total	37 (100,0)	25	12

Fuente: Investigación realizada.

Tabla 7. Agudeza visual mejor corregida en pacientes con RPAD y RPLX al inicio y al final estudio 1989-2015.

Tipo de RP Agudeza visual mejor corregida	Inicio (1989)		Final (2015)	
	Núm. de pacientes	%	Núm. de pacientes	%
RPAD				
> 0,6	66	51,6	28	21,9
0,6-0,4	39	30,5	41	32,0
0,3-0,05	12	9,4	30	23,4
< 0,05	11	8,5	29	22,7
Total	128	100,0	128	100,0
RPLX				
> 0,6	7	18,4	3	7,9
0,6-0,4	8	21,1	6	15,8
0,3-0,05	7	18,4	4	10,5
< 0,05	16	42,1	25	65,8
Total	38	100,0	38	100,0

Fuente: Investigación realizada. Total de pacientes= 166. AVMC referidas al mejor ojo

Tabla 8. Relación entre el tiempo de evolución de la RPAD-RPLX y la agudeza visual mejor corregida al final del estudio 2015.

Tiempo de evolución RPAD- RPLX	Agudeza visual mejor corregida al final				
	Total	> 0,6	0,6 - 0.4	0,3 - 0.05	< 0,05
≤ 20 años	31	17	11	2	1
> 20 años	135	14	34	34	53
Total	166 (100%)	31(18,7%)	45 (27,0%)	36 (21,6%)	54 (32,7%)

Fuente: Investigación realizada. ($X^2=41,82$ GI (3) $p<0,001$) AVMC referidas al mejor ojo

Tabla 9. Ametropías en pacientes con RPAD y RPLX. 2015

Tipo de ametropía	RPAD		RPLX	
	Núm. de pacientes	%	Núm. de pacientes	%
Astigmatismo miópico compuesto	36	31,6	0	0,0
Astigmatismo hipermetrópico compuesto	28	24,5	0	0,0
Astigmatismo miópico simple	19	16,7	0	0,0
Miopía elevada	10	8,8	10	31,2
Miopía moderada	7	6,1	18	56,2
Miopía leve	5	4,4	0	0,0
Hipermetropía moderada	2	1,8	4	12,5
Hipermetropía leve	3	2,6	0	0,0
Astigmatismo hipermetrópico simple	3	2,6	0	0,0
Astigmatismo mixto	1	0,8	0	0,0
Total	114	100,0	32	100,0

Fuente: Investigación realizada. * Ametropías referidas a la del ojo con mejor AV.
No se incluyeron los pacientes sin ametropías.

Tabla 10. Distribución de pacientes, según estado de la mácula al inicio y al final en pacientes con RPAD 1989-2015.

Estado de la mácula en pacientes	Inicio (1989)		Final (2015)	
	Núm. de pacientes	%	Núm. de pacientes	%
Con reflejo foveolar normal	15	20,5	10	33,3
Con reflejo tapetal	58	79,5	20	66,7
Total sin maculopatías	73	100,0	30	100,0
Con maculopatías				
Con alteración del epitelio pigmentario retiniano	10	18,1	24	24,5
Con membrana epirretinal	30	54,5	12	12,2
Con edema macular cistoide	5	9,0	32	32,6
Con atrofia del epitelio pigmentario retiniano	10	18,1	28	28,5
Con pigmentos	0	0	2	2,1
Con agujero	0	0	0	0
Total con maculopatías	55	100,0	98	100,0

Fuente: Investigación realizada.

Tabla 11. Distribución de pacientes según estado de la mácula al inicio y al final en pacientes con RPLX 1989-2015.

Estado de la mácula en pacientes con RPLX	Inicio(1989)		Final (2015)	
	Núm. de pacientes	%	Núm. de pacientes	%
Con reflejo foveolar normal	2	41,2	0	0,0
Con reflejo tapetal	12	85,8	3	100,0
Total sin maculopatías	14	100,0	3	100,0
Con maculopatías				
Con alteración del epitelio pigmentario retiniano	9	37,5	3	8,5
Con membrana epirretinal	4	16,6	6	17,1
Con edema macular cistoide	1	4,1	1	2,9
Con atrofia del epitelio pigmentario retiniano	5	13,1	12	34,2
Con pigmentos	5	13,1	10	28,6
Con agujero	0	0,0	3	8,5
Total con maculopatías	24	100,0	35	100,0

Fuente: Investigación realizada.

Tabla 12. Edad en que aparece el edema macular cistoide en pacientes con RPAD-RPLX 1989-2015.

Tipo de Herencia	Pacientes con edema macular cistoide No. (%)	Edad promedio de debut (Intervalos de confianza)
RPAD	44 (37,3%)	37,64 (34,48 a 40,79)
RPLX	4 (10,5%)	33,75 (30,74 a 36,76)
Total	48 (28,9%)	37,31 (34,41 a 40,22)
p	0,008*	0,283**

* Asociada a X^2 con la corrección de Yates

** Asociada a Prueba de Mann-Whitney- Se hizo evaluación cada tres meses solo a 46 pacientes.

Tabla 13. Edad en que aparece la catarata en pacientes con RPAD-RPLX 1989-2015.

Tipo de herencia	Pacientes con catarata (%)	Edad promedio de debut (Intervalos de confianza)
RPAD	97 (75,8%)	40,0 (37,3 a 42,7)
RPLX	34 (89,5%)	33,7 (29,7 a 37,6)
Total	131 (78,9%)	38,4 (36,1 a 40,6)
p	0,146**	0,010*

*Asociada a Prueba T de Student para grupos independientes, asumiendo desigualdad de varianza. ** Asociada a Chi Cuadrado con la corrección de Yates.

Tabla 14. Distribución de pacientes RPAD-RPLX, según estado del cristalino al final del estudio 2015

Estado del cristalino al final del estudio RPAD-RPLX	Núm. de pacientes	%
	Catarata subcapsular posterior incipiente	55
Catarata subcapsular posterior+nuclear incipientes	10	9,3
Catarata subcapsular posterior+cortical incipientes	6	5,6
Catarata subcapsular posterior moderada	29	27,2
Catarata subcapsular posterior estrellada densa	7	6,5
Total con catarata	107	100,0
Transparente	35	21,1*
Afaquia o pseudofaquia por cirugía electiva	24	14,4*

Fuente: Investigación realizada. * Porcentaje calculado del total de pacientes: 166

Tabla 15. Edad en que aparece la hipertensión ocular o el glaucoma en pacientes con RPAD y RPLX 1989-2015.

Tipo de herencia	Pacientes con hipertensión ocular o glaucoma (%)	Edad promedio de debut (Intervalos de confianza)
RPAD	39 (30.5%)	46,9 (42,9 a 50,9)
RPLX	10 (26,3%)	37,9 (28,3 a 47,5)
Total	49 (29,5%)	45,1 (41,4 a 48,8)
p	0,771**	0,076*

*Asociada a Prueba T de Student para grupos independientes, asumiendo desigualdad de varianza. ** Asociada a Chi Cuadrado con la corrección de Yates.

Tabla 16. Campo visual en pacientes con RPAD y RPLX al inicio y al final del estudio 1989-2015

Tipo de RP Campo Visual*	Inicio (1989)		Final (2015)	
	Núm. de pacientes	%	Núm. de pacientes	%
RPAD				
> 15°	64	50,0	25	19,5
11°-15°	20	15,6	18	14,1
5°-10 °	31	24,2	40	31,2
<5°	5	3,9	34	26,6
Escotoma central	2	1,5	4	3,1
Restos visuales	6	4,7	7	5,5
Total	128	100,0	128	100,0
RPLX				
> 15 °	9	23,7	4	10,5
11°-15°	4	10,5	0	0,0
5°-10°	8	21,1	7	18,4
<5 °	7	18,4	2	5,3
Escotoma central	5	13,1	8	21,1
Restos visuales	5	13,1	17	44,7
Total	38	100,0	38	100,0

Fuente: Investigación realizada. CV referido al mejor ojo
 $X^2=43,57$ GI (3) $p<0,01$ para RPAD. $X^2=12,42$ GI (4) $p=0,014$ para RPLX.

Tabla 17. Relación entre el tiempo de evolución de la RPAD-RPLX y el campo visual al final del estudio 2015

Tiempo de evolución	Campo visual al final						
	Total	>15°	11°-15°	5°-10°	< 5°	Escotoma central	Restos visuales
≤ 20 años	31	17	8	4	12	3	0
> 20 años	135	12	10	43	24	9	24
Total	166	29	18	47	36	12	24
(%)	(100)	(17,4)	(10,8)	(28,4)	(21,6)	(7,2)	(14,5)

Fuente: Investigación realizada ($X^2=53,67$ GI (4) $p<0,01$)

Tabla 18. Años de edad en que aparece la baja visión en pacientes con RPAD y RPLX.1989-2015

Tipo de Herencia	Pacientes con Baja Visión (%)	Edad promedio de debut (Intervalos de confianza)
RPAD	79 (61,7%)	46,2 (43,3 a 49,2)
RPLX	34 (89,4%)	31,2 (27,4 a 35,0)
Total	113 (68,1%)	41,7 (39,1 a 44,4)
p	0,002**	< 0,01*

*Asociada a Prueba T de Student para grupos independientes, asumiendo desigualdad de varianza. ** Asociada a Chi Cuadrado con la corrección de Yates

ANEXOS

ANEXO 1

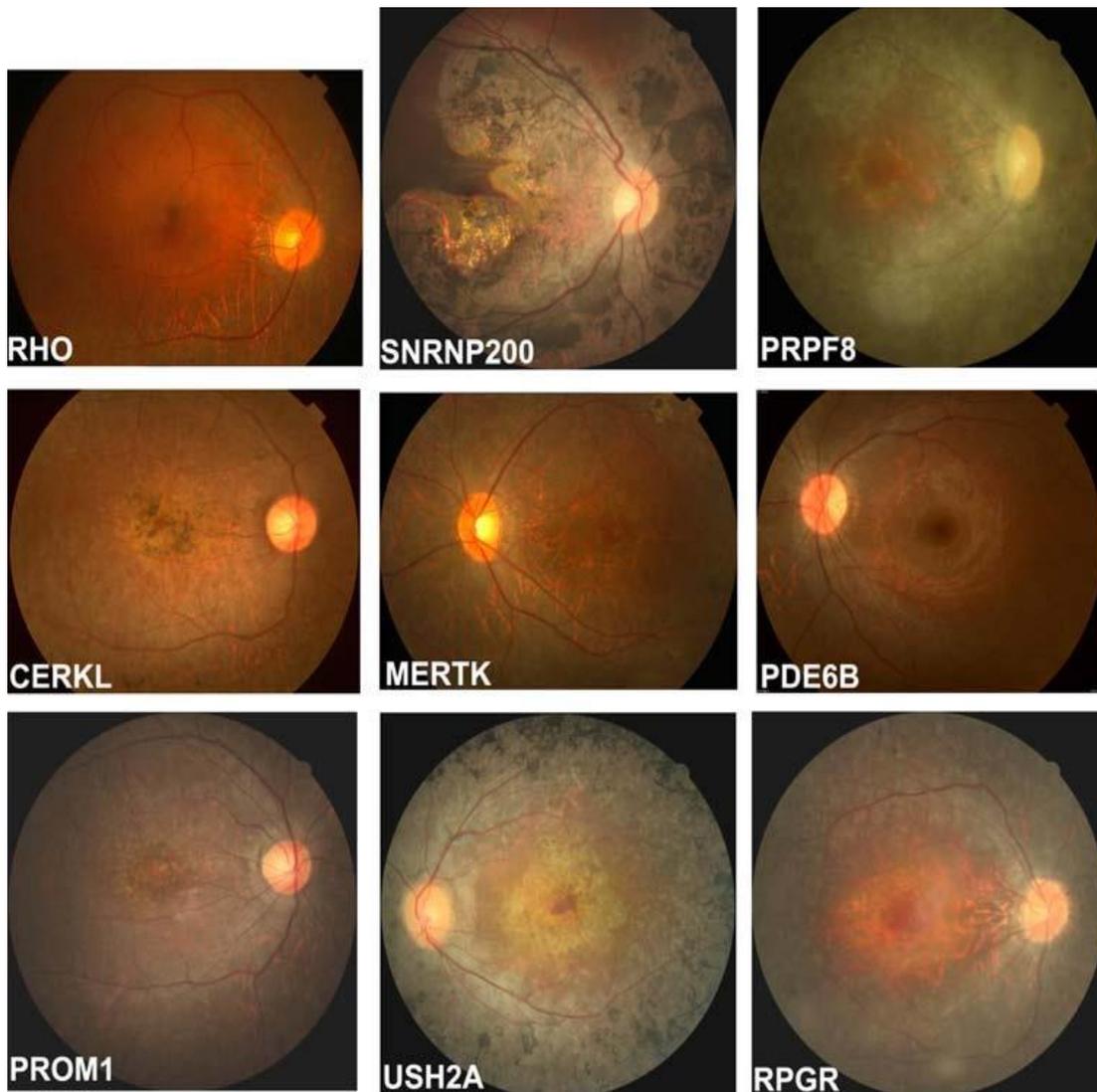


Figura 1. Se muestran diferentes fenotipos del fondo de ojo y sus genotipos correspondientes.

Fuente: Qingjiong Zhang. Asia-Pacific Journal of Ophthalmology July/August 2016 Vol.5 (4). <http://journals.lww.com/apjoo>

ANEXO 2

Centro de Referencia Nacional de Retinosis Pigmentaria Hospital Docente Clínico Quirúrgico "Dr Salvador Allende"

ENCUESTA INDIVIDUAL

Fecha: _____
Provincia: _____ Municipio _____ No. HC: _____
Nombre: _____
Cod. Familiar _____ C. I: _____
Dirección: _____
Lugar nac: _____ sexo: _____ color de la piel: _____
Síntoma inicial: _____
Edad de aparición: _____

APP: Ninguno __ Miopía __ Glaucoma __ Catarata __ Retraso mental __
Enanismo __ Hipoacusia __ D. Mellitus __ HTA __ Sordomudez __
Polidactilia __ Sindactilia __ Obesidad __ Epilepsia __ Trastornos del
habla __ Convulsiones __ Asma __ Sarampión __ Varicela __
Parotiditis __ Rubéola __ Paludismo __ Otros _____

APF: Retinosis Pigmentaria ¿Quiénes? (No. x sexo)

Miopía __ Consanguinidad __ Glaucoma __ Ciegos __ Mala Visión
Nocturna __
Epilepsia __ A. Bronquial __ D. Mellitus __ HTA __ Otras (especificar)

Año nac. Padre: _____ año nac. Madre: _____

Hábitos Tóxicos:

Fumador __ Alcohol __ Automedicación __ Otras _____

Examen Oftalmológico:

AVMC	OD	OI	PIO: OD:	OI:
a 6m	No PL	_____	_____	_____
	PL	_____	_____	Sentido cromático: Normal _____
	Bultos	_____	_____	Alterado _____
	M. Manos	_____	_____	
	C. Dedos	_____	_____	TSC OD _____
	Numérica:	_____	_____	TSC OI _____

AVMC a 3m OD _____ OI _____ Cerca: _____

Refracción:

	Esf	Cil.	Eje	
OD	_____	_____	_____	
OI	_____	_____	_____	Add:

GLAUCOMA

Campo visual Goldmann

___ Sí ___ No___	Reducción concéntrica			
	SIII/3		SV/4	
___ Primario Ang. Abierto	OD	OI	OD	OI
___ Primario Ang. Estrecho	< 5°	_____	_____	_____
___ Secundario	5-10°	_____	_____	_____
ERG:	10-20°	_____	_____	_____
___ Normal	+20°	_____	_____	_____
___ Subnormal	Ventana nasal	_____	_____	_____
___ Extinguido	Ventana temp.	_____	_____	_____
___ Micro respuesta	Escotoma central	_____	_____	_____
	Escotoma anular	_____	_____	_____
	Otros	_____	_____	_____

SEGMENTO ANTERIOR

Reflejos pup. OD	OI		
Normales	_____	_____	
Alterados	_____	_____	
Otros	_____	_____	
	CÓRNEA		
	OD	OI	
	Normal	_____	_____
	Otros	_____	_____

IRIS		
OD Normal	_____	OI Normal
Alterado	_____	Alterado

Cámara anterior.	OD	OI
Normal	_____	_____
Profunda	_____	_____
Estrecha	_____	_____
Otros (especificar)	_____	_____

CRISTALINO	VÍTREO
___ Transparente	___ Transparente
___ Cat. Sub. Post.	___ Op. Matriz Post.
___ Cat. Sub. Total	___ DVP
___ Cat. Total	___ Flóculos
___ Afaquia	___ Celular
___ Seudofaquia	___ Fibrilar
___ Otros	___ Sinquisis
	___ Degeneración

DISCO (color)	VASOS	MÁCULA
___ Normal	___ Normal	___ Normal
___ Lig. Céreo	___ Dis.Cal.Perif.	___ Dis.Ref.Foveal
Cistoide		___ Agujero
___ Céreo	___ Dis.Cal.Gral.	___ Edema
___ Atrófico	___ Alg.Exangües	___ Membrana
___ Pald.Temporal	___ Otros	___ Hipopigmentada
___ Anillo Parcial		___ Atrófica
		___ Pseudoagujero
		___ Otros

Anillo Total
 Drusen
 Otros _____

PIGMENTOS		COROIDES		MOTILIDAD
LOCALIZACIÓN	TIPO	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Visible	<input type="checkbox"/> Normal
<input type="checkbox"/> NS <input type="checkbox"/> Mácula	<input type="checkbox"/> Osteoblastos	<input type="checkbox"/> Otros		<input type="checkbox"/> Nistagmo
<input type="checkbox"/> TS <input type="checkbox"/> Polo Post.	<input type="checkbox"/> Redondos			<input type="checkbox"/> Foria
<input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/> Paravenosa	<input type="checkbox"/> Finos			<input type="checkbox"/> Tropa
<input type="checkbox"/> TI	<input type="checkbox"/> Brillantes			Tipo _____
<input type="checkbox"/> Otros _____	<input type="checkbox"/> Disp. Granular			
	<input type="checkbox"/> Sal y pimienta			
	<input type="checkbox"/> Otros _____			

HERENCIA: A. Dom _____ A. Rec. _____ Ligada X _____ No definida _____
Simple _____
Multiplex _____
Desconocida _____

DIAGNÓSTICO: Retinosis Pigmentaria Típica _____
*Retinosis Pigmentaria Atípica _____
**Retinosis Pigmentaria Asociada _____

*Atípica (especificar tipo) _____

**Asociada (especificar tipo) _____

Debut: Precoz _____ Juvenil _____ Tardío _____

ANEXO 3

**Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Dr. Salvador Allende”
Centro de Referencia Nacional de Retinosis Pigmentaria**

**Investigación: Delineación fenotípica de la retinosis pigmentaria
en familias cubanas y propuesta para su manejo clínico.**

Consentimiento informado

La Habana, _____ del año _____

El que suscribe _____

Con Núm. de Carné de Identidad: _____ HC:

Asisto libre y voluntariamente a este Centro para ser atendido y para que se me efectúen las pruebas diagnósticas complementarias al examen oftalmológico que se necesiten para el mejor estudio, diagnóstico y tratamiento de la retinosis pigmentaria, afección ocular que me aqueja.

Estoy en disposición de brindar la información necesaria y responderé a las preguntas que se me realicen como parte de la investigación.

La Dra. Raisa Hernández Baguer, quien lleva adelante este estudio, cuenta con mi colaboración de forma espontánea para participar en esta investigación, lo que autorizo al firmar el presente documento.

Firma del (a) paciente

Firma del investigador

ANEXO 4

Hospital Docente Clínico Quirúrgico "Dr Salvador Allende" Centro de Referencia Nacional de Retinosis Pigmentaria

Investigación: Delineación fenotípica de la retinosis pigmentaria en familias cubanas y propuesta para su manejo clínico.

INSTRUMENTO APLICADO EN EVALUACIONES PERIÓDICAS

Fecha evaluación: _____ Familia No. _____ Código familiar: _____
Propósito: Sí ___ No ___

Tipo de herencia: RPAD ___ RPLX ___ Fecha del Árbol Genealógico: _____
Número del paciente: _____

Síntomas _____

Edad actual: _____ Edad de debut: _____ Tiempo postdebut: _____

Tiempo de seguimiento en el CNRP: _____

Categoría Genética: Enfermo ___ Portadora ___ Sintomática: ___

No sintomática: ___ Parentesco con el propósito: _____

Antecedentes familiares de RP: Sí ___ Quién(es) _____

Antecedentes patológicos personales

Hipertensión Arterial (HTA) Sí ___ No ___

Diabetes Mellitus (DM) Sí ___ No ___

Cardiopatía isquémica (CI) Sí ___ No ___

Asma bronquial (AB) Sí ___ No ___

Retinopatía hipertensiva (RH) Sí ___ No ___

Retinopatía diabética (RD) Sí ___ No ___

Otras: _____

Enfermedades oculares: Miopía ___ Hipermetropía ___ Astigmatismo ___

Glaucoma ___ Catarata ___ Retinopatía: hipertensiva ___ Grado: _____

R. _____ diabética ___

Tipo: _____ Otras _____

Resultado del electrorretinograma: Normal ___ Subnormal ___ Sin respuesta ___

Examen oftalmológico

	<u>OD</u>	<u>OI</u>
Anexos		
Segmento Anterior		
Reflejos Pupilares		
RRNF		
Medios		
Motilidad Ocular		
<i>Fondo de Ojo</i>		
PIO		

Resultado de pruebas diagnósticas

AVsc: OD:
OI:

AVMC OD:
OI:

Usa: OD:
OI:

Visión cercana

binocular:

Add:

Refracción actual: RD / VAP

OD:
OI:

DP: _____

Cerca: Add _____ Visión cercana: _____

CV (cinético): S III/3 OD:

OI:
SV/4 OD:

OI:
Visión de colores: (Ishihara o PC2) OD:
OI:

.
Otras pruebas:

ANEXO 5

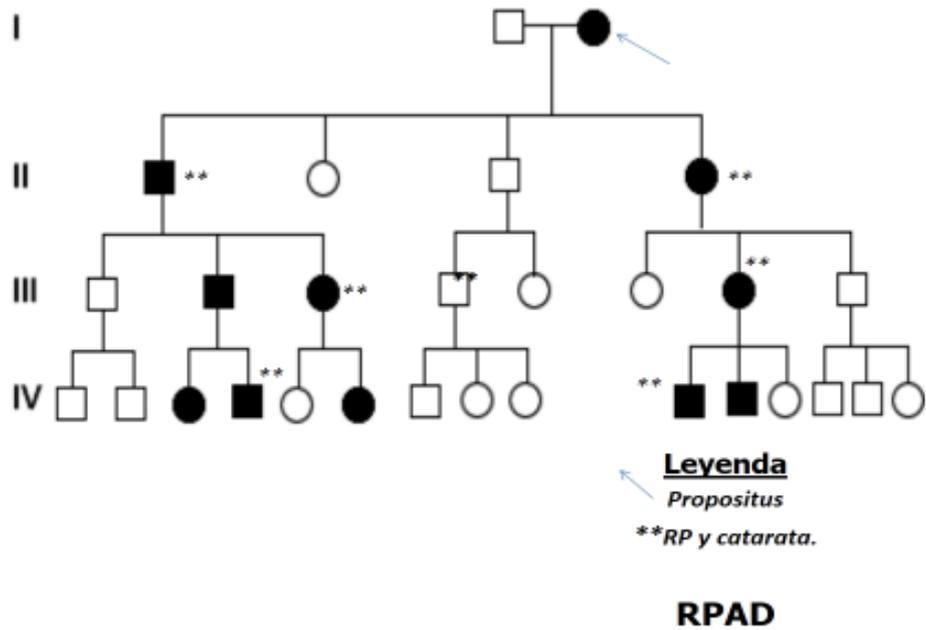


Figura 2. Árbol genealógico de la familia 14, subgrupo 3
 Código 03-04-14 con RPAD y catarata precoz.
 Fuente: Investigación realizada

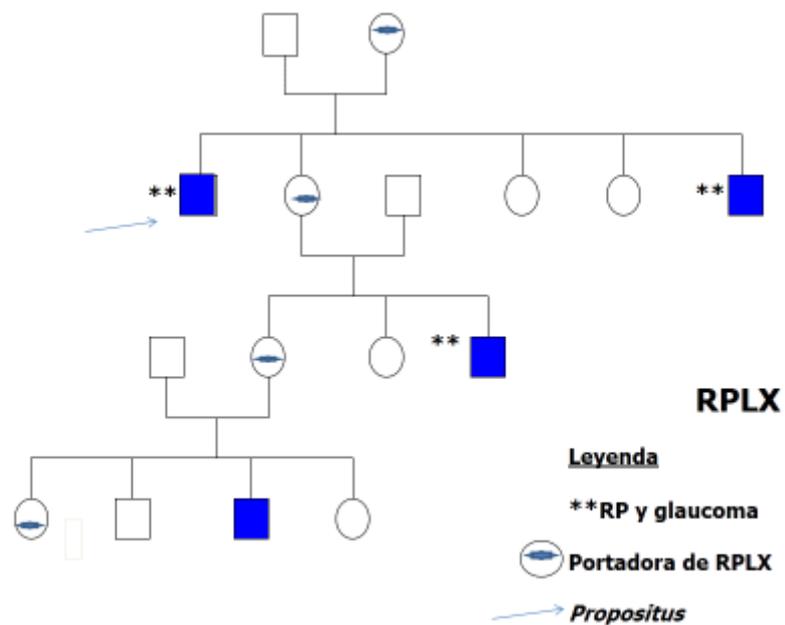
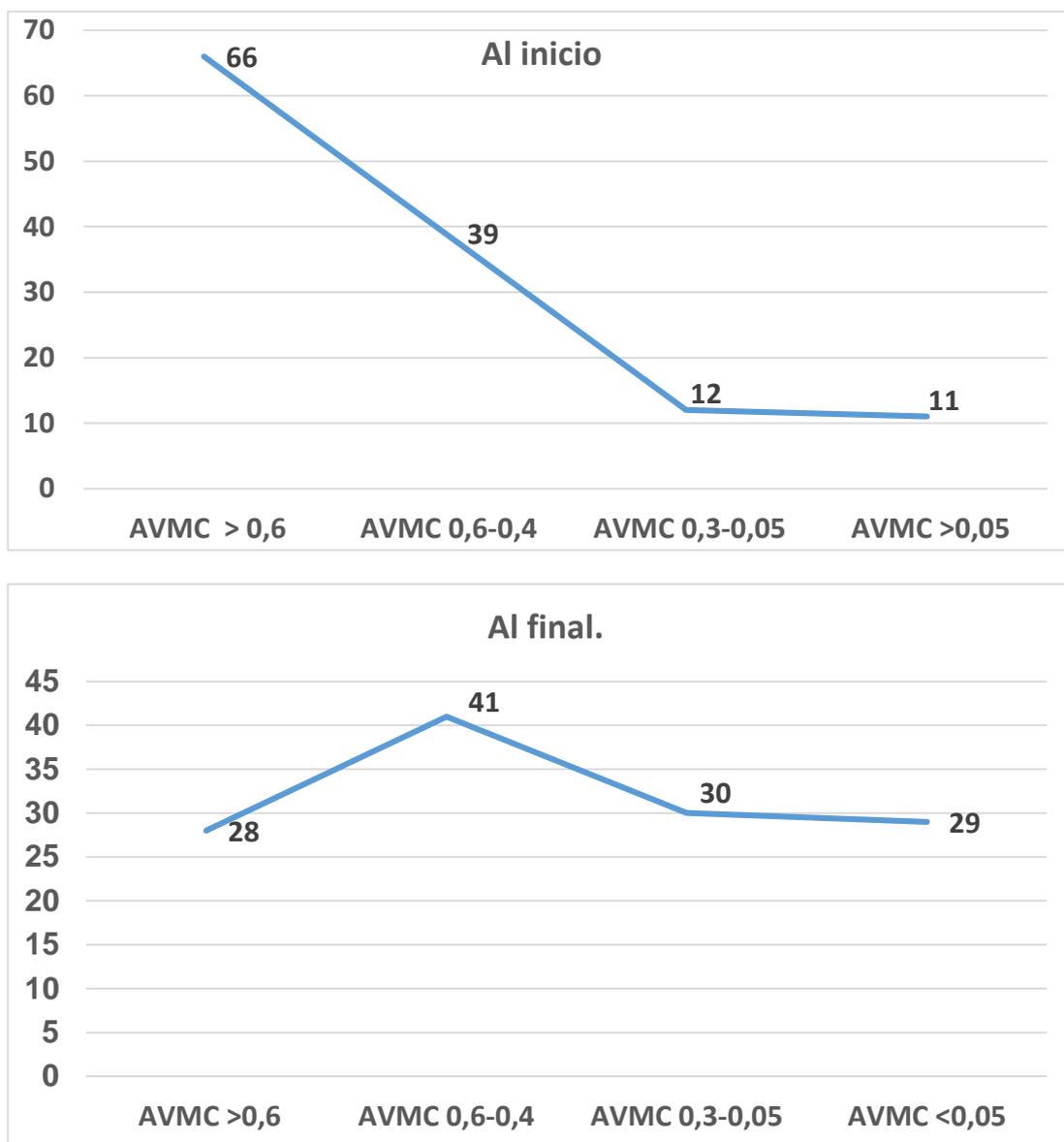


Figura 3. Árbol genealógico de la familia 26, subgrupo 4
 Código 03-03-26 con RPLX y glaucoma.
 Fuente: Investigación realizada.

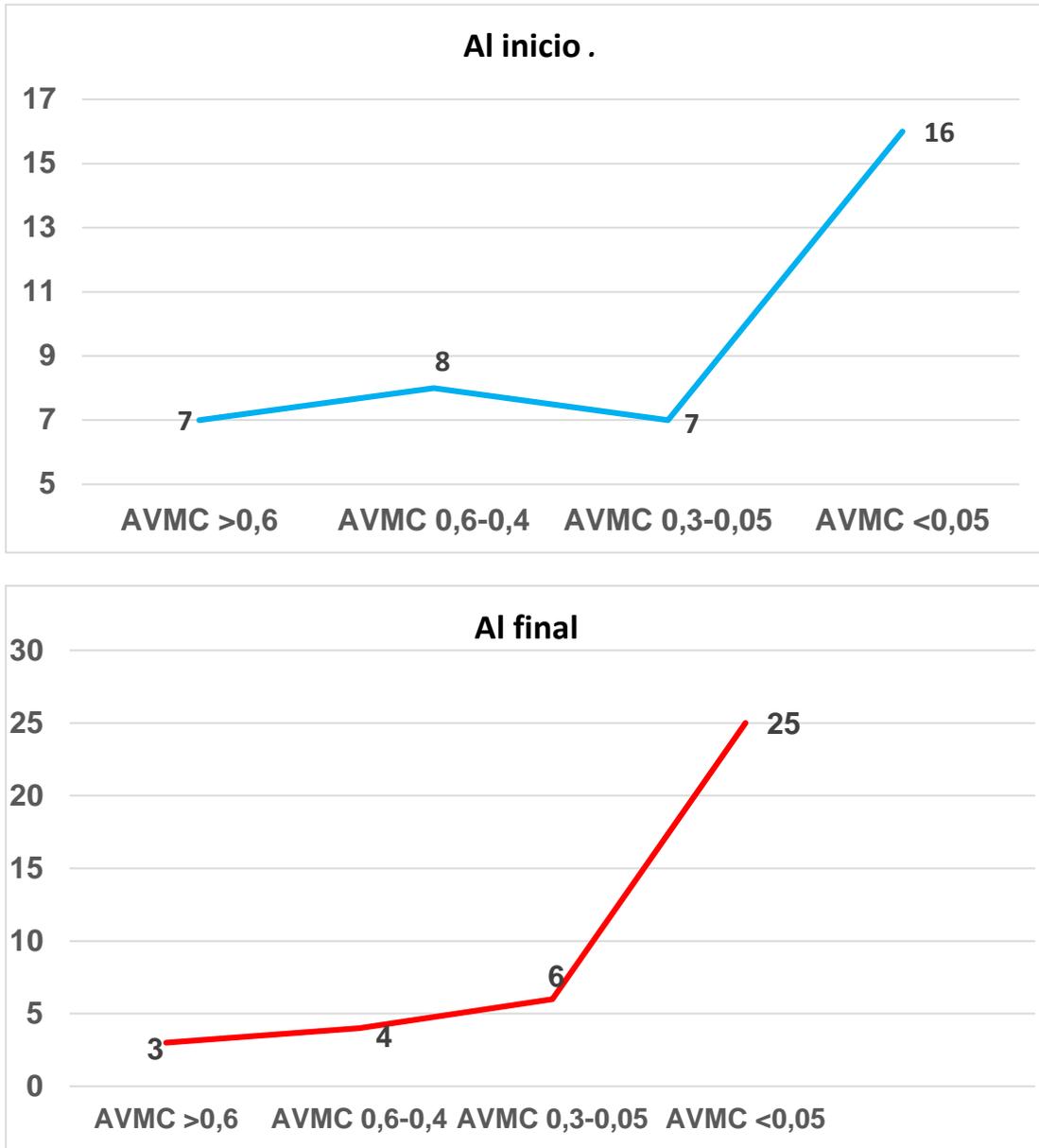
ANEXO 6



Fuente: Tabla 7

Figura 4. Pacientes con RPAD según rango de valores de la agudeza visual mejor corregida al inicio y al final del estudio.

ANEXO 7



Fuente: Tabla 7

Figura 5. Pacientes con RPLX según rango de valores de la agudeza visual mejor corregida al inicio y al final del estudio.

ANEXO 8



Figura 8. Retinofoto en OD de paciente con RPAD en etapa moderada, de la familia 13, subgrupo 1 y conservación macular.

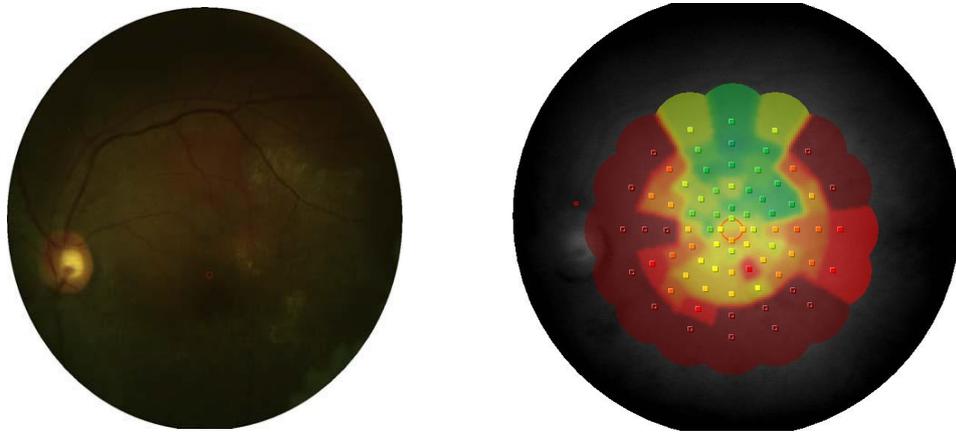
Fuente: Investigación realizada.



Figura 9. Retinofoto en OI de paciente con RPAD típica en etapa de moderada a avanzada, de la familia 18, subgrupo 4 con HTO. Se observa palidez del disco óptico en sector temporal sin excavación aparente, vasos atenuados y exangües. Fuente: Investigación realizada.

ANEXO 9

Microperimetría con MP1, NIDEK. 10/11/2012



OI

Figura10. Retinofoto y mapa de interpolado en la microperimetría del paciente con RPAD típica con daño macular temprano aún parcial de la familia 9, subgrupo 2 que muestra zonas de diferente sensibilidad retinal en polo posterior en OI.

(Parámetros: configuración: Normal; Fondo: Blanco, Blanco de fijación: Circulo, 1º Falsos Positivos: (3/14) Patrón: macula 20° 10dB (76, Estrat. del Umbral: 4-2, Estimulo: Goldmann III)

No cooperó para realizarla en el OD.

Fuente: Investigación realizada.

ANEXO 10

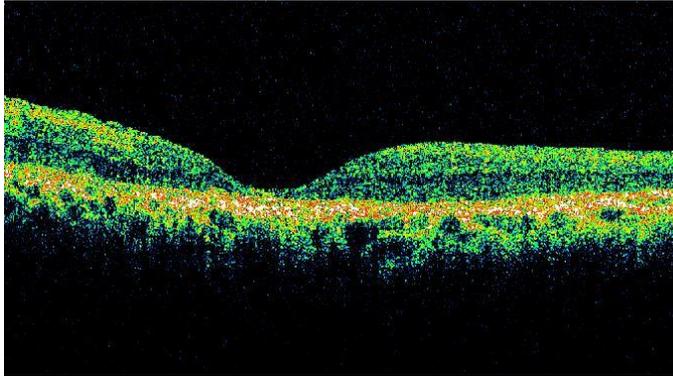


Figura 11. Tomografía óptica coherente del OD del paciente con RPAD familia 9, subgrupo 2. Se observa la marcada disminución del grosor macular central (atrofia), con dispersión del EPR y disminución de la capa de fibras nerviosas. (TCO Stratus 3000, NIDEK)

Fuente: Investigación realizada.

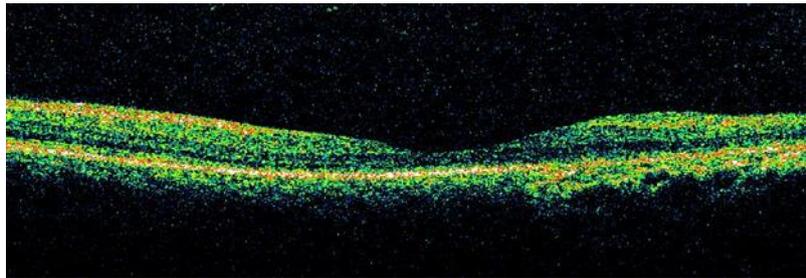
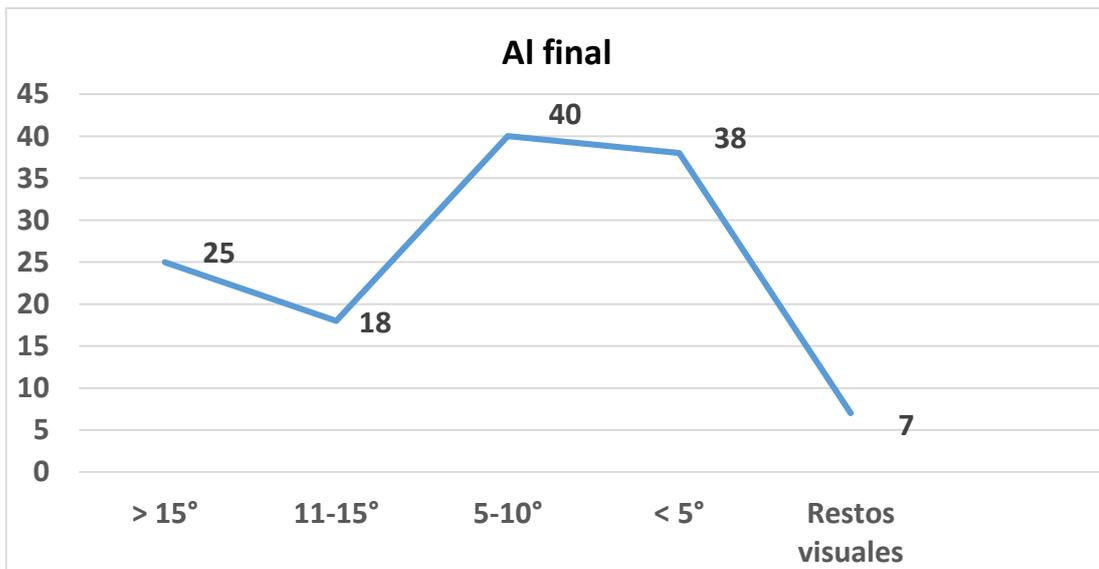
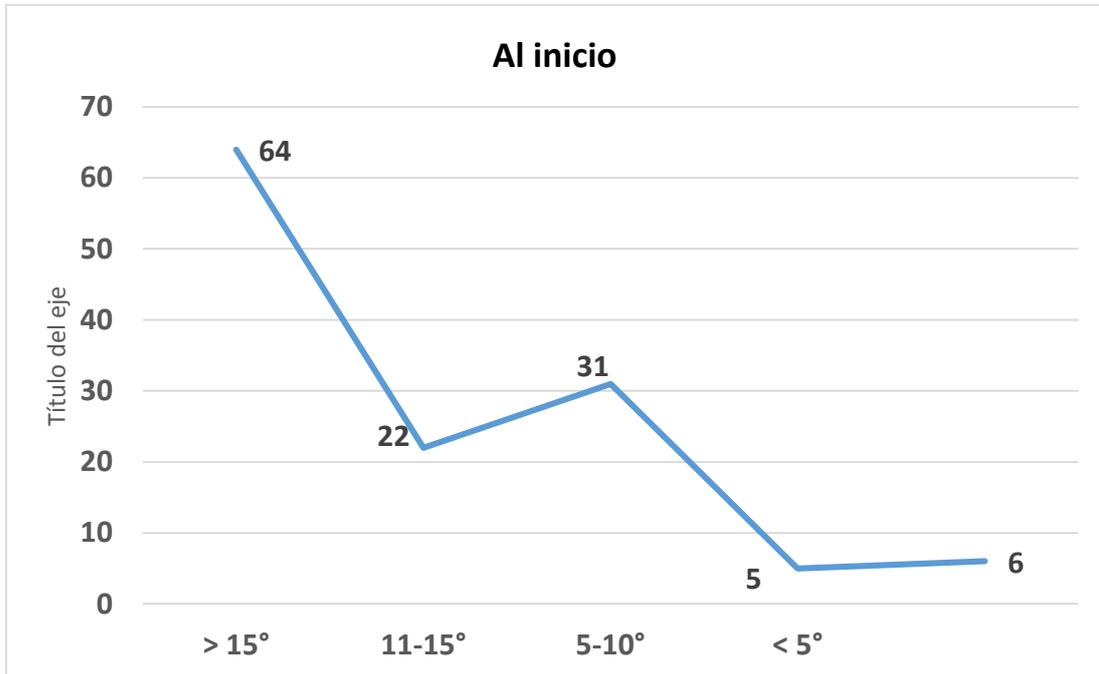


Figura 12. Tomografía óptica coherente del OI del mismo paciente. Se advierte dispersión del EPR con grosor macular y capa de fibras nerviosas aparentemente normales. (TCO, Stratus 3000, NIDEK)

Fuente: Investigación realizada.

ANEXO 11



Fuente: Tabla 16

Figura 13. Pacientes con RPAD según rango de valores del campo visual al inicio y al final del estudio.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DEL AUTOR RELACIONADA CON EL TEMA

- 1- Peláez Molina O, Hernández Baguer R, Copello Noblet M, Ley Pozo J. Alteraciones circulatorias en pacientes con diagnóstico de retinosis pigmentaria. Rev Cubana Oftalmol. Enero-junio, 1988; 1 (1): 25-32.
- 2- Alemán T, Stone EM, Hernández R, Jakobson S, Moreno N, Peláez O, Caballero M. Ophthalmology findings in a retinitis pigmentosa family with rhodopsin gene mutation ASP-190-ASN. Investigative Ophthalmology & Visual Science IOVS February 15, 1996; 37: S1-1154.
- 3- Hernández Baguer R, Scull Álvarez N, Caballero Vila M, Peláez Molina O, Álvarez Lauzarique ME. Prevalencia de la retinosis pigmentaria en Ciudad de La Habana e Isla de la Juventud (1995-1996) Rev Cubana Oftalmol. 1998; 11 (2):82-7.
- 4- Hernández Baguer R, Horrach Rosa I, Scull Álvarez N, Caballero Vila M, Sánchez González H, Vargas N, Díaz Agüero M. Estudio de una familia con retinosis pigmentaria ligada al cromosoma X causada posiblemente por gen no descrito hasta el momento. Rev Cubana Oftalmol. 1998; 11 (2): 24-32.
- 5- Hernández Baguer R, Peláez Molina O. Retinosis pigmentaria y adolescencia. Avances Médicos de Cuba. 1999; VI (17):58.
- 6- Dyce Gordon B, Mejías Márquez J, Copello Noblet M, Hernández Baguer R, Horrach Rosa I. Aspectos genéticos y clínicos del síndrome de Usher. Rev Cubana Oftalmol. 2000; 13 (2): 79-83. Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu>
- 7- Ramírez Castro T, Lorenzo González ME, Hernández Baguer R. Retinosis pigmentaria con herencia recesiva ligada al cromosoma x. Caracterización oftalmológica. Rev. Cubana Oftalmol. 2003; 16 (2). Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu>
- 8- Colectivo de especialistas de Grupos Multidisciplinarios Provinciales de RP, Herrera Mora M, García Báez O. Retinosis pigmentaria y sordera en Cuba. Avances Médicos de Cuba. II Trimestre. 2003; X. (34):4-7. ISSN 1025-6539. Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu>
- 9- Hernández Baguer R, Copello Noblet M, Dyce Gordon N, Rodríguez Alba M, Arce Álvarez A, Saint-Blancard Morgado G, Suárez Herrera F, Pérez Lara

JP. Retinosis pigmentaria: estudio clínico, genético y epidemiológico en familias habaneras. Rev haban cienc méd. La Habana. ene-mar, 2008; VII (1): ISSN 1729-519X. Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu>

10- Hernández Baguer R, Copello Noblet M, Cabezas García A.M., Domínguez Rodríguez D, Cid Vázquez B. Características clínicas y evolución de la retinosis pigmentaria en adolescentes. Rev Cub Ped. Jun 2008; 80 (2). ISSN 0034-7531. Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu>

11- Rodríguez Alba M, Hernández Baguer R, Triana Casado I, Saint-Blancard Morgado G. Melanocitoma y retinosis pigmentaria: presentación de un caso. Oftalmología Clínica y Experimental. Julio 2009; 3(1): ISSN 1851-265.

12- Hernández Baguer R, Peláez Mendoza J, Copello Noblet M, Cid Vázquez B, Dyce Gordon B, López Fernández AG. Retinosis pigmentaria y embarazo. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. Abril-junio 2013; 39 (2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol19_supl1_2013/casos/t-23.html

13- Lugo Santos NI, Triana Casado I, Hernández Baguer R. Retinosis pigmentaria monocular. Un caso poco común. MediCiego. Electrónica RNPS.2013; 19(Supl 1). ISSN 1029-3035.

14- Hernández Baguer R, Copello Noblet M, Ramos Gómez EA, Bueno Arrieta Y, Cid Vázquez B, Dyce Gordon B. Atención integral y continuada a jóvenes con retinosis pigmentaria. Revista Habanera de Ciencias Médicas. Julio-Agosto, 2014; 13 (4). Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/issue/view/11>

15- Hernández Baguer R, Beltrán Saíenz RI, Vázquez Cid B, Vargas Vargas N, Copello Noblet M, Dyce Gordon B. Dispensarization of patients and families with Retinitis Pigmentosa in the municipality of Cerro, Havana: Sept 2014 (Hogart A (Eds) Recent Advances in Eye Research (Internet Hard book and E-book). Disponible en: www.novapublisher.com

16- Beltrán Saíenz RI, Hernández Baguer R. Retinosis pigmentaria y edema macular cistoide asociado. Revista Habanera de Ciencias Médicas. La

Habana. 2015; 21(1). Disponible en:
http://revoftalmologia.sld.cu/index.php/ofthalmologia/article/view/296/html_195

17- Beltrán Saínz RI, Hernández Baguer R. Apoptosis y necroptosis en las enfermedades oftalmológicas. Revista Cubana de Oftalmología. 2016; 29(1). Disponible en:
http://revoftalmologia.sld.cu/index.php/ofthalmologia/article/view/2996/html_195

DATOS AUTOBIOGRÁFICOS DESTACADOS DEL AUTOR

Formación académica. Lugares y Centros de Estudio:

Recibe Educación primaria: Esc. Anexa a la Normal (1ro a 3er grado)

Municipio Cerro. Esc. Justino Báez (4to a 6to grado) Municipio Centro Habana.

Educación Secundaria: ESB. William Soler. Municipio Centro Habana (7mo a 10mo Grado) Obtiene Certificado de 9no Grado

Educación Preuniversitaria: Instituto Pre-Universitario de la Habana José Martí. Municipio Centro Habana (11no – 12mo grado) (Certificado 12 Grado y Título de Bachiller en Ciencias y Letras)

Educación universitaria en el Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana entre 1971-1977 obtiene el Título de Doctor en Medicina. Graduado más Destacado del Hospital Docente “Dr. Salvador Allende” e integra el Cuadro de Honor de la Graduación XI Festival (1977).

Trayectoria laboral:

Desde 1977-1980 como médico general y oftalmólogo del Hospital Clínico Quirúrgico Provincial de Sancti Spiritus y directora del Policlínico de Especialidades de Sancti Spíritus

Entre 1980-1984 Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Dr. Salvador Allende” en la especialización en Oftalmología. En 1984 Especialista de 1er. Grado en Oftalmología.

Entre 1984-1987 Policlínico de Especialidades de Guanajay antigua Provincia La Habana. En 1988 Policlínico Docente de Especialidades de Guanabacoa.

Desde 1988-2018 Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Dr. Salvador Allende”.

En 1989 fundadora del Programa Nacional de Retinosis Pigmentaria

Entre 1990-1991 colaboradora en la Clínica Central Cira García.

En 1991 fundadora del Centro de Referencia Nacional de Retinosis Pigmentaria en el Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Dr. Salvador Allende”.

En 1992-1993 colaboradora en el Centro Internacional de Retinosis Pigmentaria “Camilo Cienfuegos”. Entre 1994-1995 responsable del pesquisaje activo de la Retinosis Pigmentaria en la provincia Ciudad de La Habana y antigua provincia la Habana.

En 2003 Especialista de 2do. Grado en Oftalmología.

Entre 2004-2008 activa participación en la Misión Milagro en La Habana. Ha recibido 103 cursos de diferentes materias inherentes a su especialidad, preparación ideológica-política, idiomas, informatización y edición de revistas biomédicas.

Responsable del Comité de Evaluación de Intervenciones Quirúrgicas del Servicio de Oftalmología desde 1999-2008 y de Investigaciones desde el 2010 hasta la actualidad.

En 2007 Máster en Longevidad Satisfactoria. En 2017 Diplomada en Estudio y Desarrollo de la Baja Visión.

Desde 2010-2018 funcionó como cuadro de la reserva en la Jefatura del Servicio de Oftalmología del Hospital Docente Clínico Quirúrgico "Dr. Salvador Allende".

Desde 2014 Presidente del Comité de Ética de las Investigaciones de la Salud del Hospital Docente Clínico Quirúrgico "Dr. Salvador Allende".

Trayectoria docente:

Entre 1983-2003 Docencia a estudiantes de Medicina, a alumnos de Enfermería y técnicos optometristas. Entrenamiento a alumnos de la Licenciatura en Enfermería, de Óptica y Optometría y a residentes en Oftalmología en etapa pre nombramiento docente. Lleva 34 años dedicados a la docencia médica. En 2003 categorización como profesora de Oftalmología (Instructor) En 2007 Profesora Auxiliar de Oftalmología y ratificada en el 2013 por el Rector de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

Ha impartido 23 cursos de diferentes materias dentro de la Oftalmología, en niveles de atención primaria y secundaria. fue parte de Comité Académico del Diplomado Nacional "Retinosis pigmentaria. Conducta y tratamiento multiterapéutico" en el año 2015

Durante los años 2008-2010 laboró como profesora en la Escuela de Medicina Orotta de Asmara, Eritrea en África en una colaboración docente asistencial. Fue Miembro del Consejo Científico de la Escuela de Medicina Orotta en el año 2009 y Presidenta del Consejo Científico en el año 2010.

Contribuyó dentro de las tareas docentes a incentivar la investigación de problemas de salud ocular entre los alumnos de los cursos académicos 2008-2009 y 2009-2010 en Eritrea.

Desde 2010 aspirante a Doctor en Ciencias Médicas. Desde 2011 Vicepresidenta de la Cátedra Honorífica “Orfilio Peláez Molina” de la FCM “Dr. Salvador Allende”.

En 2013 categoría de Investigador Auxiliar Se avala como tutora de 35 tesis para las especialidades de Oftalmología, Diplomado nacional de Retinosis Pigmentaria y Máster en Atención Integral al Niño. Oponente y presidente de tribunales de fórum, jornadas científicas y de exámenes estatales de la especialidad.

Menciones en Concurso Premio Anual de la Salud en su instancia provincial en 2004 y 2015.

Ha participado en 15 investigaciones científicas con resultados ya publicados.

Participación en 178 eventos científicos municipales, provinciales, nacionales e internacionales en Cuba con 254 trabajos presentados como autora principal y coautora.

Ha participado en 34 eventos internacionales en Cuba y otros en México, Colombia, Australia, Yemen y Eritrea: XX Congreso Mexicano de Oftalmología. Primer Centenario, México D.F.,1993; Encuentro Retinose Pigmentar Havana-Niteroi. Río de Janeiro, Brasil,1998; XXIX Congreso Internacional de Oftalmología, Sydney, Australia, 2002; Congreso Iberoamericano VISION 2020. Barranquilla, Colombia,2006; 15va. Asamblea General de la Asociación Médica de Eritrea. (ERIMA) 2009; Public Health and Food Safety in Africa, 2009; 16va. Conferencia Anual de la Asociación Médica de Eritrea (ERIMA), 2010; National Blindness Prevention and African Control Program 2010-2014, Eritrea, 2010; Jornada Científica Nacional de la Colaboración Médica en la República de Yemen, 2010 y The Doctor's Meeting of Eritrean Ministry of Health, Eritrea, 2010.

Ha publicado 36 artículos en revistas biomédicas nacionales e internacionales. Ha acumulado más de 200 créditos académicos desde 1997.

Participación en Sociedades Científicas:

Miembro Numerario de la Sociedad Cubana de Oftalmología desde 1982.

Miembro Fundador de la Sociedad Cubana de Retinosis Pigmentaria desde 1992. Miembro Ejecutivo y Tesorera (1998-2001), Vicepresidente (2001-2009) y Miembro del Ejecutivo desde 2009 de la Sociedad Cubana de Retinosis Pigmentaria. Miembro de la Asociación Panamericana de Oftalmología (APAO) desde 2002.

Reconocimientos:

Desde 1982 hasta 1987 fue miembro de la Comisión Permanente de Trabajo de Salud del Poder Popular en Centro Habana, La Habana.

Destacada en la Emulación del Sindicato Nacional de Trabajadores de la Salud a nivel de Hospital (1994, 1995,2007), Municipal (1997, 1999, 2000 y 2006), Provincial (2002 al 2004) y en el año 2005 Vanguardia nacional.

Destacada entre los cooperantes cubanos en la Emulación socialista durante la colaboración cubana. Reconocimiento por los Diez Años de la Misión Milagro y por los años dedicados a la investigación y a la docencia y por su "Meritoria contribución al patrimonio científico en el campo de la Oftalmología 2016-2018". En 2011 recibió la "Distinción por la Educación Cubana" y en 2012 la Medalla "Trabajador Internacionalista".

Integración revolucionaria: CDR, FMC, CTC y BPD.

Ingresó en las filas de la Unión de Jóvenes Comunistas a la edad en 1967 donde por 22 años ocupa diferentes responsabilidades a nivel de base, grado, Hospital y Facultades de Medicina "General Calixto García" y del Hospital y Facultad de Medicina "Dr. Salvador Allende" del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana.

Noviembre 2017