

**Facultad de Ciencias Médicas
"Zoilo Marinello Vidaurreta"**

**Centro Provincial
De
Retinosis Pigmentaria
Las Tunas**

**Caracterización Clínico-Epidemiológica de la
Retinosis Pigmentaria en la Provincia de Las
Tunas (1990-1999)**

**Autora: Dra. Rosa María Pérez Guerrero
Tutor: Dr. Cs. Orfilio Peláez Molina**

**Trabajo para optar por el Grado Científico de
Doctor en Ciencias Médicas**

**"Año de los Héroes Prisioneros del Imperio"
2002**

DEDICATORIA

A mis hijos, que éste trabajo le sirva de estímulo para adentrarse en el camino de la investigación.

AGRADECIMIENTOS

Para hacer realidad este trabajo ha sido necesaria la colaboración de un grupo de compañeros a quienes deseo patentizar mi profundo agradecimiento:

Al profesor Dr. Orfilio Peláez Molina quien fue guía en mi formación científica, sin escatimar esfuerzos ni tiempo me brindó sus enseñanzas, ayuda incondicional, ejemplo en todos los ordenes y amistad, factores imprescindibles para materializar esta investigación.

Al Dr. Armando Villar Peña. Especialista en Epidemiología de la Dirección Nacional del MINSAP quien me ha asesorado en los datos estadísticos y con su creatividad en el diseño de tablas y gráficos.

Al Dr. Salvador Avila Batista Doctor en Ciencias Médicas y Profesor Titular de la Facultad de Ciencias Médicas de Las Tunas, por su asesoramiento y oportunas indicaciones en el informe final.

A las Dras. Adriana Abreu Leyva y Elizabeth Ramírez Pérez, Oftalmólogas del Centro Provincial de Retinosis Pigmentaria de Las Tunas por su colaboración en todo este trabajo que ha sido también parte de ellas.

Al Dr. Jorge Lefebre Navarro Especialista en Genética Clínica por sus enseñanzas y la realización de los aspectos genéticos.

A la Dra. Maria Caridad Barciela González por su generosa ayuda y colaboración desinteresada.

Al Dr. Ricardo Pérez Fonseca mi compañero en la vida que con su amor y comprensión me ha alentado en todo momento.

Al resto de los integrantes del grupo multidisciplinarios que me han acompañado en el estudio de estos pacientes de forma abnegada: Dr. Roberto Araujo Benitez

(Clínico); Dra. Ofelia Rivero Mariño (O.R.L.); Dr. Luis Fernández Suárez (Bioquímico); Lic. Denice Valcarcel Benitez (Sicóloga); Lic. Luz Marina Castillo Gutierrez (Enfermera) y Tec. Mercedes Miranda García (Optometrista).

A los trabajadores del Centro Provincial de Retinosis Pigmentaria de Las Tunas que con mucho amor han atendido a estos enfermos.

A los médicos y técnico del servicio de Oftalmología del Hospital Provincial “Dr. Ernesto Guevara de la Serna” por su colaboración y en especial a la Dra. Barbara Sicilia Estevez, Dra Vilma Reyes Mola, Dra. Luisa González Hess y Dra. Odalis González Perez quienes con su trabajo de terminación de residencia en este tema aportaron resultados que sirvieron de base para esta investigación.

A las Lic. Elizabeth Ramos Sánchez y Niurka Almira Quevedo del Hospital Internacional “Camilo Cienfuegos” por facilitarme la adquisición de la Bibliografía.

Al Ing. Néstor Márquez Charchabal por su paciencia para la realización del informe final en computadora.

A mis padres y hermano por sus cuidados para asegurarme el éxito en la vida y la profesión.

DEDICATORIA

A mis hijos, que este trabajo le sirva de estímulo para adentrarse en el camino de la investigación.

RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo a 296 pacientes residentes en la provincia Las Tunas, a los que se les confirmó el diagnóstico de Retinosis Pigmentaria en el período comprendido desde el 1ro de Abril de 1990 hasta el 31 de Marzo de 1999, con la finalidad de realizar la caracterización clínico-epidemiológica de la enfermedad utilizando como parámetros fundamentales la clasificación cubana que se basa en: debut de la enfermedad, formas clínicas, tipo de herencia y estadios evolutivo - pronósticos. Los pacientes fueron atendidos por un grupo multidisciplinario formado por oftalmólogos, otorrinolaringólogos, genetistas, clínicos, psicólogos y bioquímicos. Se les realizó estudio oftalmológico completo que incluyó perimetría y electrorretinograma. Se confeccionó árbol genealógico para su clasificación genética. Cada especialista realizó estudios específicos de acuerdo a su perfil para el diagnóstico de síndromes asociados.

La prevalencia encontrada de la enfermedad resultó elevada ($6,1 \times 10\ 000$ habitantes) con relación a la media nacional. Predominaron para este estudio: las edades de 19 a 49 años, el sexo masculino, la herencia recesiva y la forma clínica típica. La herencia recesiva ligada al X y el debut precoz de la enfermedad implicaron un pronóstico evolutivo desfavorable. La asociación de la Retinosis Pigmentaria y las Opacidades del Cristalino y el Vítreo fueron significativas. El síndrome de Usher resultó la forma clínica asociada de mayor frecuencia. La puesta en marcha de un programa nacional para pacientes afectados de Retinosis Pigmentaria con la consiguiente creación de los centros provinciales y grupos multidisciplinarios favoreció el diagnóstico precoz de la enfermedad, establecer medidas terapéuticas y de rehabilitación propiciando, una mejoría de la calidad de vida de estos enfermos en nuestro país.

INDICE

	Páginas
Dedicatoria	
Agradecimiento	
Introducción	1
Objetivos	5
Descripción Histórica	6
Características Geográfica y Sociales de la Provincia.	10
Algunas consideraciones sobre	
Las Bases Fisiopatológicas de la enfermedad	12
Material y Método	26
Resultados	35
Discusión	38
Conclusiones	63
Bibliografía	
Anexos	
Tablas y Gráficos	

INTRODUCCIÓN

La Retinosis Pigmentaría (R.P) ha sido definida por el Profesor Orfilio Peláez Molina en su libro “Experiencia Cubana” como una enfermedad crónica, correspondiente a las distrofias retinianas, de ahí su carácter hereditario, lento y progresivo que afecta primaria y difusamente la función de los fotorreceptores y el epitelio pigmentario. Las primeras manifestaciones clínicas que expresan los enfermos son la mala visión nocturna, los trastornos de la visión en los cambios de iluminación, así como el tropezar con los objetos, la fotofobia y alteraciones de la visión (1).

Actualmente otros autores amplían este concepto y la definen como un grupo de enfermedades de la retina que se caracteriza por disfunción progresiva de los fotorreceptores y de las otras capas celulares de la retina. (2, 3).

Se presentan cambios anatómicos en las estructuras oculares como el color céreo del disco óptico hasta llegar a atrófico, la disminución del calibre de los vasos de la retina, la presencia de pigmentos en la retina y el daño coroideo, unido a las alteraciones del vítreo, del cristalino y mácula que conllevan a una marcada reducción del campo visual y de la agudeza visual.

El comienzo de la enfermedad puede suceder en la niñez, en la adolescencia o en el adulto. El electroretinograma subnormal o extinguido es condición indispensable para su diagnóstico. Se asocia a otras manifestaciones no oculares como la hipoacusia, retraso mental, obesidad, polidactilia y sordomudez entre otras (4 - 7).

Los análisis realizados sobre genealogía, caracterización clínica y molecular (8 - 10) muestran una considerable heterogeneidad genética, pues está demostrado

que son varios locus que pueden afectarse produciendo un cortejo sintomático muy similar en relación con la edad de comienzo, síntoma de debut y curso clínico.

En su mecanismo de transmisión se reconocen todos los tipos de herencia Mendeliana: autosómica dominante (AD), autosómica recesiva (AR), dominante y recesiva ligada al cromosoma X (LIG X) y hasta se ha descrito una familia con su patrón de herencia ligado al cromosoma Y (11 -18), no obstante existen casos en que el estudio familiar no aporta los elementos suficientes para asignarlo a un determinado patrón, la escuela cubana de RP los engloba con el término de herencia no definida. Además se han descrito familias con patrones de herencia Mitocondrial y de Herencia digénica (19).

La caracterización hereditaria de cada uno de los casos y familias no sólo facilita el asesoramiento genético de los individuos afectados sino que implica un método de búsqueda de pacientes en estadios tempranos, que permiten las conductas terapéuticas específicas en cada uno de los casos.

Investigaciones recientes realizadas por numerosos autores coinciden en afirmar que en el mundo se afecta por RP, uno de 4000 a 7000 personas (1, 20, 21)

La relativa frecuencia de esta enfermedad en Cuba y en el mundo hace necesario mantener un estudio sistemático y cada vez más amplio para poder realizar acciones preventivas, terapéuticas y rehabilitadoras, con vista a reducir esta entidad que es una de las principales causas de ceguera y discapacidad visual (22).

Igual que en otros muchos aspectos relacionados con esta enfermedad, en el tratamiento de la RP, existen múltiples opiniones, desde aquellos autores que

niegan las posibilidades de tratamiento (23), hasta los que aplican diversas terapéuticas, ya sean medicamentosas, quirúrgicas u otros procedimientos, unos a detener el proceso de la enfermedad y otros con la esperanza de obtener mejorías del cuadro clínico. (26 - 27).

El Ministerio de Salud Pública en 1991 elaboró el documento denominado Objetivos, Propósitos y Directrices de la Salud Pública Cubana hasta el 2000 (28). Esta estrategia a largo plazo señala la necesidad de profundizar en el estudio de las enfermedades de curso crónico que se convierten de hecho en un objetivo priorizado para mediante su reducción, lograr nuevas transformaciones en el estado de salud de la población cubana.

Los resultados obtenidos por el equipo de trabajo del profesor Orfilio Peláez en el hospital “Salvador Allende” en la década de 1980 – 1990, fomentaron una red nacional para la atención a pacientes con RP y se comenzó la preparación científico – técnica a especialistas en Oftalmología con el objetivo de crear las condiciones para las provincias del interior del país con servicios o centros de RP que pudieran prestar atención con la misma metodología e igual nivel científico que en la capital.

La provincia de Las Tunas fue una de las primeras en el país en la preparación del personal y en la creación de un centro provincial de RP en 1991, que ha permitido la recepción de los pacientes pesquisados incluyendo a los miembros de las familias que se identifican como de elevado riesgo para padecer la enfermedad, realizar diagnóstico confirmativo y aplicación del tratamiento normado por la escuela cubana de RP.

Esta investigación resume una década de trabajo del grupo multidisciplinario constituido en 1990 en la provincia de Las Tunas. La creación del centro provincial ha hecho factible el estudio a pacientes con RP y sus familiares. En estos años se han abordado temas fundamentales como son: Aspectos Clínicos y Epidemiológicos, herencia, perimetría, aspectos psicosociales, frecuencia de ciegos y débiles visuales, influencia de las radiaciones solares en la RP y otros que han sido las bases para adquirir experiencias y profundidad en el estudio del paciente con RP.

La decisión del Ministerio de Salud Pública de establecer un programa nacional que contó con el entusiasmo y apoyo del Comandante en Jefe: Dr. Fidel Castro Ruz, ha ganado prestigio en la población cubana por la atención integral que se les brinda a estos enfermos.

A continuación exponemos los resultados de nuestro trabajo dando respuesta a los objetivos propuestos que consideramos pueden servir de guía para el manejo de estos pacientes y contribuir al conocimiento de aspectos clínicos y epidemiológicos de esta enfermedad en nuestro país.

OBJETIVOS:

General: Caracterizar la Retinosis Pigmentaria desde el punto de vista clínico y epidemiológico en la provincia de Las Tunas.

ESPECÍFICOS:

- ◆ Determinar la prevalencia de la enfermedad por municipios de residencia y de la provincia Las Tunas.
- ◆ Describir el comportamiento de la Retinosis Pigmentaria según variables: edad, sexo, tipo de herencia, debut, estadio y tiempo de evolución.
- ◆ Determinar las características clínico–oftalmológicas de la Retinosis Pigmentaria según la clasificación cubana.
- ◆ Describir los hallazgos oftalmológicos según la estructuras oftalmológicas afectadas según herencia.

DESCRIPCIÓN HISTÓRICA:

La primera observación sobre personas con “ceguera nocturna” fue hecha por Ovelgün, en 1744 (28), posteriormente Schon 1828 y Von Ammon, 1838 hicieron aportes al relacionar la disminución de la visión en personas que presentaban lesiones pigmentarias en la retina. Van Traigh, en 1853, realiza estudios más específicos relacionados con las alteraciones del fondo de ojo, y señaló las características fundoscópicas de dicha enfermedad. (15)

Donders, en 1855 y 1857, describió el cuadro anatomopatológico y fue el primero en utilizar el término “Retinitis Pigmentosa” a una forma de ceguera nocturna familiar.

Von Graefe, en 1858, demostró su naturaleza hereditaria y la denominó degeneración pigmentaria. (29 – 31).

En 1861, Liebreich enfatizó sobre la importancia de la consanguinidad, (15) hecho que vino a darle más importancia al aspecto médico – social de la enfermedad.

En 1884, se publica en la ***Gaceta Médica Italiana*** (Lombardia No. 12) una descripción considerada, por algunos autores, la más didáctica y precisa sobre el cuadro clínico de la retinosis pigmentaria, realizada en esa época por F. Denti (29)

En 1902 Growers introdujo el término Abiotrofia y Collins hizo referencia a los estudios de Wagemans, Lister y Stock, quienes consideraban la enfermedad causada por una alteración de la coriocapilar.

En 1908, Nettlehip realizó un estudio en 976 personas con sus respectivas familias y demostró el carácter hereditario de la enfermedad. Otros autores como Ginsber, 1908, y Saganuma, 1912, hicieron referencia a las alteraciones anatomopatológicas de la retinosis pigmentaria. En 1914, Usher realizó investigaciones relacionadas con la herencia y publicó los estudios de 40 árboles genealógicos que confirman la herencia como aspecto fundamental. (15)

Leber, en 1916, introdujo el término “degeneración tapetoretinal” y estudió los aspectos nocivos de la luz intensa, sobre el proceso abiotrófico del epitelio pigmentario. Collin, en 1919, expresó su criterio diciendo que en la retinosis pigmentaria existe muerte prematura de bastones y conos.

En 1922, se conocieron los estudios clínicos de Julia Bell como producto de las investigaciones que realizó en individuos que tenían la enfermedad describiendo parte de su cuadro clínico (29).

En el año 1945, Karpe hizo un importante aporte al demostrar que existía una respuesta anormal al electroretinograma (ERG) no registrable en pacientes con retinopatía pigmentaria, y que esta respuesta electrofisiológica se obtuvo en personas antes de la aparición de cambios clínicos u oftalmológicos.

Con los progresos en el estudio de ERG se pudo conocer las respuestas de conos y bastones separadamente. Se destacan los trabajos de Gouras y Carr, los cuales descubrieron que en casos tempranos de retinosis pigmentaria los pacientes tuvieron marcadamente reducida la respuesta

escotópica (bastones) al ERG, mientras que el ERG fotópico (conos) es relativamente normal. (15)

Las investigaciones realizadas por Carr, Berson y Krill, mostrando que el daño de los bastones antecede al de los conos en casos primarios, hizo que el término “distrofia de bastones – conos” comenzara a ser sinónimo de retinosis pigmentaria. (15)

En el año 1968, Berson, Gouras y Gunkel publicaron un artículo sobre distrofia progresiva de conos–bastones, cuyo patrón electroretinográfico no fue relacionado con la retinosis pigmentaria por las características atípicas. Paralelamente Masoff y Frankelstein obtuvieron resultados similares, lo que les permitió reportar dos tipos básicos de patrones en la retinosis pigmentaria : el tipo I, dado por la enfermedad de bastones y el tipo II, en el que el daño afecta tanto a bastones como a conos. (15)

Con más actualidad aparecen los estudios de Peter Gouras, Gunkel y Heckenlively y, aunque algunos de ellos han sido motivo de análisis crítico muy severo, no se pueden soslayar, han enriquecido los conocimientos sobre esta compleja enfermedad. Cada día son más los científicos dedicados a las investigaciones básicas como Laties, Charles García, Jacobson, Romeu Caffé y muchos otros, cuya lista haría interminable este capítulo. Ojalá que el éxito sea realidad para beneficio de los enfermos.

Cuba no ha permanecido pasiva en la atención a los enfermos con retinosis pigmentaria; los primeros estudios realizados corresponden al año 1951, al crear los mecanismos dirigidos a examinar a personas sospechosas de tener la enfermedad. (6) En la Década de 1960 – 1970 se reportaron los

resultados del campo visual en sujetos con retinosis pigmentaria y, posteriormente, se contó con los estudios de patologías oculares asociadas a la retinosis pigmentaria y las alteraciones de la hemodinámica, a la vez que se investigaba en cirugía experimental como una opción que contribuyera a detener o mejorar el progreso de esta enfermedad, pero no es hasta el año 1987 que se aplica en el ser humano. (1; 4; 5)

En el año 1990, comenzó el desarrollo del Programa Nacional de Retinosis Pigmentaria, y los equipos multidisciplinarios de trabajo han continuado haciendo investigaciones, tanto básicas como clínicas y experimentales.

En 1994 se realizó el primer corte de la investigación nacional sobre esta enfermedad en Cuba, obteniéndose la prevalencia, algunas características epidemiológicas y el resultado obtenido con la terapéutica preconizada por el profesor Orfilio Peláez en el I Simposio Internacional de Retinosis Pigmentaria en el Palacio de las Convenciones de La Habana en ese año.

CARACTERÍSTICAS GEOGRÁFICAS Y SOCIALES DE LA PROVINCIA DE LAS TUNAS.

La Provincia de Las Tunas, limita al norte con el Océano Atlántico, al este con la provincia de Holguín, al sur con la provincia de Granma y el golfo de Guacanayabo y al oeste con la provincia de Camaguey. Su territorio se caracteriza por extensa llanuras con algunas elevaciones y extensas áreas de carso, cubiertos por sedimentos delgados y discontinuos. Hacia el centro de la provincia los meses que alcanza la mayores precipitaciones es de Abril a Septiembre y el mes de mayor sequía Marzo. La temperatura media superficial del suelo es de 31,7 °C y la humedad relativa de 79,0 %.

Al finalizar el año 2000, Las Tunas tenía una población estimada de 530 573 habitantes, la densidad poblacional fue de 80.19 h/ km² y se encuentra en las principales ciudades (Las Tunas y Puerto Padre).

La función económica predominante de la provincia es la producción de la azúcar de caña, acero inoxidable, cultivos varios, industria alimentaría y sus derivados

Los servicios de salud actuales: 13 hospitales con una dotación de 2316 camas, 11 policlínicos y 3 ópticas. El total de médicos 2248 de los cuales 19 especialista en Oftalmología.

Dentro de las enfermedades no transmisibles, la mortalidad por enfermedades del corazón, constituye la primera causa de muerte en la provincia de Las Tunas, siguiéndole los tumores malignos, enfermedades cerebro vasculares y los accidentes. La morbilidad por enfermedades crónicas se comporta de la siguiente forma: Hipertensión Arterial (17,4 %),

Diabetes Mellitus (1,24 %), Asma Bronquial (6,83 %) dentro de las más frecuentes.

Se considera por estudios realizados por el Centro Provincial de Meteorología que las mejores condiciones de hábitat en la provincia de Las Tunas, se encuentran en el sur de la provincia.

ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE LAS BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD.

El carácter hereditario de esta enfermedad se puso en evidencia desde la primera descripción de una familia con hemeralopia, en 1744, por Ovelgün. (29) En un principio por la apariencia fundoscópica y su semejanza con la retinitis se le invocó un carácter inflamatorio a las lesiones, y esto originó el nombre equívoco de retinitis Pigmentosa, hoy aceptado por la generalidad de su uso (30).

Con los adelantos en el campo de la fisiología del sistema neuroendocrino, por un tiempo prevalecieron criterios sobre la posible relación de la función hipofisiaria con esta enfermedad, a los que sucedieron las teorías vasculares provenientes del desarrollo alcanzado durante los años 50 en las enfermedades de origen vascular. (30) A esta teoría contribuyó además, la obtención de los primeros modelos de la enfermedad a partir de ligaduras arteriales. (32 - 33)

Los avances de la bioquímica del sistema nervioso central y en particular de la fisiología del aparato visual, provocaron un cambio de dirección en la búsqueda de mecanismos patogénicos. Por ello todas estas teorías se fueron excluyendo mutuamente y han pasado a formar parte, en la fisiopatología, del grupo de factores de índole secundarios.

Los adelantos en el campo de la genética y la biología molecular llevaron a conocer los mecanismos involucrados a nivel celular en el proceso visual. Al descubrimiento del papel de diversas proteínas y otros compuestos en el ciclo visual le siguió la secuenciación y determinación de los genes que codifican su producción.

En 1984 se secuencian el gen de la rodopsina del cromosoma 3 (región 3q21-25). En 1990, le sigue el descubrimiento, de una mutación causante de enfermedad humana en la forma de retinosis pigmentaria autosómica dominante. (34, 35) El número de mutaciones se ha enriquecido continuamente hasta alcanzar alrededor de 90. Han sido descritas mutaciones en otros genes de proteínas del proceso visual, como la fofodiesterasa, periferina y la del gen del ROM. (36 - 39)

Simultáneamente se comenzó el estudio de la enfermedad en distintos modelos de animales que padecen de distrofias retinianas y en animales transgénicos que portan estas alteraciones genéticas.

El proceso de adquisición de conocimientos relacionados con estos trastornos es constante y ha abierto la posibilidad de explorar novedosas vías terapéuticas que modifiquen las alteraciones encontradas. A pesar de lo mucho que se ha avanzado en este campo, el estudio de las características fenotípicas de las distintas mutaciones ha mostrado en muchos casos una expresividad variable en análisis incluso de iguales mutaciones en una misma familia, lo que hace más complejo el problema e indica hacia la posibilidad de interacciones de múltiples factores aún ambientales.

Una de cada 80 personas posee el defecto genético capaz de provocar la enfermedad. (40,41) Los criterios de cada tipo de herencia, sugeridos después de un análisis crítico por Haim y colaboradores (42) fueron discutidos y aceptados como guía, con algunas modificaciones por el programa nacional cubano.

El estudio morfológico de las alteraciones que se pueden observar en la retinosis pigmentaria plantea múltiples dificultades, en lo que se refiere en la obtención de

muestras útiles de tejidos oculares en cantidad suficiente y, sobre todo, en etapas tempranas de la enfermedad.

Lo anterior influye en que su etiopatogenia aún no se haya definido con claridad por lo que se han propuesto y descrito diversos mecanismos fisiopatológicos. A continuación se detallan brevemente algunos de los más importantes:

- Insuficiencia vascular con deficiente aporte energético y nutritivo de la retina:

Se ha planteado el papel de los cambios vasculares evidenciado por cambios histológicos en los vasos sanguíneos, de algunas pruebas como la prolongación del tiempos circulatorios brazo retina. (43).

- Alteraciones inmunológicas:

Esta posibilidad ha sido avalada por el hallazgo de anticuerpos contra determinados antígenos retinianos. Aunque lo anterior es correcto, se plantea sean cambios de índole secundaria, posteriores a la exposición de proteínas liberadas a consecuencia de la degeneración retiniana, que, reconocidas por el sistema inmunológico, producen los cambios descritos. (44)

- Insuficiencia fagocítica del epitelio pigmentario con daño consecuente de los fotorreceptores (45)

El epitelio pigmentario cumple un importante papel en la fisiología retinal. Entre sus funciones más importantes se destacan la de formar parte de la barrera de difusión que se interpone entre la coriocapilar y los fotorreceptores, por lo que interviene activamente en los procesos de transporte de sustancias nutritivas y de desecho y en el mantenimiento de un ambiente extracelular adecuado alrededor de los fotorreceptores.

Los discos de los segmentos externos de los fotorreceptores se desprenden siguiendo un ritmo circadiano, con decaimiento preferentemente en presencia de luz para los bastones y en la oscuridad para los conos. Esto quiere decir que los bastones eliminan sus discos temprano al amanecer durante el periodo que son menos activos, mientras que los conos eliminan al comienzo del anochecer cuando son funcionalmente menos activos. Este mecanismo de los fotorreceptores le permite renovar los componentes de sus membranas. (46) El epitelio pigmentario fagocita los discos y realiza su digestión, para aprovechar sustancias que se reutilizan por los fotorreceptores y para la evacuación de sustancias de desechos, que de no excretarse serían extremadamente dañinas para las células. Se plantea que la no correcta identificación por parte de las células del epitelio pigmentario, conduce a la falla en su fagocitosis. Explicaciones alternativas se han ofrecido para explicar las alteraciones secundarias del epitelio pigmentario, entre el cambio en las propiedades de los mencionados receptores de membrana, a causa del proceso degenerativo, o la sobrecarga fagocítica del epitelio pigmentario a causa de una creciente decaimiento de segmentos externos de fotorreceptores. Se conoce, por estudios in vitro, que las características fenotípicas de las células del epitelio pigmentario influyen en su capacidad fagocítica, lo que podría explicar, en un futuro, la heterogeneidad de este grupo de enfermedades. Como resultado de la acción fagocítica, con la edad, el citoplasma de las células del epitelio pigmentario es reemplazado en parte por fagosomas que contienen melanina, lipofucsina o ambas. En distintas enfermedades este hecho compromete la función celular. Esto es especialmente cierto en la retinosis pigmentaria, donde la velocidad de decaimiento de los discos de los segmentos

externos es superior, por lo que histopatológicamente se ve ocupado el citoplasma por estas sustancias.

- Alteraciones de la composición bioquímica de la matriz interfotorreceptora o de los mecanismos bioquímicos de las células del epitelio pigmentario o de los propios fotorreceptores (45, 47)

Distintos estudios han identificado alteraciones en los mecanismos metabólicos y de transporte del epitelio pigmentario, que intervienen de forma secundaria en la enfermedad.

Es motivo de intensa investigación, en el presente, las complejas interrelaciones bioquímicas en los fotorreceptores y células del epitelio pigmentario y entre ellos y las demás células retinianas.

Este proceso se observa histológicamente por un acortamiento de los segmentos externos y migración apical de sus núcleos. En estudios avanzados, existe atrofia total con zonas sin fotorreceptores. Los conos también resultan implicados de manera similar, y son al menos parcialmente preservados en el polo posterior hasta estadios terminales, en las formas de distrofias bastones – conos.

- Han sido identificadas mutaciones en diferentes genes que codifican la producción de distintas proteínas importantes en el ciclo visual, como la rodopsina y fosfodiesterasa y aún cuando en algunos casos, como en la periferina y la ROM – 1, no se conocen todas sus funciones. (48)

Todavía no se sabe plenamente como estas proteínas mutadas conducen a la disfunción y muerte celular.

MUTACIONES EN EL GEN DE LA RODOPSINA:

En 1986 se describe el gen que codifica la síntesis de la rodopsina y poco tiempo después se descubre la primera mutación de la rodopsina. Los estudios continuaron y en la actualidad, ya se han descrito aproximadamente 90 mutaciones.

Entre los mecanismos que conducen a mutaciones del fotorreceptor, se encuentran los siguientes:

- Deficiencia de la movilidad en la molécula que dificulta la captación cuántica.
- Poca afinidad con el cromóforo 11 *cis* retinal.
- Inestabilidad de la molécula.
- Poca disponibilidad citosólica de la molécula por su retención y degradación ribosomal.
- Cambios en aminoácidos que conducen a mal plegamiento de la rodopsina.

Sung y colaboradores, en 1991, realizaron un estudio según el cual dividieron las distintas mutaciones de la rodopsina, conocidas hasta el momento, en dos tipos. Los criterios para su división fueron su semejanza con la rodopsina natural, su agregación electroforética, su regeneración con el 11 *cis* retinal y la localización celular de las regiones mutadas. De acuerdo con estos autores se identificó el tipo I, con semejanza a la rodopsina natural, poca agregación electroforética, buena unión al 11 *cis* retinal y adecuado transporte a la membrana plasmática, mientras que en el tipo 2 sucedía a grandes rasgos, lo contrario. Las expresiones fenotípicas diferían por su severidad, siendo el tipo II la más severa generalmente.

(49)

La heterogeneidad fenotípica es el resultado, al menos en parte, de la heterogeneidad molecular de estos trastornos sumados a otros fenómenos como la expresividad genética variable. Con este término se describe el fenómeno según el cual una misma mutación puede conducir a diferentes expresiones fenotípicas, dependiendo de diversos factores como la penetrancia incompleta y el polimorfismo.

Como se hizo referencia con anterioridad, múltiples trabajos han documentado la variabilidad de la expresión de estos trastornos incluso en mutaciones que producen cambios de distintos aminoácidos, en un mismo codón y aún en miembros de una misma familia con idénticas mutaciones. (50)

En la experiencia de T. Alemán (50) se puso en evidencia en el estudio de una familia autosómica dominante con una mutación en el codón 190 de la rodopsina, en la que grandes variaciones fenotípicas, en cuanto a la severidad de la enfermedad, fueron halladas dentro de miembros de la misma familia.

MUTACIONES EN LOS GENES QUE CODIFICAN LA FOFODIESTERASA, LA ROM – 1 Y LA PERIFERINA.

La periferina y la proteína de los segmentos externos de los bastones (ROM) son dos proteínas estructurales de las que se conocen poco sus funciones. A partir de su secuenciación se demostraron mutaciones en los genes que codifican su formación en algunas formas de retinosis pigmentaria, así como en modelos de animales de degeneración retinal (51, 52). También se ha demostrado la coexistencia de mutaciones de ambos genes, a lo que se ha dado en llamar forma digénica de la retinosis pigmentaria.(53)En esta última forma parece necesaria la

coexistencia de dos mutaciones, en este caso mutaciones en los genes que codifican para la perifera y la ROM – 1, para que se exprese el trastorno, quizás por sus interrelaciones funcionales.

La fofodiesterasa como se ha señalado con anterioridad desempeña un importante papel en la cascada de excitación visual. Han sido descritas mutaciones de los genes que codifican sus subunidades (alfa y beta) en familias de retinosis pigmentaria autosómica recesivas (53). Ello conduciría a una activación deficiente del ciclo visual, y por lo tanto, a su mal funcionamiento, con la posterior degeneración y muerte del fotorreceptor.

Las alteraciones en funciones de cooperación celular entre sistemas de conos y bastones, extremadamente complejas en capas medias, y sus conexiones con la capa de células ganglionares, se invocan como causa de la pérdida funcional en ambos sistemas.

Recientemente se descubrió en experimentos con retina bovina, que una proteína similar a la ROM-1 de los bastones existía en los conos y que está indisolublemente ligada a la perifera. Se ha postulado que quizás estas proteínas interactuando en conjunto sean indispensables en la diferenciación de ambos sistemas de conos y de bastones, y que su defecto o alteración conduciría a cambios en ambos sistemas. No se excluye del todo la posible influencia de factores ambientales en el proceso distrófico. Tal es el caso de las retinosis pigmentarias sectoriales, en las que se ha invocado el papel de la exposición a la luz solar como determinante de las alteraciones regionales observadas.

Ultimamente se han vigorizado los estudios relacionados con la apoptosis, proceso de muerte celular programada. Se ha descrito un excitante mecanismo

según el cual las células fotorreceptoras mueren por el disparo de los mecanismos de muerte celular programada. (54)

MECANISMO DE EXCITACIÓN VISUAL.

La generación de la señal electroquímica por parte del fotorreceptor, que pasará a las segundas neuronas en las vías de conducción hacia el sistema nervioso central, es precedida por un número extremadamente complejo y rápido de reacciones bioquímicas.

A diferencia de otros receptores, la excitación de los fotorreceptores depende de su hiperpolarización. Durante la oscuridad se establecen las llamadas “corrientes en la oscuridad”, que dependen del flujo de iones de sodio, siguiéndole un gradiente de concentración desde los segmentos internos de los fotorreceptores hasta los segmentos externos. En el segmento interno, el sodio es bombeado activamente hacia el espacio extracelular creando un relativo aumento de su concentración, mientras que el segmento externo se mantiene permeable al paso de estos iones.

El estímulo luminoso produce el abrupto cierre de estos canales y con ello la detención del transporte iónico en el segmento externo, con la acumulación de iones positivos en el espacio extracelular, lo que exagera la normal diferencia del potencial transmembrana o hiperpolarización. Esta hiperpolarización genera la ruptura de las vesículas sinápticas en la terminal sináptica de la célula y con ello el inicio del impulso nervioso en las neuronas de segundo orden (células bipolares). Sin embargo previo a esta cadena de sucesos, existe un complejo número de

reacciones que desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología de la retinosis pigmentaria y otras distrofias.

El inicio de la fototransducción está dado por la excitación de la rodopsina, molécula constituida por la unión de un aldehído derivado de la vitamina A que constituye el cromóforo y de una apoproteína, la opsina.

La transducción se produce en tres etapas. La primera en la que la luz activa los pigmentos visuales. La rodopsina el pigmento visual de los bastones tiene dos componentes: una parte proteica, la opsina que está incrustada en la membrana del disco que no absorbe luz, y un retinal que es derivado de la vitamina A. En su forma no activa la rodopsina contiene el isómero 11-cis, que encaja en el lugar de unión de la molécula opsina. La activación de la rodopsina comienza con la absorción de luz, que provoca un cambio en la configuración del retinal que pasa de 11-cis a todo trans. Esta reacción es la única etapa de la visión dependiente de la luz. Como resultado del cambio de configuración, el retinal deja de encajar en el lugar de unión de la opsina, que pasa a una configuración semiestable denominada metarrodopsina II y desencadena la segunda etapa de la transducción. La metarrodopsina II es inestable y se divide en minutos, en opsina y el todo trans-retinal es transportado desde los bastones a las células del epitelio pigmentario retinal en donde queda reducido a todo trans (Vit. A). El déficit de Vitamina A produce ceguera nocturna. En los conos como en los bastones los pigmentos visuales están formado por dos partes: la cono-opsina (proteína) y el 11-cis retinal, pero en este caso contiene tres pigmentos con distintas cono-opsina isomóferas que interaccionan con el 11 cis retinal de distintas maneras, haciéndose sensible a una determinada parte del espectro (visión de colores).

La segunda parte de la transducción se refiere a que las moléculas de pigmento activadas disminuyen la concentración citoplasmática de segundo mensajero GMPc. La concentración del GMPc está controlado por dos enzimas, se sintetizan a partir del GMP mediante la acción de la guanilil – ciclasa que está concentrada en el tallo del segmento externo y pasa a GMPc mediante la acción de la fosfodiesterasa GMPc una proteína asociada periféricamente a la membrana del disco. La concentración del GMPc se ve afectada por la luz, debido a que la fosfodiesterasa GMPc está controlada por los pigmentos visuales. En la oscuridad la fosfodiesterasa de GMPc es relativamente alta. La luz activa las moléculas de los fopigmentos lo que lleva a la activación de la fosfodiesterasa que rompe el GMPc y disminuye la concentración del mismo.

La disminución del GMPc inducida por la luz provoca en el foforeceptor el cierre de los canales activados por el GMPc (tercera etapa de la transducción).

El GMP roto su anillo produce el cierre de los canales y la hiperpolarización de la célula. Esta cadena de sucesos se produce de manera tal, que en cada paso se amplifica la señal inicial miles de veces, por lo que un solo fotón es capaz, por esta maravilla de la naturaleza, de excitar a la célula. Luego la rodopsina es inactivada mediante su fosforilación por una proteínquinasa que la hace afín a la arrestina, proteína que al unirse con ella detiene el ciclo y prepara a la célula para una nueva activación. (46, 56, 57, 58)

Alteraciones vítreas y del cristalino: Es típico en estos pacientes la presencia de opacidades y degeneraciones del cuerpo vítreo; estos hallazgos pueden ser los signos biomicroscópicos más tempranos de la RP y se relacionan con los cambios atróficos del tractus uveal y la degeneración retinal.

En la RP la ruptura de la barrera hematóvítrea ocurre como resultado de la destrucción del epitelio pigmentario, esto permite que diversos productos del plasma entren en la cavidad vítrea. Además los segmentos externos de los fotorreceptores destruidos liberan ácidos docosohexanoíco o sus productos de oxidación, estos pueden ser responsables de alteraciones vítreas e inducir una alteración en el cristalino. Las proteínas plasmáticas no parecen ser tóxicas para el cristalino. Por tanto la lesión puede ser inducida por otros componentes plasmáticos. Dos fosfolípidos plasmáticos (Lisofo Fatidil Colina y Lisofosfatidil Etanolamina) y dos ácidos grasos plasmáticos altamente insaturados (Acido araquidónico y ácido decosohexanoico o sus peróxidos), pueden originar la formación de cataratas (1).

Alteraciones del disco óptico: Por lo general se encuentra una palidez cérea, la cual puede llegar a una apariencia amarilla cérea intensa. Esta coloración puede o no estar asociada a otras alteraciones del disco óptico y no indica atrofia óptica usual; consideramos que pudiera estar relacionada con el estudio realizado por Szaimer, en 1982, el cual demostró que la membrana de Elsching es más gruesa y se continua con una membrana prerretiniana que toma forma de epitelio y es concéntrica al nervio óptico, lo que confirma su nacimiento y se describe en pacientes con RP y papila normal de uno a dos estratos celulares a nivel de estas

membranas, en caso de papila c rea se ha comprobado la existencia de 10 a 12 estratos celulares a este nivel (59).

Cambios circulatorios: Desde hace tiempo llamaron la atención los cambios vasculares que se producen en la RP. Estos se correlacionan con el grado de afectación funcional en la enfermedad y con otros hallazgos clínicos. Entre las alteraciones vasculares en la RP se destacan el estrechamiento de la luz de las arterias retinales por hiperplasia de la íntima, la disminución del calibre de los vasos de la retina a predominio arterial y el daño de los vasos coroideos. (60)

Otros autores entre ellos Wagenmann han encontrado que la ligadura de las arterias ciliares cortas posteriores causa un cuadro clínico similar al de la RP. Weistein y colaboradores plantearon que las anomalías vasculares coroidales o retinales estarían presentes como sustratos en la RP (61).

En estudios realizados por Copello y Peláez (59) han coincidido con otros autores al demostrar que existen alteraciones de la hemodinámica ocular expresada en tiempo prolongado, en la circulación brazo – retina, que se correlacionan con el estadio clínico de la enfermedad, así como alteraciones en los valores de velocidad circulatoria media de la arteria oftálmica medida por Doppler ultrasónico.

Cambios pigmentarios: La pigmentación del fondo ocular constituye un rasgo distintivo de la RP y corresponde a células cargadas de melanina situadas cerca de los vasos sanguíneos. A pesar de haber sido descrito sus características, el origen de estas de células ha sido controversial.

Se ha postulado que constituyen macrófagos, células de Muller cargadas de melanina o la migración de células proveniente del epitelio pigmentario (62). Estas células se hacen intrarretinales y, en su crecimiento y migración, contribuyen a la formación de membranas epirretinales, a la ruptura de la barrera hematorretinal, y presumiblemente al empeoramiento del proceso degenerativo. (63)

Alrededor de los vasos sanguíneos se engruesa la matriz extracelular que toma aspecto similar a la membrana de Bruch, y como en esta última se observan depósitos lipídicos y cálcicos (64). Es este cambio el que transforma la apariencia de los vasos sanguíneos hacia un aspecto hialino. El engrosamiento de la matriz extracelular va acompañado del engrosamiento de la membrana de Bruch, por depósitos difusos que pueden interferir con el adecuado intercambio de los fotorreceptores y el epitelio pigmentario a través de esta membrana.

Las células del epitelio pigmentario, por la gran sobrecarga fagocítica, se muestran llenas de fagosomas cargados de melanina, lipofucsina, o ambas, lo que como se mencionó, sacrifican su capacidad funcional. Es por tal disfunción que toman un aspecto pálido, que confiere al fondo de ojo el aspecto hipopigmentado, no homogéneo, por la existencia de zonas con atrofia total de células epiteliales. Ambos cambios alternan con zonas con las típicas espículas óseas.

Se ha señalado la correlación entre la presencia de células del epitelio pigmentario y el engrosamiento de la matriz extracelular, con la disfunción y muerte de los fotorreceptores, lo que se ha considerado sea expresión de la interferencia con el normal funcionamiento de la barrera hematorretinal. Como resultado de esta observación, se ha postulado que la muerte de células en capas internas de retina puede estar relacionada con cambios en el flujo sanguíneo (64).

A pesar del enorme avance de la biología molecular en la última década, y de la velocidad con que se avanza en el conocimiento de estos trastornos, su enorme diversidad, plantea la multitud de factores que se interrelacionan en su fisiopatología.

MATERIALES Y MÉTODO.

Características Generales de la Investigación

Se realizó un estudio descriptivo en 296 pacientes residentes en Las Tunas a los que se les confirmó el diagnóstico de Retinosis Pigmentaria en el período comprendido desde el 1ro de Abril de 1990 hasta el 31 de Marzo de 1999.

Estos pacientes fueron atendidos en el Centro Provincial de RP de Las Tunas, donde labora un equipo multidisciplinario integrado por oftalmólogos, genetistas, otorrinolaringólogos, psicólogos, clínicos y bioquímicos, que los atendieron según el perfil propio de su especialidad.

Hasta la fecha el Centro Provincial de RP tiene diagnosticados 318 pacientes, pero el universo de esta investigación quedó integrada por 296 enfermos que acudieron regularmente a las consultas y en los casos que fue necesario se ingresaron para su estudio por todas las especialidades citadas. Se excluyeron 22 pacientes debido a las siguientes causas:

- ♦ Fallecidos.
- ♦ No acudieron a la cita para la investigación.
- ♦ Se fueron de la provincia, lo que no fue posible localizarlos.

En los meses de Abril, Mayo y Junio de 1990 se realizó la pesquisa a la población Tunera. El grupo multidisciplinario visitó todos los municipios en varias oportunidades para examinar a los pacientes diagnosticados, contando con el apoyo del médico de la familia, organizaciones de masas (CDR, FMC), y la Asociación de Ciegos y Débiles Visuales (ANCI), quienes

en la base captaron los posibles portadores de la enfermedad según los grupos de riesgo siguientes:

- ◆ Ciegos y débiles visuales sin diagnóstico de certeza.
- ◆ Hijos y familiares de los portadores de la enfermedad conocida.
- ◆ Pesquisa orientada hacia la detección de morbilidad oculta (individuos con ceguera nocturna, miopías y sordomudos).

Esta investigación tuvo como finalidad describir algunas características clínicas de la Retinosis Pigmentaria (RP) con los diferentes patrones de herencia con esta enfermedad de la provincia de Las Tunas. Para lo cual se habilitó una consulta donde se realizó examen oftalmológico completo, perimetría cinética, electroretinograma (ERG) y árbol genealógico para su estudio genético.

Criterios diagnósticos de la enfermedad:

- Antecedentes familiares de la enfermedad.
- Sintomatología
- Hallazgos oftalmológicos en el examen físico.
- Prueba diagnósticas: visión, perimetría y E.R.G. (Este último se consideró indispensable su alteración).

Por supuesto se excluyeron los casos que simulan un cuadro clínico de RP.

Enfermedades inflamatoria infecciosa (Sífilis, Rubéola, Sarampión, Paperas). Cistinosis, cambios pigmentarios seniles, traumatismos, enfermedad de Coats, alteraciones oclusivas vasculares, abetalipoproteinemia y déficit de vitamina A. entre otras.

METÓDICA:

1.-Para relacionar el tipo de herencia con las variables biológicas de edad y sexo se procedió a:

A) Clasificar los pacientes estudiados por grupos de edades de acuerdo a los siguientes intervalos:

- ❖ 0 – 18 años.
- ❖ 19 – 34 años.
- ❖ 35 – 49 años.
- ❖ 50 – 64 años.
- ❖ 65 y más años de edad.

B) Cuantificar las características sexuales:

- ❖ Sexo masculino.
- ❖ Sexo femenino.

2.- Para determinar el patrón de herencia se les confeccionó árbol genealógico a las familias por el especialista de genética clínica, teniendo en cuenta la siguiente clasificación y parámetros que evalúan la misma: (65)

Patrón de herencia autosómica dominante.

- Las personas afectadas tienen unos de sus padres afectados, a menos que el gen con el efecto anormal sea el resultado de una nueva mutación.

- Las personas heterocigóticas afectadas que se casen con una persona no afectada tienen como promedio igual número de hijos normales que afectados (50%).
- Las hembras y los varones tienen la misma probabilidad de ser afectados.
- Los miembros no afectados de una familia no transmiten el carácter a sus hijos.
- Los miembros afectados están presentes en todas las generaciones, como si descendieran verticalmente de una generación a la siguiente.

Patrón de herencia autosómica recesiva:

- Las personas afectadas por un carácter recesivo generalmente son hijos de padres no afectados (heterocigótico).
- A menudo, más de un hijo en la familia está afectado, y por término medio una cuarta parte de los hermanos del propositus está afectado.
- Los varones y las hembras tienen la misma probabilidad de estar afectados.
- Los padres del niño afectado pueden ser consanguíneos.
- Se observa que es típica la aparición del carácter recesivo en alguno de los hermanos del propositus pero no en otros parientes, por lo que se ha llamado horizontal

Patrón de herencia recesiva ligada al X:

- Los caracteres recesivos ligados al cromosoma X se expresan con mayor frecuencia en los varones que en las hembras.
- Un hombre afectado por un carácter recesivo ligado al cromosoma X transmite el alelo recesivo mutado a todas sus hijas, que serán portadoras y a su vez lo transmiten al 50 por ciento de sus hijos varones, que expresarán la enfermedad y al 50 por ciento de sus hijas que serán portadoras.
- Un hombre afectado jamás transmite el carácter a sus hijos varones.

Patrón de herencia no definida:

- Simple: Casos aislados que no cumplen los postulados para los diferentes tipos de herencia.
- Múltiples: Dos o más individuos afectados en una misma familia que no satisfacen los postulados para los diferentes tipos de herencia.

Posible herencia Mitocondrial (66).

- Árboles genealógicos que demuestran transmisión exclusivamente a través de las hembras.

- 3.- Para describir el examen oftalmológico se realizó examen objetivo y subjetivo a todos los pacientes.
- 3.1. – Se exploró agudeza visual (visión central) con optotipo de Snellen a seis metros.
- 3.1.2. –Se realizó permitiría (visión periférica) con perímetro de Goldman y un estímulo de luz blanca con sumas VI y IX.
- 3.1.3 –Se hizo refracción dinámica o ciclopléjica según edad de los pacientes estudiados, usando optotipo de Snellen, caja y armadura de prueba.
- 3.1.4.- Se realizó tonometría utilizando tonómetro de Shiotz estándar con doble pesada (5,5 g y 10 g) y gonioscopía con lente Goldman y a los pacientes con sospecha de glaucoma se les realizó curva tonométrica, tonografía manual, campo visual y pruebas provocativas en dependencia del ángulo camerular.
- 3.1.5.- Se hizo biomicroscopía con lámpara de hendidura con biomicroscopio Opton para el examen de:
- Córnea.
 - Cristalino.
 - Vítreo.
- 3.1.6. – Se realizó oftalmoscopia directa con oftalmoscopio eléctrico de alta eficiencia Carl zeis – jena para el examen de:
- Disco óptico.
 - Vasos.

- ❑ Mácula. (Se realizó angiografía fluoresceínica en los casos que lo requirieron)
- ❑ Pigmentos.
- ❑ Se realizó oftalmoscopia indirecta con oftalmoscopio binocular para el examen de la periferia retinal.

-

3.1.7. – Para conocer las alteraciones electrofisiológicas se procedió a:

Realizar electrorretinograma (ERG) con equipo de electroencefalograma (EEG) y electrodo corneal Handaya, con una estimulación de 1 Joule y una frecuencia de 52 a 56 ciclo/seg. Se clasificó de acuerdo a la respuesta en normal, subnormal y extinguido según normas del laboratorio del Hospital “Dr. Ernesto Guevara de la Serna”.

3.2 – Para comparar el comportamiento clínico de los pacientes con Retinosis Pigmentaria y el patrón de herencia según debut y estadio clínico de la enfermedad, se tuvo en cuenta la clasificación cubana del Dr. Peláez (1). (Anexo 1)

3.3. – Para el estudio de audición se creó una consulta con el especialista de ORL, el cual después del examen físico le indicó a todos los pacientes audiometría y pruebas vestibulares en el Hospital Provincial docente “Dr. Ernesto Guevara de la Serna”, donde se confirmaron los diagnósticos de Síndrome de USHER.

- 3.4 – El especialista en Medicina Interna examinó a todos los pacientes para el diagnóstico de enfermedades asociadas y síndromes que incluyen a la RP, indicándole análisis de sangre habituales a todos los pacientes y en los casos que lo requirieron estudios específicos del aparato cardiovascular, neurológico, endocrino y genitourinario.
- 3.5 – Para la confirmación del diagnóstico del Síndrome de Kearns Sayre con herencia mitocondrial, además de la valoración clínica y electrocardiográfica, se tomaron muestras de biopsias del músculo deltoides que fueron analizadas en microscopía electrónica en el Departamento de anatomía Patológica del Hospital Hermanos Amejeiras, donde se concluye la alteración a nivel de las mitocondrias, previa coordinación con ese departamento.
- 3.6 – El psicólogo examinó a todos los pacientes para la caracterización de los mismos y realizó las pruebas (Idare, Raven, Weil o Weis) según el caso para el diagnóstico del retraso mental.

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS.

La información fue recogida en una Historia clínica Epidemiológica diseñada por el Grupo Nacional de RP donde se recoge información general como: Nombre, Edad, Sexo y Municipio a que pertenece; además de datos específicos (Ver anexo 2) que incluyó las variables capaces de dar salida a los objetivos propuestos. Se introdujeron en una base de datos del sistema FOX BASE, después fueron analizadas en el sistema EPINFO versión 6.04 con el que se calculó análisis de varianza ANOVA para los datos numéricos con respecto a la variable edad, obteniéndose edad media, mínima, máxima y desviación estándar, relacionándolo con el estadio.

Se realizó el procesamiento estadístico de los resultados con los estimados de población según municipios y total, obtenidos del Comité Estatal de Estadística y la Dirección Provincial de Estadísticas del MINSAP, con los que se realizaron los cálculos de la prevalencia.

Se realizaron análisis de proporciones, chi cuadrado, prueba exacta de Fisher y chi cuadrado con tendencia lineal, empleando el sistema statistics.

Se consideraron significativas valores de $p < 0.05$. Los resultados fueron expresados en cuadros y gráficos.

RESULTADOS

La tasa de prevalencia de la RP en la provincia de Las Tunas fue de 6,07 x 10 000 Hab., distribuidos por municipios de la siguiente forma: Colombia (11,4), Las Tunas (8,4), Amancio (5,8), Menéndez (4,0), Puerto Padre (3,7), Manatí (3,0) y Jobabo (2,9).

Los pacientes comprendidos entre las edades de 19 a 34 y 35 a 49 años, fueron los mas afectados, 31,8 % y 25,3 % respectivamente, seguidos del grupo de 50 a 64 años con 19,9 %. Las edades extremas hasta 18 años y 65 o más tuvieron resultados similares 11,1 % y 11,8 %.

El porciento de afectados por sexo fue: Masculino 55,1; Femenino 44,9. no hubo predominio del sexo a determinada forma clínica.

La RP típica fue la forma clínica más frecuente en este estudio (75,6 %) muy diferente de la RP asociada (14,8 %) y la atípica (9,4).

En la distribución de los pacientes por estadios se encontró en estadio I 79 (26,7 %), estadio II 66 (22,3 %), estadio III 62 (20,9 %) y estadio IV 89 (30,1 %). Diferencia no estadísticamente significativa.

La edad media de los pacientes estudiados fue 30,6 para el estadio I, aumentando paulatinamente por estadio hasta 50,4 en el estadio IV.

La distribución de los pacientes con RP según tipo de herencia encontramos que de 144 familias estudiadas el mayor número correspondió a la herencia AR 51 (35,4%) contra 18 (12,5 %) en la AD, siendo el número de pacientes poco diferentes 78 (26,7 %) y 116 (39,2 %) respectivamente, a pesar de la diferencia de la cantidad de familias. Con la herencia ligada al X existió una sola familia en la casuística estudiada.

Al relacionarse la clasificación clínica según herencia se encontró que para la forma típica (AD 29,5; AR 34,4; ND 32,1 y Lig X 100 %) y atípicas (AD 35,7; AR 21,4; ND 42,9 y Lig X 0 %). No existió predominio de determinada herencia, sin embargo en la RP asociada (AD 6,8; AR 75,0; ND 18,2 y Lig X 0) predominó la herencia AR.

En la distribución de la herencia y estadio no hubo diferencia porcentuales importantes. Profundizando en estas dos variables se tuvo además en cuenta el debut de la enfermedad y se obtuvieron los siguientes resultados: Debut precoz (170 pacientes), Debut juvenil (84 pacientes) y Debut tardío (42 pacientes), sin predominio de determinada herencia. El debut precoz fue el más frecuente para este estudio y en él se obtuvo un 34,7 % de pacientes en estadio IV, en comparación al debut juvenil con (22,6 %) y el tardío (26,1 %).

Se analizaron los pacientes por años de evolución de la enfermedad, debut y estadio encontrándose resultados significativos en los pacientes con 15 y más años de evolución obteniéndose para el debut precoz, diferencias de 13,6 % estadio I y un 50 % en estadio IV.

En el examen oftalmológico los hallazgos más importantes para esta enfermedad ocurren en el fondo del ojo y en los medios refringentes (Cristalino y vítreo), en el cristalino encontramos un 50 % de los pacientes con cataratas o afaquicos. Al distribuirlos por herencia se encontró un predominio en la Lig X (77,8 %) y pocas diferencia en la AD (48,1) y AR (44,0 %).

Las alteraciones vítreas se describen precozmente en estos enfermos desde estadios iniciales por lo que la afectación fue alta para todos los tipos de herencias en porcentos: Lig X(88,9); AD (74,2) y AR (75,0).

En el disco óptico lo más frecuente fue su aspecto céreo en todos los tipos de herencia AD (64,6 %); AR (74,1 %); Lig. X (88,9 %).

Se observó un 100 % de disminución del calibre vascular en la RP Lig. X 84,8 y 87,1 en la herencia AD y AR respectivamente.

Las lesiones coroidales fueron muy frecuentes. Se consideraron muy alterada en el 100 % de los pacientes con RP Lig. X ; 91,1 para la AD y 92,2 para la AR.

Las alteraciones maculares se comportaron de la siguiente manera: Patológico (94,9 %) en la AD; (94,0 %) en la AR y un 100 % en Lig. X.

El ERG fue realizado a todos los pacientes para concluir en diagnóstico. Se registraron 276 pacientes con respuesta extinguida y 20 pacientes con respuesta sub normal, en la distribución por herencia se encontró pocas diferencias (Lig. X 100 %; AD 93,7 % y AR 91,4 %).

Los síntomas más frecuentes fueron: Mala visión nocturna con 245 pacientes (82,7 %), con fotofobia 168 pacientes (56,1 %) y tropezaban con los objetos 198 (66,8%).

El resultado de la refracción en estos pacientes (por ojos) fue mínima la diferencia. El astigmatismo miópico con 28,1 % y la miopía con 24,1 % fueron los defectos refractivos más frecuente en este estudio, siguiéndoles en frecuencia el astigmatismo hipermétropico, la hipermetropía y el astigmatismo mixto.

El glaucoma primario se diagnosticó en un 3,4 % y las alteraciones de la motilidad ocular en 22 %.

En los pacientes con RP atípica la forma sin pigmento fue la más frecuente en 92,8 % y para las formas asociadas el síndrome de Usher con 79,5 %.

DISCUSIÓN:

La Retinosis Pigmentaria se ubica dentro de las afecciones de curso crónico, lento y progresivo y como explicamos anteriormente la experiencia acumulada y los resultados obtenidos durante muchos años por el profesor Peláez, en el año 1990 comenzó el Programa Nacional de Retinosis Pigmentaria.

En la Provincia Las Tunas en el Hospital Provincial Docente Dr. Ernesto Guevara de la Serna en la consulta de Retina se atendían estos pacientes de RP. Conociéndose según registros estadísticos del hospital sólo 14 pacientes diagnosticados en 10 años

En Septiembre de 1991 se realizó el primer corte de esta pesquisa diagnosticándose 70 pacientes con RP. El 2 de Diciembre de ese año se inaugura el Centro Provincial de Retinosis Pigmentaria que ha mantenido el estudio sistemático y profundo a familiares con RP incrementando el número de enfermos en 1993 (174), 1995 (210), 1997 (296) y en la actualidad en 1999 (318) pacientes como puede observarse en el cuadro I. La prevalencia conocida de la RP ha ido en ascenso encontrando un número elevado de enfermos que permanecido ocultos, siendo en estos momentos de $6,07 \times 10^4$ habitantes.

La Provincia de las Tunas fue una de las cuatro primeras que comenzó a realizar la pesquisa junto a Granma, Santiago de Cuba y Sancti Spíritus, por lo que en 1994 el profesor Peláez publica (1) las prevalecias encontradas a escala nacional donde en Las Tunas se reportó $4,1 \times 10^4$ habitantes, al igual que Granma, como las provincias de mayor prevalencia conocida con respecto al resto del país, pero debido fundamentalmente a que comenzó el

estudio desde 1991 y el resto de las provincias del país se fueron incorporando paulatinamente creando los centros o servicios para la atención a estos enfermos.

En 1999, la prevalencia conocida de Cuba fue de 3.6 x 10 000 habitantes a 10 años de haber comenzado el programa de RP.(67) Consideramos que la tasa en Tunas y en Cuba es relativamente alta en consideración a importantes estudios que reportan valores por encima de 1 x 4 000. (68 - 71) La bibliografía revisada indica que son numerosas las encuestas realizadas en diferentes regiones del planeta, a pesar de esta evidencia Rosemberg, (72) plantea que la información sobre la epidemiología de la RP es profusa y tiene como principal deficiencia que casi todos estos estudios se han realizado en escuelas de ciegos, débiles visuales y otras instituciones que cuentan con poblaciones muy específicas. Este hecho ha propiciado que se ofrezcan datos de prevalencias altas como la encontrada en la India (69) donde se obtuvo un estimado de 1 x 1878, y tan bajas como las halladas por Tanabe, (72) Japón 1992, que ofrece cifras de 0,8 de la población afectada.

Una aproximación que parece juiciosa es la emitida por Baugmann en 1980, este autor plantea que en encuestas poblacionales abiertas, la prevalencia de RP es de alrededor de 1 x 4000 habitantes de todas las edades especialmente en EUA(41). Por su parte Lindsted (73), en 1972, al estudiar niños con esta afección en Suecia obtuvo estimados de 0,15 enfermos x 1000 habitantes.

En este contexto, vale destacar las investigaciones epidemiológicas efectuadas por Rosemberg (74) y Haim (75) en Dinamarca con un registro exhaustivo de los pacientes atendidos en la Clínica Nacional de la Visión de Copenhague. La

prevalencia estimada en menores de 18 años fue de 1,0 x 1000 en tanto que en la población adulta esta cifra aumentó hasta un enfermo x 3026 habitantes mayores de 15 años.

Otra encuesta que se debe destacar es la llevada a cabo por Puech en el Norte de Francia en 1991 (76) este autor efectuó un estudio epidemiológico a gran escala en pesquisaje masivo en una población de 4,000 000 de habitantes, en el que detectó 1660 enfermos y una prevalencia de 1 x 1490.

En la Provincia Las Tunas, la distribución por municipios, (cuadro II) varió desde una prevalencia muy elevada 11,4 x 10,000 habitantes en Colombia hasta de 2,9 x 10,000 habitantes en Jobabo. Consideramos que estas variaciones pueden depender de la calidad en la búsqueda de pacientes y familiares, del tipo de herencia y factores socioeconómicos de la zona entre otros.

Profundizamos en dos aspectos que pueden influir en estos resultados: la consanguinidad y la exposición a las radiaciones solares. Al analizar la consanguinidad de estos pacientes se obtuvo un 31,25 % con familias consanguíneas sin predominio de un municipio en especial. Dentro de los factores ambientales se realizó un estudio en el Centro de Meteorología de la Provincia y se encontró un predominio de horas/sol reportada en el norte de la provincia, donde sin embargo se encuentran los municipio de menor prevalencia de la enfermedad (Puerto Padre y Manatí). Se escogieron al azar 50 pacientes con RP en que su trabajo estaba relacionado con la exposición solar (Obrero Agrícola) y se compararon con 50 pacientes iguales, en que su labor no tenían exposición solar. Se concluyó que el 52 % de los expuesto al

sol, se encontraban en estadios finales de la enfermedad, estos resultados nos hacen reflexionar que la exposición a la radiaciones solares pudieran acelerar la evolución de la enfermedad y no aumentar el número de pacientes enfermos en determinada región.

Un estudio similar al nuestro fue realizado por Hernández y Peláez en Ciudad de La Habana, La Habana y en la Isla de la Juventud en 1998 donde encontró cifras inferiores a las nuestras como 2,8, 2,9 y 3.8 por 10,000 habitantes respectivamente (77). Esto ha sido motivo de análisis en diferentes talleres nacionales de RP por la mayor prevalencia de esta enfermedad en las provincias Orientales respecto al Occidente del País, no existe una explicación, pero se han invocado teorías sobre este hecho como son: La consanguinidad, factores ambientales, culturales y la herencia por su puesto entre otros.

La mayoría de los autores consultados (78, 79) señalan que la prevalencia de RP aumenta con la edad, con marcado incremento a partir de los 18 años. En la población de edad inferior de Dinamarca, Rosemberg (72) demostró que la prevalencia por edad específica mantenía una tendencia al incremento rápido y sostenido a medida que la edad aumentó hasta los 17 años.

Por su parte Haim (75) y otros investigadores (69, 79) sitúan la edad específica de prevalencia para la RP típica entre los 40 y 50 años de edad. Es decir, a partir de la cuarta década de la vida, con una desviación típica de alrededor de 13,5 años. Este hallazgo indica que en las encuestas poblacionales revisadas, la mayor proporción de los enfermos mantiene edad mediana que se ubican entre los 25 y 55 años cumplidos. Cabe señalar que Pueg en Francia (78) encontró un aumento brusco de las tasas a partir de los 45 años de edad.

Una observación interesante es la introducida por Haim en 1992. (75) Este autor estandarizó la edad específica de prevalencia de la RP no asociada usando la metodología publicada por la OMS y las comparó con las reportadas en Gran Bretaña y Estados Unidos de Norteamérica, hasta llegar a la conclusión de que la edad perteneciente para la RP pura creció hasta los 40 a 50 años en la población adulta que residía en Dinamarca, en 1988. (75) En encuesta efectuada en Cuba 1994 por Peláez, se recoge información valiosa relacionada con la edad específica de prevalencia de esta entidad nosológica observándose que la mayor proporción de pacientes con RP fue determinada a partir de los 15 años de edad hasta los 19. El intervalo de edad de mayor prevalencia fue de 30 a 44 años con 29,8 %(1).

En el presente estudio, el grupo de 19 a 34 años y el de 35 a 49 (Cuadro III), fueron los más afectados con 31,8% y 25,3% (no diferencias significativas entre ellos), le siguió el grupo de 50 a 64 años y por último las edades extremas de la vida, los menores de 18 años y mayores de 64 años. Entre estos grupos se obtuvieron diferencias de $p < 0.01$.

Como podemos observar en las edades en que predominó esta enfermedad es en las cuales el hombre está en plena capacidad para estudiar y trabajar, por lo que estos pacientes presentan alteraciones psico-sociales debido a su limitación visual, lo que en ocasiones les dificulta su incorporación a las actividades socialmente útiles, en esto es muy importante la labor del Psicólogo y los rehabilitadores que permite su vida con la menor afectación social.

En todos los estudios revisados (73,75,78) siempre se ha confirmado mayor proporción de hombres afectados que de mujeres, esta es una característica muy

propia de la variedad epidemiológica referida específicamente a los factores de herencia de la RP.

Las tasas estandarizadas por sexo indican una prevalencia de 4 hombres y de 2,5 mujeres por 10 000 habitantes afectados respectivamente, esta diferencia ha sido, en la casuística de Haim (75) significativa estadísticamente. La información acopiada por Peláez en 1994, determinó para Cuba una razón de 1,4 hombres afectados por cada mujer. En la Provincia Las Tunas (Cuadro III) el 55,1 % representó el sexo masculino y un 44,9% el sexo femenino, diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$). La relación hombre / mujer fue de 1,22 hombre por cada mujer lo que coincide plenamente con otros estudios poblacionales. (1, 73, 75, 78)

Y si se comparan estos datos con la clasificación clínica de RP (Cuadro IV) no hay diferencias significativas entre el sexo y las formas clínicas de: típica, atípica y asociada.

La RP Típica fue la forma clínica más frecuente en este estudio con un 75,6 % siguiendo en orden de frecuencia la RP asociada con un 14,8 % y la RP atípica con un 9,4 % ($p < 0,001$) como podemos observar en él (cuadro V), pero queremos señalar que en los pacientes diagnosticados atípicos, el grupo de edad de mayor porcentaje fue el de menor de 18 años con un 50 %. Por estos resultados deducimos que se debe a que la RP sin pigmento ocupa la mitad de las formas atípicas lo cual es diagnosticado en niños y adolescentes, que con el transcurso de los años aparecen las pigmentaciones del fondo de ojo y hace que esta variedad de RP típica, sea más frecuente en edades mayores. La mayoría de los autores plantean que la no presencia de pigmentos es un

estadio evolutivo de la enfermedad en etapas tempranas y no una variedad clínica. (3)

Al relacionar el promedio de edad con la clasificación evolutivo-pronóstica (Cuadro VI), encontramos que para el estadio I de 79 pacientes la edad media es de $30,6 \pm 14,9$. Para el estadio II de 66 pacientes, la edad media fue $37,7 \pm 16,4$. Para el estadio III de 62 pacientes, la edad media es de $43,7 \pm 15,5$ y por último el estadio IV de 89 pacientes, la edad media es de $50,4 \pm 18$. La edad media por cada categoría de estadio va aumentando paulatinamente al estadio superior, sin embargo, en el estadio I hay pacientes desde 5 años hasta 65, en el II de 7 años hasta 73, en el III de 19 a 86 y en el IV de 14 años a 90 años. Por lo que a pesar de que encontramos en cada uno de los estadios niños, jóvenes, adultos y ancianos, evidentemente, el estadio aumenta según aumenta la edad, con una significación estadística de $p < 0.01$ (ANOVA).

Al analizar la distribución de los pacientes estudiados por estadio, podemos decir que en el estadio IV con 89 pacientes, que representan el 30,1% y el estadio I con 79 pacientes, 26,7% no existen diferencias estadísticas significativas, por lo que al realizar este corte de la investigación desde 1990 hasta la fecha, a medida que diagnosticamos pacientes en estadios precoces, se ha obtenido un equilibrio entre estos estadios extremos, pues en los primeros años, al comenzar el programa de RP, la mayoría de los pacientes que se diagnosticaban, llegaban a nosotros en estadios finales de la enfermedad. Esto demuestra, que el estudio sistemático a los familiares de los pacientes es importante para la obtención de estos resultados.

Múltiples han sido los estudios dedicados a profundizar en la forma de transmisión de la RP (80, 81). Uno de los más exhaustivo es el publicado por Van Den Born en 1992 (82) este autor efectuó una investigación retrospectiva con pacientes censados en el registro para ciegos de Holanda con una población de 10,000 débiles visuales procedentes de 8,000 familias, encontrando todos los patrones de herencia mendeliana distribuidos de la siguiente forma: AD 22,4 %, AR 30,1 %, Lig al X 10,4 % y casos esporádicos 37.1 %. Otros estudios fueron realizados en Bélgica, EE.UU., Noruega y otros países con similares resultados (3, 80, 78, 83, 84) aunque en la encuesta norteamericana la AR alcanzó 83,9 % de los pacientes estudiados porque en este grupo se incluyeron casos simples o esporádicos. La escuela cubana de RP considera el grupo de herencia no definida aquellos casos simples, múltiples y desconocidos.

En Cuba, Peláez (1) reportó el estudio realizado a nivel nacional, el 42 % de AR, 25.1 % de AD, 3.0 % Lig al X y 29,6 % de pacientes no definidos. En el Cuadro VII de este estudio se puede apreciar la distribución de los pacientes según herencia con un 39,2 % de A. R, 31,1 % no definido, 3.0 % Lig al X y 26,7 % de A. D, datos muy similares encontrados en otras provincias pero que difieren en la provincia de Sancti Spíritus (85) que predominó la AD con 39,5 %.

Al analizar el modo de herencia por familias reportamos 144 familias distribuidas de las siguientes formas: A. D 18 (12,5%), A. R 51 (35,4 %) Lig al X 1 (0,6 %), no definidas 74 (51,3%), de las cuales 67 son casos simples y 7 familias con pacientes múltiples, además reportamos una familia con

probable herencia mitocondrial. Al comparar los resultados antes expuesto por pacientes donde predominó la herencia AR y ahora por familias, el predominio del tipo de herencia aparece mayor en los casos no definidos ($p < 0.001$), donde cada paciente simple constituye una familia al no existir otros miembros afectados. Sin embargo si excluimos los casos no definidos, la forma de herencia recesiva es la mas frecuente tanto por pacientes como por familias para esta investigación.

Al revisar las cifras de varios autores encontramos diferencias notables entre ellos mismos, el número de familias AD es elevado en casi todos excepto para Haim (75) con un 6,9 % y con un elevado número de familias Lig al X (43,2 %). El número de familias AR oscila entre 12,3 % en 114 familias para Bunday (80), 25,2 % para Palmero (85) y 35,4 % para este estudio. En cuanto a la ligada al X se encontró una sola familia, siendo esta herencia la más baja reportada en Cuba.

Para algunos autores existen otras subclasificaciones de la herencia, lo cual hace difícil la comparación, incluyen por ejemplo en un grupo independiente los hermanos varones cuando no hay antecedentes de consanguinidad, pero otros los considera posibles ligados al cromosoma X (86), sobre todo si se examina la madre e hijas y se comprueba en ellas la presencia de un E.R.G. subnormal, reflejo tapetal o acúmulos aislados de pigmentos sin sintomatología.

Mucho más difíciles son los denominados simples o aislados que pueden ser una nueva mutación de una de las formas ya reconocidas y que conforman un porcentaje importante en todos los trabajos anteriores. (16,10,

68, 79, 86) Estos valores son casi la mitad de las familias, mucho más llamativo es el hecho que para un mismo estudio los valores pueden variar entre uno y otro debido a diferencias de criterios.

A nuestro juicio consideramos resaltar lo expuesto por Van Den Born (77) cuando señaló: “que es muy probable que en el futuro los pacientes deban ser clasificados acorde a cada defecto genético siendo muy seguro que los resultados del estudio del DNA provean una base mejor para la clasificación de la RP y para la mejoría significativa de la información clínico epidemiológica referida a esta entidad nosológica”.

En el Cuadro VIII donde se relacionó la clasificación clínica por herencia se encontró en la RP típica (AD 29,5%, AR 34,4%, ND 32,1% y Lig X 100%) diferencia estadísticamente no significativas. En la forma clínica atípica ocurrió igual sin predominio de determinada herencia. Sin embargo en la RP asociada predominó la herencia AR Con un 75% sobre las demás formas de herencias ($p < 0.05$), lo que es debido a que el síndrome de Usher es el más frecuente de las formas asociadas y esta es en su mayoría, planteada por numerosos autores, una forma de expresión de la herencia AR. (88, 89, 90)

La falta de discriminadores clínicos entre cada una de las formas de herencia hace muy difícil reconocer características particulares en una u otra forma de transmisión de la enfermedad, aún cuando se señalan diferencias en su evolución, edad de comienzo y severidad. Se plantea que la RP Lig X es una forma severa de expresión fenotípica de esta enfermedad, así como que la AD es la más benévola. (91,92)

De acuerdo con la clasificación cubana (Anexo 2) el estadio refleja en un momento determinado el estado de las diferentes estructuras, la repercusión sobre la agudeza y campo visual. Para tener una idea aproximada de la repercusión de la enfermedad es necesario relacionar estos estadios con un aspecto tan importante como es la herencia.

Al establecer relación entre la herencia y el estadio de los pacientes estudiados, se encontró (cuadro IX), que no existen diferencias estadísticamente significativas entre estas dos variables, por lo que para nuestra casuística no podemos afirmar que determinada herencia determina un estadio inicial o final de la enfermedad o que acelere los mismos. Aunque en la herencia Lig X no se encontró ningún paciente en estadio I, lo que muestra una severidad de este tipo de herencia.

Por razones lógicas todo proceso crónico avanza más o menos lentamente con el transcurso de los años, mientras más precozmente aparecen, más posibilidades tienen de repercutir sobre las estructuras afectadas, pero específicamente en la RP es de considerar que, aún así, pueden haber diferencias entre ellas mismas, dependiendo de un factor biológico tan importante como es el modo de herencia ya que existe pleno reconocimiento de su mayor agresividad en algunas formas en relación con otras.

Para realizar observaciones sobre la evolución de la RP fue útil establecer la relación entre el estadio actual y el debut de la enfermedad según herencia. Así tenemos por ejemplo, cuando la enfermedad debuta por debajo de diez años (Cuadro X), el mayor número de casos se ubican en el estadio IV con 35,2 % para la herencia AD, 35,4 % en la AR y un 50 % en la Lig. X. Se

observa pocas diferencias entre la AD y AR que se eleva en la Lig. X. En nuestra opinión esta es una muestra de la mayor agresividad de la forma de herencia (Lig al X) con respecto a AD que es señalada más benévola (15) pero que en estos casos se comportó muy similar a la AR en los pacientes con un debut precoz.

Cuando la enfermedad debuta entre los 10 y 20 años de edad (Cuadro XI), el mayor porcentaje se encuentra en estadio I con un 34,5 %, pero al analizar por herencia; en la AD se encuentra el mayor porcentaje de pacientes en el estadio IV, la AR en el estadio I y en la Lig X no hay diferencias porcentuales en los estadios II, III y IV, sin reportar casos en el estadio I

En el debut después de los 20 años (cuadro XII) los estadios I (23,8 %) II (28,6 %), III (21,4%) y IV (26,2 %) son muy similares con ligero predominio del estadio II. Al comparar por herencia la AD predominó en el estadio II (42,9%), y en las AR el estadio II y III 31, 3 % para ambos. No se encontró pacientes en la Lig al X con debut tardío.

De todo este análisis estratificado en los cuadros X, XI y XII se puede inferir que en los casos estudiados el debut más frecuente fue el precoz y en este se encuentra el mayor número de casos en estadio final de la enfermedad $p < 0.01$. Se aprecia que existe una mayor severidad de afectación en las formas Lig X, aún cuando el número de pacientes es muy bajo para establecer comparaciones rigurosas ($p > 0.05$).

Al analizar el debut y el estadio profundizamos en un factor importante que puede estar incidiendo en estos resultados que es el tiempo de evolución de la enfermedad y se encontró que para los pacientes con mas de 15 años de

evolución de la enfermedad podemos afirmar que en el debut precoz predominó el estadio IV $p < 0.05$ (Cuadro XIII)

Teniendo en cuenta que la RP afecta prácticamente a todas las estructuras que intervienen en el fenómeno de la visión es necesario observar en que grado se involucran cada una de ellas.

Al realizar el examen oftalmológico comenzamos por los anexos, en esta estructura se describen alteraciones propias de la edad, sexo, raza para una población normal no teniendo relación con esta enfermedad. En el segmento anterior ocurre similar a los anexos por ejemplo en la córnea, señalamos un paciente con queratocono y un paciente con leucoma corneal como secuela de úlcera corneal, sin embargo, vamos a detenernos en el cristalino donde es bien reconocida la relación existente entre cataratas inicialmente subcapsulares posteriores pequeñas y la RP. Con frecuencia su aspecto es iridiscente y su localización es central, no tiene crecimiento rápido con tendencia a permanecer estacionaria, está definido también su incremento con la edad del paciente. Se calcula en general un aproximado de un 50 % de opacidad del cristalino en la RP. (93)

Estudios epidemiológicos como el de Harding (94), señalan el aumento de la incidencia de la opacidad del cristalino en las distintas distrofias y degeneraciones vítreos retinianas. Moreno y colaboradores (95), en un estudio realizado en La Habana se encontró 44,1 % de cataratas en pacientes con RP, excluyendo los enfermos mayores de 45 años y sin enfermedades asociadas ni oculares. En esta serie de **296 pacientes** (cuadro XIV) , 148 presentaron alteraciones del cristalino (50 %) de estos

124 con cataratas y 24 ya operados (afáquico) lo que concuerda con la literatura revisada y con los estudios realizados por otros autores. (1,89)

La mayor frecuencia de catarata según herencia (cuadro XIV) correspondió a la herencia ligada al X con 77,8 % ($p < 0.05$) en relación con la catarata encontrada en la Herencia AD con 48,1 % y la herencia AR 44 %. Se observó que la mayoría de las opacidades fueron pequeñas, subcapsulares posteriores así como de formas redondeadas y estrelladas.

Estudio realizado por Aufforth (96) reporta en pacientes con RP, cataratas subcapsulares posteriores con los siguientes resultados: AD 45,3 %; AR 44 %; Lig X 40,7 %; Simplex 46,1 % y asociada a síndrome de Usher 52,9 %.

Fishman demostró la presencia de opacidades subcapsulares posteriores o afáquicos bilaterales en un 53% de sus 180 pacientes. Encontró mayor prevalencia en AR y la menor en AD comparado con los no definidos o casos esporádicos (93). Berson (97) encontró mayor prevalencia de cataratas en la Lig X comparado con los esporádicos, así como el incremento con la edad.

En cuanto al vítreo está reconocido que en las primeras etapas aparecen invariablemente "fleck" pigmentadas en el espacio vítreo anterior, además, se describen flóculos, sinéresis y su severidad puede llegar incluso al desprendimiento posterior de esta estructura. Hilachy en su estudio de prevalencia sobre desprendimiento posterior del vítreo en 218 ojos de 109 pacientes de RP, con relación a un grupo control, encontró que fue significativamente mayor en la población de RP (98). Queremos resaltar que para determinar las alteraciones tanto del cristalino como del vítreo es

necesario un buen examen biomicroscópico, de lo contrario no se describen.

En este estudio (cuadro XV), se encontró una gran afectación vítrea en todos los tipos de herencias, las formas Lig X con un 88,9%; la AD 74,7% y la AR 75%, ($p > 0.05$), aunque de forma general podemos observar una alta frecuencia en todos los tipos de herencia y por encima de las opacidades cristalinianas.

La apariencia del disco óptico en etapas iniciales puede ser normal, luego puede evolucionar de la forma cérica a diferentes grados de atrofia con el progreso de la enfermedad. Se encontró (cuadro XVI), que la forma cérica fue la más frecuente para todos los tipos de herencia, la AD 64,6 %; AR 74,1 % y Lig X 88,9 % ($p < 0.01$), sin predominio de determinada herencia.

En cuanto a los vasos (cuadro XVII) pueden, inicialmente estar estrechos en la periferia, ello unido al aspecto global de la retina, disco, etc., contribuirá al diagnóstico en las primeras etapas. Se observó un 100% de disminución de calibre vascular en la RP ligada al X, 84,8 % y 87,1 % en la AD y la A. R respectivamente, pero no hubo diferencias estadísticas significativas entre ellas.

Las lesiones coroidales son muy variables en la RP y han sido objetos de gran controversia por su gran diversidad, independientemente de la edad del paciente, años de evolución de la enfermedad, forma clínica; y es válido resaltar que Archer (99), distinguía dos tipos de retinosis, una que comienza con alteración de los vasos retinianos y otras con alteraciones de la coroides.

En los pacientes estudiados observamos la apariencia de fibrosis de los vasos coroideos que adquieren aspecto de cordones blanco amarillentos en estadios avanzados, pérdida de la coriocapilar y en ocasiones de los vasos de mayor tamaño. Muy similar a las alteraciones de los vasos, el 100% fue alterado para los pacientes con RP Lig X, 91,1 y 92,2% para la AD y AR respectivamente. ($p > 0.05$) (cuadro XVIII)

El área macular a la oftalmoscopia puede tener una apariencia normal y se hace necesario estudios de biomicroscopia o angiografía fluoresceínica para hacer evidente los daños de esta estructura. En los pacientes con disminución de la agudeza visual se realizaron estos exámenes y al analizar los resultados (cuadro XIX) se encontró una alteración importante para todos los tipos de herencia AD 94,9 %, AR 94%, Lig X 100 % y no definida 90,2 % sin diferencia estadísticas entre ellas ($p > 0.05$).

Se describió dentro de las alteraciones maculares en estos pacientes estudiados: lesiones atróficas, Agujero macular, maculopatía cistoidea, depósitos pigmentarios y membranas epirretinianas, que han sido reportada por otros autores (99,100). Se observó con frecuencia la mácula en ojo de buey y síndrome de retracción macular.

De todo este análisis sobre las estructuras afectadas en la RP según herencia, existe un número de pacientes (20) en que a pesar de tener el diagnóstico de RP señalamos normal: disco óptico, vasos, coroide, vítreo y mácula para las formas de herencia AD y AR que es fruto del diagnóstico precoz por un estudio sistemático a todos los miembros de una familia con

esta enfermedad, donde el diagnóstico es basado fundamentalmente, en la herencia y las pruebas electrofisiológicas en especial el E. R. G.

En estos casos muy precoces (asintomáticos) realizamos oftalmoscopia indirecta y se pudo constatar el aspecto de fino moteado o granulosidad del epitelio pigmentario retinal en la mediana y extrema periferia.

Las estructuras más afectadas vasos, corioide y mácula estuvieron presentes en todas las formas de herencia pero se elevó por encima de todas la forma ligada al X. (cuadro XX)

El E.R.G constituye una prueba indispensable para la confirmación del diagnóstico de esta enfermedad. Se muestra alterado desde fases precoces del trastorno, cuando otras pruebas son completamente normales. Se estima que para las formas recesivas Lig X son alterados los registros antes de los seis años de edad, mientras que para las demás formas de herencia antes de los 12 años. (1)

Las alteraciones fundamentales incluyen disminución de las ondas a y b hasta ser abolidas, se han descrito casos con disminución de la onda b por debajo de línea isoeléctrica (negativo–negativo)(101).En este estudio predominó el E. R. G. extinguido en todas las formas de herencia señalando un 100% para el Lig X, 93,7 % en la AD y 91,4 % para la AR ($P > 0.05$). (cuadro XXI)

Es frecuente en la RP la variabilidad de sus síntomas y signos incluso entre los miembros afectos de una misma familia, pero su tríada clásica se define como: mala visión nocturna, pérdida progresiva del campo visual y pigmentación en el fondo de ojo.

El primer síntoma preponderante en estos casos estudiados, fue la mala visión nocturna con 245 pacientes que representa un 82,7 %. De estos 198 tropezaban con los objetos (80,8 %) que significa una importante reducción de su campo visual y tenían fotofobia 157 pacientes (63,6 %) destacando que 146 que representa el 46 % coinciden estos 3 síntomas referidos. Para los que no tenían mala visión nocturna presentaron fotofobia el 50 % y tropezaban con los objetos el 17,6 %. Relacionamos los pacientes con mala visión nocturna y fotofobia (cuadro XXII) y siendo significativa su asociación ($p < 0,005$). En 36 pacientes 12,2% no referían síntomas lo que es debido al diagnóstico precoz realizado en estos casos.(Gráfico 13)

El conocimiento de la mejor agudeza visual corregida y de los defectos refractivos es importante en el manejo de los pacientes con RP (40).

El estado de refracción del ojo sufre modificaciones en el desarrollo del individuo, siendo la edad más estable de toda la vida el período comprendido entre los 20 y 40 años que corresponde a la época en que habiendo terminado el crecimiento del sujeto, aún no han aparecido los primeros síntomas de la presbicia (38).

Seivin y Fishman (11) encontraron una prevalencia mucho mayor de miopía en pacientes con RP (75%), comparado con la población normal (12%).

En los pacientes estudiados predominó para ambos ojos el astigmatismo miópico (28,1%) y la miopía (24,1%) (cuadro XXIII) le siguieron en orden de frecuencia el astigmatismo hipermétropico, la hipermetropía y el astigmatismo mixto, diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,005$).

La búsqueda de patologías que puedan permanecer ocultas por la severidad del cuadro clínico de la RP y que empeoran su estadio clínico es fundamental para establecer un diagnóstico e instaurar una terapéutica. Entre estas afecciones está el glaucoma primario que se diagnosticó en un 3,4% de estos pacientes (cuadro XXIV), muy superior al reportado para este tipo de glaucoma en la población general. (102, 103).

El glaucoma, según las características del ángulo en cuanto a su amplitud, de 10 pacientes, obtuvimos nueve con ángulo abierto y uno con ángulo estrecho que hizo crisis de cierre angular.

En estudios realizados por Horrach (104) sobre el glaucoma y su asociación con la RP, se encontró un 11% de los pacientes presentando en su mayoría un ángulo abierto.

En relación a la motilidad ocular es frecuente la aparición de estrabismo sensorial y nistagmo debido al progresivo deterioro visual que presentan estos enfermos (85). Para estos pacientes estudiados se encontró un 22% con estas alteraciones que incluyen esotropía, exotropía y nistagmo. (cuadro XXV)

La clasificación, según forma clínica, de este estudio fue basada en la clasificación cubana de RP, encontrando RP típica 75.6%, RP atípica 9.4% y RP asociada 14.8% para este estudio.(cuadro XXVI).

Dentro de las RP atípicas se encontró que el mayor porcentaje está representado por la RP sin pigmento y se diagnosticaron dos pacientes con RP inversa. Otras formas descritas en la literatura como monocular, en sector y paravenosa no fueron halladas en este estudio (1, 11,73,89).

La RP puede aparecer como entidad aislada o formando parte de un síndrome (asociada). Algunas RP son un síntoma frecuente de distintos errores metabólicos congénitos, especialmente en alteraciones del sistema peroximal, errores del metabolismo de los ácidos grasos y defectos de la cadena respiratoria mitocondrial. Por lo tanto, una vez que se ha diagnosticado a un paciente con RP, es necesario definir si se trata de una RP asociada o no. En este sentido, es importante un examen clínico exhaustivo por especialistas de medicina interna u otra especialidad de acuerdo con el síndrome encontrado y no circunscribirse a la atención oftalmológica del paciente con RP; ya que la existencia de una enfermedad asociada es importante, tanto para un tratamiento correcto como para dar un consejo genético adecuado y oportuno.

El número de síndromes asociados a la RP sobrepasa el orden de los 70 y crecen por día; se citan como los mas frecuentes los síndrome de USHER con una prevalencia de 1 a 4,4 por 100 000 habitantes. Entre otros están el Kears Sayre, Rud, Refsum, Strumpell Loraine, Holgren, Cockoyne Y Laurence MB entre otros. (11,73,100)

Dentro del grupo de RP asociadas diagnosticadas, predominó el Síndrome Usher con 35 pacientes, se encontró un paciente con el síndrome de Pendred, tres Laurence M.B y cinco con el síndrome de Kearns Sayre.

La frecuencia estimada de Usher en Escandinavia es de 3 X 10,000 (105) habitantes mientras que en E. U. A. es de 4.4, (91) siendo para estos casos estudiados de 0,7 para igual cantidad de habitantes.

Por ser el Síndrome de Usher la entidad que encontramos con mayor frecuencia dentro de las formas asociadas a la RP como otros autores (89, 91, 106, 107), haremos algunas observaciones del mismo.

El Síndrome de Usher ha sido uno de los más estudiados y corresponde a un grupo de alteraciones autosómica recesivas caracterizadas por RP progresiva que se desarrolla antes de la pubertad y sordera congénita neurosensorial no progresiva. La sordera congénita de severa o profunda con RP y la falta de respuesta vestibular ausente o alterada son características del Usher tipo I; mientras que la pérdida moderada o severa de la audición, RP y función vestibular normal, describen el Usher tipo II. El Usher tipo III se caracteriza por la pérdida progresiva de la audición y audiometría que puede simular un Usher tipo II (108) pero con sordera progresiva que salvo en determinadas poblaciones como la finlandesa se encuentra en una frecuencia muy baja (2 %) (109). Este síndrome constituye una de las causas más comunes de sordo-ceguera porque lleva a la incapacidad visual y auditiva antes de la mediana edad (110).

De acuerdo a la clasificación antes referida, los pacientes con síndrome de Usher en esta serie fueron: 8 (tipo I), 14 (tipo II) y 13 (tipo III).

Al describir los hallazgos oftalmológico en estos pacientes asociado a síndrome, en todos los casos el fondo de ojo correspondía a una RP típica. El especialista de medicina interna en su investigaciones a los 296 pacientes de estudio, diagnosticó enfermedades generales crónica como fueron: La hipertensión arterial (8.7 %), Diabetes Mellitus y Asma Bronquial (0,6 %) respectivamente. No se diagnosticaron afecciones neurológica en estos

pacientes. En los pacientes con RP de los municipios del norte de la provincia (Puerto Padre y Manatí) por su cercanía a la provincia de Holguín, donde se conoce de la ataxia cubana SC-2 de origen genético, enviamos estos casos para su análisis y juntos a los pacientes de RP de Holguín se concluyó que no existió relación con esta enfermedad y la RP.

En otros pacientes para el estudio completo de su familia se acudió a los centros de Camaguey y Granma, donde el árbol genealógico incluía familiares de esta zona lo que permitió concluir aspecto de la herencia y clínica de los pacientes.

De las 144 familias estudiadas describimos las más representativas de este estudio con sus arboles genealógico (ver anexo 3).

FAMILIA “VILLAR”

HERENCIA: AUTOSOMICA DOMINANTE:

Número de pacientes afectados: 27(16 del sexo masculino y 11 femenino).

Caracterizada clínicamente por:

- ❖ Debut Precoz, mala visión nocturna.
- ❖ RP Típica con pocas pigmentación en la periferia retinal, atrofia óptica parcial, arterias disminuidas de calibre.
- ❖ Cristalino: Catarata estrellada subcapsular posterior.
- ❖ Predominan los estadios III y IV.
- ❖ El ERG extinguido en todos los pacientes.

FAMILIA "RODRIGUEZ CARMENATE"

HERENCIA: AUTOSOMICA RECESIVA LIGADA AL X:

Número de pacientes afectados: 7 varones.

Predominan las siguiente alteraciones:

- ❖ Debut precoz.
- ❖ Mala visión nocturna.
- ❖ RP típica con abundantes pigmentos en la retina y gran afectación a nivel macular.
- ❖ Predominan los estadios III y IV.
- ❖ ERG extinguido

FAMILIA "ARENCIBIA"

HERENCIA: NO DEFINIDA (CASOS MULTIPLES):

Número de pacientes afectados: 11(7 femenino y 4 masculino).

Predominan las siguientes alteraciones:

- ❖ Debut precoz y juvenil.
- ❖ RP típica con pocas pigmentaciones en el fondo del ojo.
- ❖ Predominan los estadios I Y II.
- ❖ ERG extinguido.

FAMILIA "BAREA BAREA"

HERENCIA: AUTOSOMICO RECESIVA (SINDROME DE USHER)

Número de paciente: 9(7 masculino y 2 femenino).Consanguinidad presente.

Predominan las siguientes alteraciones:

- ❖ Mala visión nocturna.
- ❖ Predomina las pigmentaciones osteoblastica abundante en el fondo del ojo y atrofia óptica.
- ❖ ERG extinguido.
- ❖ Predominan los estadios III y IV.
- ❖ Debut precoz.
- ❖ Sordera neurosensorial moderada-severa en todos los casos.

FAMILIA “VIÑALES”

POSIBLE HERENCIA: MITOCONDRIAL:

Paciente afectado 5(4 masculino y 1 femenino).

Predominan las siguientes alteraciones:

- ❖ Oftalmoplejia externa.
- ❖ Ptosis palpebral.
- ❖ Fondo de ojo típico RP.
- ❖ ERG extinguido.
- ❖ Alteraciones electro-cardiograficas.
- ❖ Debut precoz.
- ❖ Estadio IV, en todos los pacientes.
- ❖ Biopsia del músculo deltoide: el aspecto ultraestructural se corresponde con el descrito en las miopatias mitocondriales.

Aunque no es objetivo de esta tesis abordar el tema del tratamiento o conducta a seguir con estos pacientes queremos expresar que no nos conformamos con la observación, descripción y análisis de los hallazgos clínicos y epidemiológicos antes descrito, junto a este trabajo fuimos realizando intervenciones en cada uno de los pacientes diagnosticado ya sea de forma preventiva en los casos en que junto al genetista explicamos el consejo genético y en otros orientamos el cuidado del sol, la dieta y los ejercicios, medidas todas para prevenir. En otros pacientes aplicamos la terapéutica medica cubana orientada por el profesor Peláez incluyendo la cirugía revitalizadora creada por él y con el coadyuvante en los casos necesario de Ozonoterapia, Electroestimulo, Vitaminas, Antioxidantes, etc, y podemos decir hoy que a diez años de creado el programa RP la evolución ha sido alentadora, si consideramos que en el 57 % de estos casos se ha estabilizado la enfermedad según estudios preliminares publicados (1, 111)

La sicoterapia individual y de grupo realizada por el sicólogo y las técnicas en sicometría ha contribuido a la rehabilitación de estos pacientes. El uso de lentes, ayudas ópticas y prótesis auditivas han ido permitiendo la incorporación de estos enfermos a la comunidad.

Consideramos que con el avance de la tecnología y la ciencia, otros procederes terapéuticos surgirán más efectivos para eliminar esta terrible enfermedad, que cuando avanza produce una seria discapacidad para el individuo. Los avances en genética molecular a pasos muy rápidos se han realizado en esta ultima década. Comenzamos un milenio en que la terapia transgénica, es un sueño casi realidad y que nosotros, deseamos para todos

los enfermos. Pensamos que nuestro trabajo permite por su sistematicidad, organización y clasificación de los pacientes aplicar cualquier terapéutica de forma ágil y eficiente debido a nuestro sistema de salud que llega a todo los pacientes sin distinción de clase, color de la piel o posición social, ya que somos parte de una revolución socialista en que se cumple el principio de gratuidad de los servicios médicos y que ha permitido que hoy expongamos estos resultados, con los que deseamos contribuir de forma modesta al bienestar de nuestros enfermos.

CONCLUSIONES

1. El estudio sistemático a grupos con riesgos de padecer la RP ha permitido:
 - a) Diagnosticar un número de pacientes que permanecían ocultos obteniéndose en la actualidad una tasa alta de prevalencia en la provincia de Las Tunas (6,1 x 10 000 habitantes), destacándose el municipio Colombia.
 - b) Realizar un diagnóstico en estadios iniciales de la enfermedad incluyendo pacientes asintomáticos.
2. En los pacientes estudiados predominó la herencia recesiva, el sexo masculino, la edad entre 15 y 49 años. Al incrementarse el promedio de edad de los enfermos la retinosis progresó a estadios evolutivos superiores.
3. La forma clínica de la RP que apareció con mayor frecuencia en este estudio fue la típica, excepto en los menores de 19 años en los que no predominó la típica sobre la atípica debido a la influencia de la forma sin pigmento.
4. No existió una asociación entre el sexo y forma clínica de la enfermedad. No existió asociación entre la herencia y el estadio evolutivo de la enfermedad, pero debemos destacar, que en la herencia ligada al X no encontramos pacientes en estadios iniciales de la enfermedad, lo que es muestra de la mayor agresividad de este tipo de herencia.
5. En la RP típica encontramos una tendencia de asociación con la herencia ligada al X, en la RP asociada predominó la herencia recesiva, en la RP atípica no encontramos asociación con una forma de herencia determinada.

6. El debut precoz es el más frecuente encontrado en este estudio y en él, predominó el estadio IV o final de la enfermedad por lo que consideramos este resultado de un valor pronóstico importante.
7. Existe una asociación importante con las alteraciones del cristalino (catarata) y el vítreo para todo tipo de herencia con un predominio en la herencia ligada al X.
8. Las alteraciones que predominaron en el fondo del ojo fueron: Disco óptico Cerezo, vasos disminuido de calibre, coroides y máculas alteradas, los que no se asociaron a ningún tipo de herencia.
9. El ERG extinguido predominó en todos los tipos de herencia.
10. La mala visión nocturna es el síntoma cardinal de esta enfermedad y de estar presente se asocia a una disminución importante del campo visual y fotofobia.
11. El astigmatismo miópico y la miopía fueron los defectos refractivos que se asocian con mayor frecuencia a la RP y el síndrome de USHER fue su forma más frecuente de las RP asociadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Peláez Molina O. Retinosis Pigmentaria. Experiencia Cubana. La Habana: Editorial Científico Técnica, 1997: p. 26 – 29.
2. Gonzalez Hess.L. Ciegos y Débiles Visuales por Retinosis Pigmentaria en la Provincia de Las Tunas. (Tesis). 1998.
3. Stephan. J. Ryan. Retina Vol I. Retinitis Pigmentosa and Allied Disorders. St. Louis: Ed Mosbi Chapter; 2000: p. 299.
4. Peláez Molina O. Consideraciones Psico – sociales de los pacientes con Retinosis Pigmentaria. Congreso Oftalmología. La Habana, 1992: p. 49.
5. Peláez Molina O, Copello M. Aspectos Médico Sociales de los Pacientes con diagnostico de Retinosis Pigmentaria. Rev. Cubana Oftalmol. 1998; 1: 38.
6. Peláez Molina O. Encuesta Epidemiológica sobre Retinosis Pigmentaria. Congreso Oftalmológico. La Habana 1992: p. 47.
7. Peláez Molina O, Palmero R. A, Salcedo G.M., Perez G. R. El deterioro visual y su relación con los años de evolución en la Retinosis Pigmentaria. Rev. Cubana Oftalmol. 1991; 4(1): 66 – 70.
8. Musarellan O. Gene mapping of ocular disease. Ophthalmology. 1992; 36: 285-312.
9. Fujiki K. Hotta Y Hayakawa M. Point Mutations of Rhodopsin Gene in Japanese Families with ADRP. Jpn. S Human Genet 1992; 37: 125-132.
10. Kaplan J, Peler A. Cet al Phenotype Genotype correlation in X linked Retinitis Pigmentosa. J Med Genet 1992; 29: 615-623.
11. Kaplan J Bonneau D. al Clinical and Genetic. Heterogeneity in Retinitis Pigmentosa. Hum Genet 1990; 85: 635-642.
12. Beaty TH, Baugman JA. Problems in detecting Etiological Heterogenetty in Genetic Disease illustrated with Retinitis Pigmentosa. Americal Journal of Medical Genetic. 1986; 24: 493-504.

13. Fishman GA. Retinitis Pigmentosa: Genetic. Percentages. Arch ophthalmol 1978; 96: 822-826.
14. Vaughand Asbury T. Oftalmología Genral. Sed. Mexico. El Manual Moderno. 1987: 167 – 168.
15. Heckenkively J. Retinitis Pigmentosa. Philadelphia: Lippincont company, 1988: p.6 - 155.
16. JAY M. On the hereditary of retinitis pigmentosa. British Journal of Ofthalmology 1982; 66: 405 – 416.
17. Mc gguire R. E., Sullivan LS, Branton S.M.; Heckenllively I. R; Daiger S.P. Y Dominant Cone-rod Degeneration Clinical Napping of a now locus for Retinitis Pigmentosa (RP15) To XP 22.13 – P 22.11. Am J. Hum Genet. 57: 87 – 97, 1995.
18. Zhau G.Y. , Hu d-n, Xlan – Y, Xia Z. C (LETTER) Ophthal. Genet. 16: 75 – 76, 1995.
19. Capeans Torre M. J., Blanco Jefiri A. Piñeiro Y M. Sanchez Salorio. Retinitis Pigmentosa y Enfermedades Asociadas. Medicine 1998, 7 (102): 44763 – 4769.
20. HERNANDEZ BAUGUER, R. Estudio de una familia ligada al cromosoma X causada posiblemente por gen no descrito. Rev. Cubana Oftalmol. 1998; 82:7.
21. Jay M. On the Hereditary of retinitis pigmentosa. Br Jophthalmal 1982; 7: 405 – 416.
22. Refsonk, Jackson A. J., Dusour A. E., Archer D. B. Ophthalmic and Visual profile of Guide doy owner in scotland. Br J. Ophthalmol 1999 Apr, 83(4): 470 – 7.
23. Bryson, C. , H. Nano. Enfermedades retinoideas. Oftalmología básica, Bardelona: Ediciones Médicas, Ancora SA 1983: p 136 – 147.
24. Fllatov, V.P. Implantación de Placenta, Rev. Soviet. Med. 1976, 3: 399 – 146.
25. Gutierrez Torres, S, ; Tratamiento de la “Retinosis Pigmentaria”, clasificación, tratamiento, Universidad de Oviedo 1995: 87 - 114
26. Reccia R.; B. Pignalosa; A. Grasso; G. Campanella. Taurine Treatment in Retinitis Pigmentosa. Acta-Neurol. Napoli 1980; 2 (2): 132-6.

27. Tapia A.; Taleman; N. Moreno: Evaluación del campo visual de Pacientes con Retinosis Pigmentaria tratado con acupuntura, reflexoterapia, I Taller Nacional de Técnicos en Retinosis Pigmentaria, Villa Clara, Octubre de 1993.
28. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Objetivos, pronósticos y directrices de la Salud Pública Cubana hasta el año 2000, Ciudad de la Habana, 1992.
29. Ovelgun N. "Nyctalopia hereditaria", Acta Physico. Med. Nuvenberg. 1944; 7: 76 – 77.
30. Donders F.C. Beitrage Zur Pathologischen anatomie des anges, graefes archivo oftalmology clinica. 1855, 2: 106 – 118.
31. Wirth A. Fisiopatología de la Retinosis Pigmentaria. Pisa: De. Pacini; 1984: p.3 – 25.
32. Roncoso U.M.: Enfermedad Internas de los Ojos. Atlas de Oftalmología México: Editorial Interamericana, S.A, 1952: p. 529 - 40.
33. Comectivo de Autores. Vasos Ciliarretinales. Buenos Aires Argentina: Editorial Ateneo; 1950: p. 315 - 320.
34. Dryja E. Point mutation of the rhodopsin Gene in one form of Retinitis Pirmentosa, Nature 1990; 343: 346 –66.
35. Nathans J. Et. Al. "Molecular Genetics of inherited variation in human color vision. Science 1986; 232: 203 - 10.
36. Arikawa O. Localization of Peripherina in the Disk Membranes of cone and rod Photorreceptors: Relationship to Disk membrane morpho genesis and retinal degeneration, J. Cell Biol. 1992; 116: 659 - 67.
37. Bascom. Cloning of the DNA for novel photorrecetor membrane proteim (rom-1) Identifies a Disk Protein Family Implicated in Humman Retinopathies, Neuron 1992; 8: 171 - 4.
38. Molday I. Peripherin: Arin Specific Membrane Protein of Rod outer segment Dises. Invest. Ophthalmol. Vis Sci 1987; 28: 50 - 61.

39. Trans GH. The Retinal Degeneration slow (rds) Gene Product is a photoreceptor Disk membrane-Associated Glycoprotein. *Neuron*. 1991; 6.6: 61 - 70.
40. Marmor M F. Et al: Retinitis Pigmentosa, Symposium on Terminology and Methods of examination, *Am, J. Opth.* 1984; 90 (2): 24 – 8.
41. Baugmann J A Confal y PM, Nance EE. Population Genetics of Retinitis Pigmentosa. *Am J. Hum Genet.* 1980; 32: 223-5.
42. Haim M. Retinitis Pigmentosa: Problems associated with Genetic classification, *clin Genet* 1993; 44: 62 – 70.
43. Peláez Molina O.; Hernandez Baguer R. Alteraciones circulatorias en la retinosis pigmentaria. *Valor de la angiografía Rev. Cubana de Oftalmología* 1, 1989; 1: 6 - 10.
44. Hifnawi E: Animals studies as therapy controls. *Advances in the Biosciencias. Retinitis Pigmentosa: Patients fight for sight* Oxford, press Pergamon, England, 1988: 95 - 111.
45. Bok D.: “Retinal Photoreceptor Disk Shedding and Pigment Epithelium Phagocytosis”, in *Retina, Basic Science and Inherited Retinal Diseases*. St. Louis: MOSBY, 1989: p. 69 - 81.
46. Tyl Hewitt A; R. Adeler. The retinal Pigment Epithelium an interphotoreceptor matrix structure and especializado funtions in: *retina, Basic Science and inherited diseases*. St. Louis: Mosby, 1989: p. 57 – 63.
47. Browyn Bateman J. Genticos of Eye Disease in *Retina, Basic Science and inherited Retinal Diseases*. St. Louis: MOSBY, 1989: p. 153 – 163.
48. Sung Rhodopsin Mutations Responsible for autosomal Dominan Retinitis Pigmentosa”. *The Journal of Biological Chemistry*, 1993: 268(26): 645 – 6.
49. Aleman, T. Ophthalmologic Findings in Retinitis Pigmentosa Family With Rhodopsin Gene Mutations. 1996.

50. Arikawa L. Localization of peripherin rds in the Disk Membranes of cone and rod Photoreceptors: Relation ship to Disk Membrane Morphogenesis and Retinal Degeneration, J. Cell Biol. 1992: 116: 659 – 667.
51. Bascom J. “Cloning of the DNA for novel Photoreceptor Membrane Protein (rom-1) Identifies a Disk Protein Family implication in Human Retinopathies. Neuron 1992; 8: 171 – 184,
52. Kajiwara K; E. Berson; T. P. Dryja: “Digenic Retinitis Pigmentosa Due to Mutations at the Unlinkwd Peripherin RDS and ROM, Loci”, Science. 1994; 264: 1604 – 1608.
53. Mclaughlin M, E.: “Recessive Mutations in the Gene Encoding the B Subunit of Rod Phosphodiesterase in Patients with Retinitis Pigmentosa”. Nature Genetics 1993; 4: 130 – 134.
54. Tso MO; Zhang C; Abler AS; Chang C J; Wong T; Chang CQ; Lam TT. Apoptosis Leads to photoreceptor cells from in the Royal College of surgeons rat retina. Invest Ophthalmol Vissci 1996; 37: 204 –211.
55. Berson E.: “Electric Phenomena in the Retina”, in mouses. St. Louis: MOSBY; 1992: p. 646 - 48.
56. Szamler, R. B.: “Ultrastructure of the Preretinal Membrane in Retinitis Pigmentosa”, Invest. Ophthalmol. Vis Sci 1981: 21: 227.
57. Kadel. E., Jessell T. M., Schwartz J. El Procesamiento Visual en la Retina. Prentice Hall. Madrid 1997.
58. Copello M , Pelaez O, Suarez F.: “Alteraciones del Flujo en Arterias Oftalmicas en la Retinosis Pigmentaria, 1ra Simposium Internacional de Retinosis Pigmentaria. La Habana. Cuba. Nov. 1994.
59. Weistein G. W. A. E. Maumenee L. Hyvarinen. On the Patoghnesis of Retinitis Pigmentosa Ophthalmologica 1971: p. 162: 82.

60. Flannery J. G.: "Degenerative changes in a Retina affected with autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa", Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1989; 30: 191-211.
61. Fishman I. "Vitreous Fluorophotometry in Patients with Retinitis Pigmentosa". Arch. Ophthalmol 1981; 99: 1202-1207.
62. Stone "Morphometric Analysis of Macular Photoreceptors and Ganglion Cells in Retinas With Retinitis pigmentosa", Arch Ophthalmol. 1992;; 110: 1634-1639.
63. Zowg-Ylli. " Hystopathology of Bone Spicule Pigmentation in Retinitis Pigmentosa" Ophthalmology 1995; 102: 85-816.
64. Lantigua C A. Barrios G B. Granda J H. Y Colbs. Texto Básico Genética Medica. La Habana: Editorial Pueblo y Educación; 1986: p. 59 – 65.
65. Hans H M, Dahl MN. Tring Mendel Neverdreamed. Of the Medical Journal of Australia. 1993;158: 247 – 252.
66. Peláez Molina O. Aspectos Clínico y Epidemiológicos de la Retinosis Pigmentaria en Cuba. "Una Década Prodigiosa" Avances Médicos de Cuba, VIII No. 25, 2001.
67. Harmm Holm NV, Rosemberg T. Prevalence of Retinitis Pigmentosa and allied disorders in Denmark. I MAIN Results. Acta ophthalmologica 1992; 70: 178-186.
68. Bunker CH Berson EL. Bromley WC. Dayes R. P Roderldeth Prevalence of retinitis Pigmentosa in man. Americal Journal of ophthalmologica 1992; 97: 357-365.
69. Hu Dn. Genetic aspects of retinitis pigmentosa in china. American Journal of Medical Gentic 1992; 12: 51-56.
70. Bloom MA, Garcia CA. Manual of retinal and choroidal dystrophies. Appletoncentury- crfts. New York; 1982: 39-40.
71. Rosember GT. Prevalence of tapeto-retinal dytrophies among danish children, Doc Ophthalmis Sci 1967; 6: 309-251.
72. Lindstedt, E. Severe visual imparment in swedisa children. Doc Ophthal 1992; 70: 165-77.

73. Rosebergt, Klief. Current trends in newly registered blindness in Denmark National Eye Clinic for the Visually impaired. Hellerup Denmark. Acta Ophthalmol Scaud 1996: 39-8.
74. Haim M. Prevalence of retinitis pigmentosa and all disorders in Denmark, III Hereditary Pattern. Acta Ophthal. 1992; 70: 178- 86.
75. Puech M. Epidemiolgy and Prevalence of Hereditary Retinanl Dystrophies in the northen france, Jour France Ophthal.1991; 141 (3) 153-64.
76. Hernandez Bauguer R. Prevalencia de la Retinosis Pigmentaria en Ciudad de la Habana, La Habana e Isla de la Juventud (1995-1996). Rev. Cubana Oftamol. 1998; 11(2): 82-7.
77. Merin I. Retinitis Pigmentosa. Surv Ophthal 1976; 20: 303-46.
78. Pagon R. A. Retinitis Pigmentosa. Major Review. Surv Ophthal. 1988; 33 (3): 137-75.
79. Bunday S. Population Genetic studies of retinitis pigmentosa. Am Jour Hum Gent 1984; 32: 223-35.
80. Fishman G. A. Autosomal dominant Retinitis Pigmentosa. A Method of classification, Arch ophthal. 1988; 103: 366-74.
81. Van Den Born L. I. A retrospective study of Registered Retinitis Pigmentosa Patients in the Nederlands. Ophthal Ped Genet 1992; 13 (4): 222-36.
82. Vinchurkav MS; Sathye SM; Dikshit. M. Retinitis Pigmentosa genetics: a study in indian population journal article. Record of 16 Medicine 1/97-7/97.
83. Proteasa. D. Fenetic aspects in pigmentary retinopathy. Policlinica de copiihr z, craiova. Journal-article 1996.
84. Haim M. Retinosis Pigmentaria problems associated wilt genetic calssification. Clin-Genet 1993; 44 (2): 62-70.
85. Najera C. Millan J. M., Beneyto M. Prieto F. Epidemiology of Retinitis Pigmentosa in the valencian community (spain). Genetic epidemiology 1995; 12: 37 - 46.

86. Peter S. H. Genetic Counselling 2da Edición Wright Bristol 1984; 224.
87. Janecke A R, Meins M, Sadeghi M, GAL A. Twelve novel Myosin VII a mutation in 34 patients with vsher syndrome tipo I. Hum Mutat 1999; 13(2): 133 – 40.
88. Espinos C P, Perez G H, Beneyto M, Vilelac C, RodrigO O, Najera C. Syndromic hereditary deafness. Usher´s syndrome. An otorrino laringol ibero am 1999; 26(1): 83 – 95.
89. Miano M.G. Mutation Analysis of the RPGR gene reveals Mutations in south European with- linked retinitis Pigmentosa. Genetic and Biophysics, CNR, Naples, Italy. Eur j hum gent 1999 sep; 7(6): 687 – 94.
90. Janecke AR. Identificacion of novel RPGR-Mutations in a subset of x-linked retinitis pigmentosa families segregating with the RP 3 locus. Institut For Humangenetik, Universitats-krankEnhaus, Eppendorf, Hamburg, Germany. Hum Mutat 1999; 13 (2): 133-40.
91. Fishman G.A, Anderson R.J, Lourenco PL. Prevalence of posterior subcapsular opacities in patient with retinitis pigmentosa. British Journal of Ophthalmology 1985; 69: 263-266.
92. Harding J. Cataract Epidemiology, curren opinion in ophthalmol 1990; 1: 10-15.
93. Moreno N.: Comportamiento del cristalino y vitreos en pacientes con retinosis pigmentaria. II Congreso Internacional de Oftalmología. La Habana 1992.
94. Auffarth G V, Jez M R, Krastel H, Blankengel A, Volcker H E. Complicated cataracts in various forms of retinitis pigmentosa. Type and incidence. Ophthalmologe 1997 sep; 94(9): 642 – 6.
95. Berson EL, Rosner B. Simonoff E. Risk Factor for genetic typig and detección in retinitis pigmentosa. AJ Ophthalmol 1980; 89: 763-765.
96. Hilachy T. Akiba J., Trempe CL. Prevalence of posterior vitreos detachment in retinitis pigmentosa. Ophthalmic surg 1995; 26(1) 34-38.

97. Fishman G.A, M. Fisaman J. Maggiano. "Macular Legions Associated with Retinitis Pigmentosa". Arch Ophthalmol. 1977; 95: 798-803.
98. Szamler R.B.: "Ultrastructure of the Preretinal Membrane in Retinitis Pigmentosa". Invest Ophthalmol Vis sc; 1981; 21: 222.
99. Cideciyam, A; Jacoson, G. "Negative Electrorritinograms in Retinitis Pigmentosa". Invest. Ophthalmol Vis – Sci. 1983; 34 (13): 255.
100. Vaughan D, Asbury T, Riodan EL. Oftalmología General. 10ed Mexico:. El Manual Moderno, 1995: p. 239 – 253.
101. Ekstrom C. Prevalence of open angle glaucoma in central sweden, the tierp glaucoma surucy. Acta ophthalmol. Scand, 1996 apr; 74(2): 107 – 12.
102. Horrach I. Glaucoma. su Asociación a la Retinosis Pigmentaria. Congreso de Oftalmología. La Habana, 1992: p. 48.
103. Garcia CH. Manual of Retinal and Choroidal Dystrophies. New York 1982: 1 - 6.
104. Bonneaud Kaplan J Girad G Duffer JL. Autosomal inheritance of senile retinitis pigmentosa. Evidence for genetic heterogenetty. Ann genet 1990; 33 (30): 152-154.
105. Rosenbergt, Haim M, Hanch AM, Parving A. The prevalence of usher syndrume and other retinal dystrophyhearg impairment associations.elin genet 1997 may; 51(5): 314 – 21.
106. Hope CI, Bunday S, Proops D, Fielder A R. Usher syndrome in the city of Birmingham – Prevalence and Clinical Classification. Br J Ophthalmol 1997 Jan; 81/1 46 – 53.
107. Pieke D. S, Van Aarem A. Genetic Heterogenety of Usher Syndrome type II in adutch population J. Med. Genet. 1996, sep, 33(9): 753 – 7.
108. Pakarinenl, O. The ophthalmological curse of Usher syndrome type III. Int ophthalmol 1995,19(5): 307 – 11.

109. Pérez G. R M, Abreu L. A, Ramírez P. E, Lefebre N. J. Resultado de la terapeutica medica cubana en la Retinosis Pigmentaria. Provincia Las Tunas. Revista Electrónica innovación Tecnológica, Enero 1996; ISSM: 1025 – 6504.

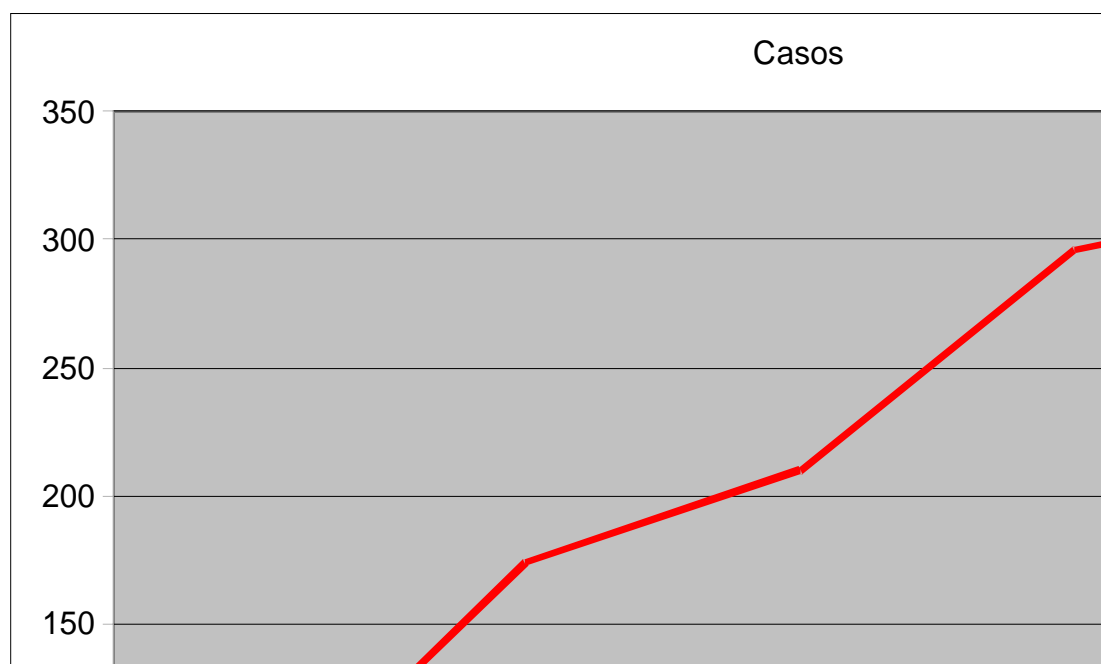
Prevalencia de Retinosis Pigmentaria.
Las Tunas 1991 – 1999.

Cuadro No. I

	1991	1993	1995	1997	1999
Casos	70	174	210	296	318

Fuente: Historia Clínica Epidemiológica

Gráfico No. I



Retinosis Pigmentaria, Tasa Según Municipio

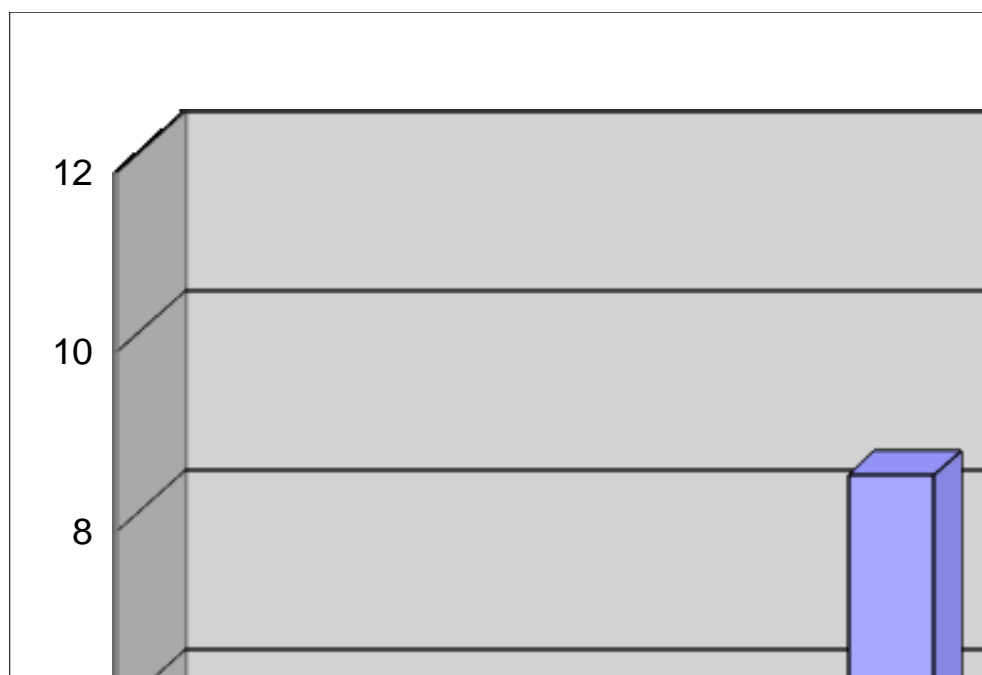
Provincia Las Tunas 1999.

Cuadro No. II

	Población	Casos	Tasa
Manatí	32931	10	3.0366
Pto. Padre	92704	35	3.7754
Menendez	53931	22	4.0792
Tunas	176931	149	8.4213
Majibacoa	38625	23	5.9546
Jobabo	51109	15	2.9349
Colombia	33307	38	11.409
Amancio	44282	26	5.8714
Provincia	523810	318	6.0709

Fuente: H. C. E.

Grafico No. II



Retinosis Pigmentaria, Distribución.

Según Grupos de Edades y sexo. Las Tunas, 1999.

Cuadro No. III

	Femenino (f)	Por ciento	Masculino (m)	Por ciento	Total	Por ciento
Hasta 18 años	17	12.7	16	9.8	33	11.1
19 a 34	42	31.5	52	31.9	94	31.8 (a)
35 a 49	33	24.8	42	25.7	75	25.3 (a)
50 a 64	26	19.5	33	20.2	59	19.9 (c)
65 y más	15	11.2	20	12.2	35	11.8 (d)
Total	133	44.9	163	55.1	296	100.0

a con b $p > 0.05$
c con b $p < 0.001$
d con c $p < 0.001$
f con m $p < 0.05$

Fuente: Historia Clínica Epidemiológica

Clasificación de la Retinosis Pigmentaria.

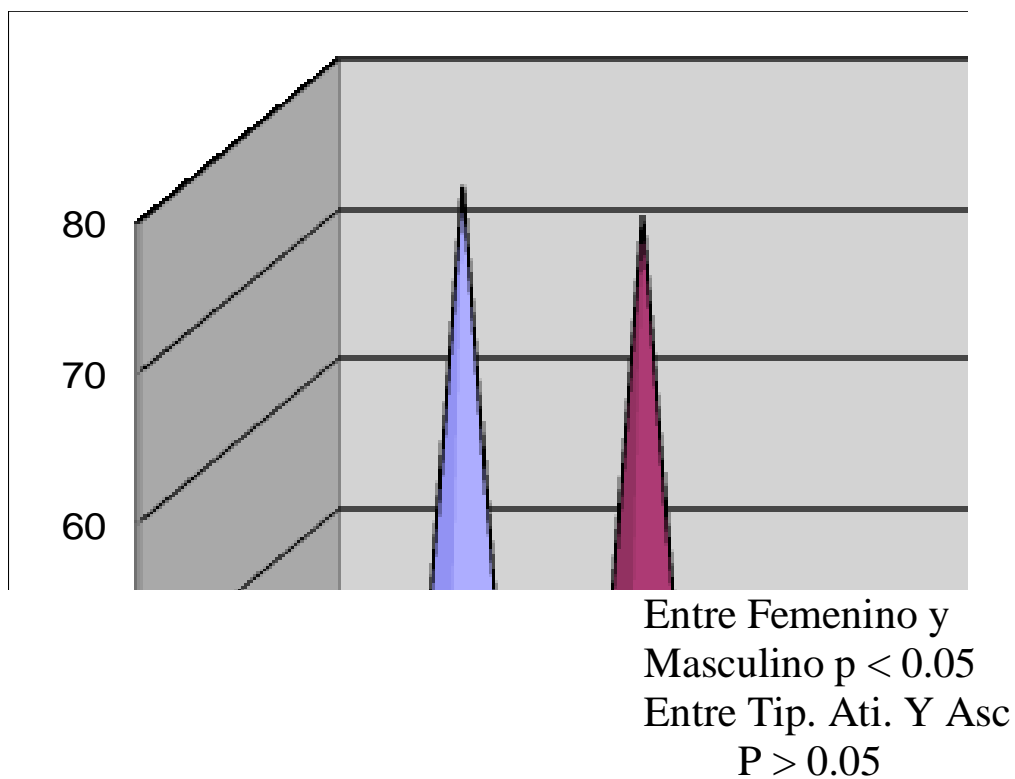
Según Sexo. Provincia Las Tunas, 1999.

Cuadro No. IV

	FEMENINOS		MASCULINO	
	No.	%	No.	%
Típica	102	77	122	75
Atípica	13	10	15	9
Asociada	18	14	26	16

Fuente: H. C. E.

Grafico No. IV



Distribución Según Grupos de Edades.

y Formas Clínicas, Las Tunas, 1999.

Cuadro No. V

	Típica	%	Atípica	%	Asociada	%	Total	%
Hasta 18 años	15	6.6	14	50.0**	4	9.0	33	11.1
19 a 34	74	33.0	8	28.5	12	27.2	94	31.7
35 a 49	59	26.3	5	17.8	11	25.0	75	25.3
50 a 64	48	21.4	1	3.5	10	22.7	59	19.9
65 y más	28	12.5	0	0	7	15.9	35	11.8
Total	224	75.6	28	9.4	44	14.8	296	100.0

Comparación de % * $p < 0.001$

** $p < 0.05$

Fuente: H. C. E.

Retinosis Pigmentaria. Media de la Edades.

Según Estadio, Las Tunas, 1999.

Cuadro No. VI

	I		II		III		IV	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Observados	79	26.7	66	22.3	62	20.9	89	30.1
Edad Media	30.6		37.7		43.7		50.4	
Desv. Estándar	14.90		16.44		15.51		18.14	
Mínimo	5		7		19		14	
Máximo	65		73		86		90	

ANOVA VA: $f = 21.6$ $p < 0.001$

Comparación de % I y IV $p > 0.05$

Fuente: H. C. E.

Retinosis Pigmentaria. Distribución

Según Herencia, Las Tunas, 1999.

Cuadro No. VII

	POR PACIENTES *		POR FAMILIAS **	
	CASOS	PORCIENTO	CASOS	PORCIENTO
AD	78	26.7	18	12.5
AR	116	39.2	51	35.4
Lig. X	9	3.0	1	0.6
No D	92	31.1	74	51.3
Total	296	100.0	144	100.0

AD con AR $p < 0.01$ *
AR con ND $p < 0.05$

ND con AR $p < 0.001$ **

Fuente: H. C. E.

Herencia y Clasificación Clínica

Las Tunas, 1999.

Cuadro No. VIII

	AD	%	AR	%	ND	%	Lig X	%	TOTAL
Típica	66	29.5	77	34.4	72	32.1	9	100	224
Atípica	10	35.7	6	21.4	12	42.9			28
Asociada	3	6.8	33	75.0	8	18.2			44

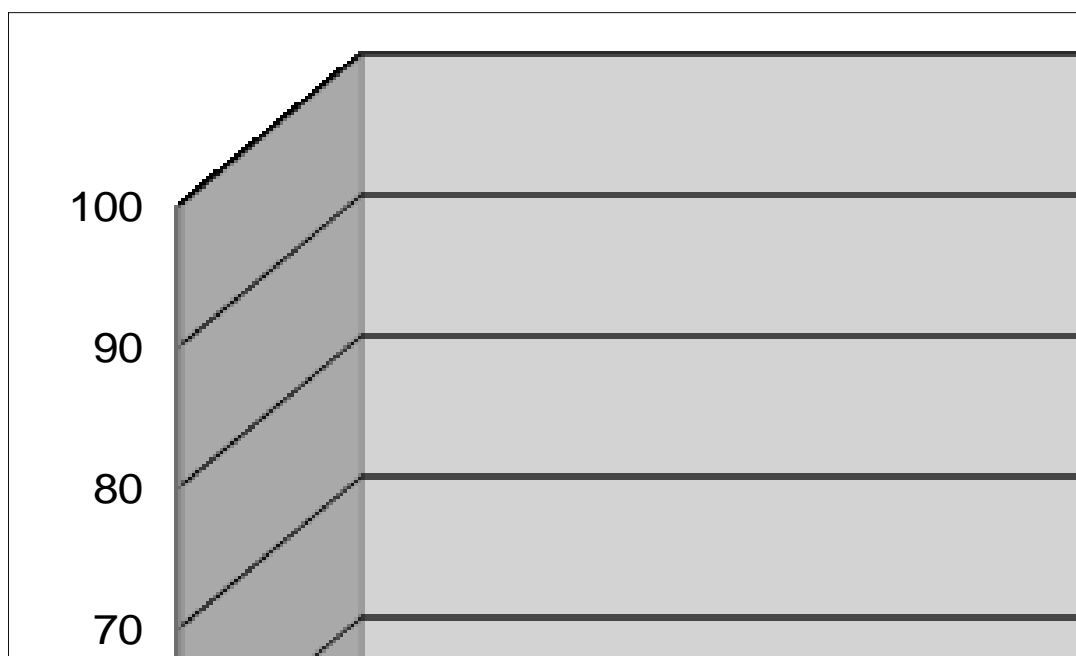
Típica: AR con ND $p > 0.05$

Atípica: AD con ND $p > 0.05$

Asociada: AR con ND $p < 0.05$

Fuente: H. C. E.

Gráfico No. VIII



Retinosis Pigmentaria. Distribución

Según Herencia y Estadio, Las Tunas, 1999.

Cuadro No. IX

	I	II	III	IV
AD	15	20	15	29
AR	29	25	31	31
Lig. X	-	3	2	4
No D	35	18	14	25
Total	79	66	62	89

**Entre I y II y
III + IV Lig. O
No al X
P > 0.05**

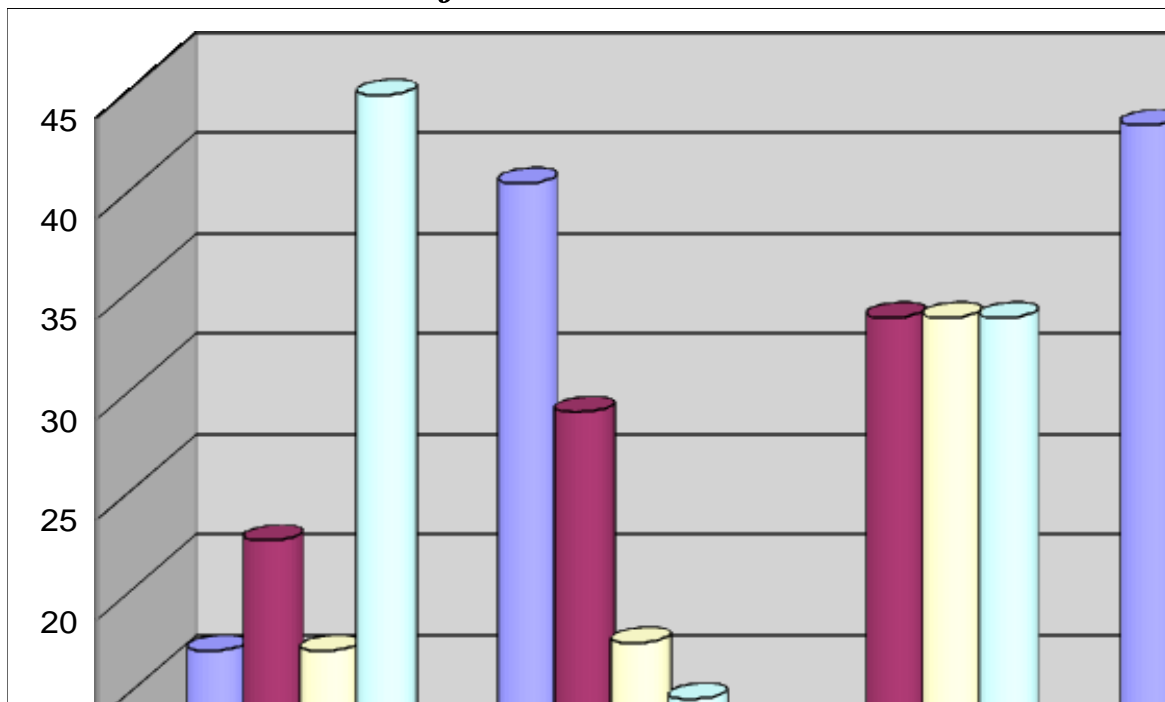
***Debut Precoz, Distribución por Herencia y Estadio
Las Tunas.
Cuadro No. X***

	Est. I		Est. II		Est. III		Est. IV		Total
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Dominante	11	20.4	13	24.1	11	20.4	19	35.2	54
Recersiva	12	18.5	10	15.4	20	30.8	23	35.4	65
Lig. X	0	-	2	33.3	1	16.7	3	50.0	6
No. Definida	17	37.8	8	17.8	6	13.3	14	31.1	45
TOTAL	40	23.5	33	19.4	38	22.3	59	34.7	170

Fuente: H. C. E

p> 0.05

Grafico No. X



Debut Juvenil, Distribución por Herencia y Estadio Las Tunas.

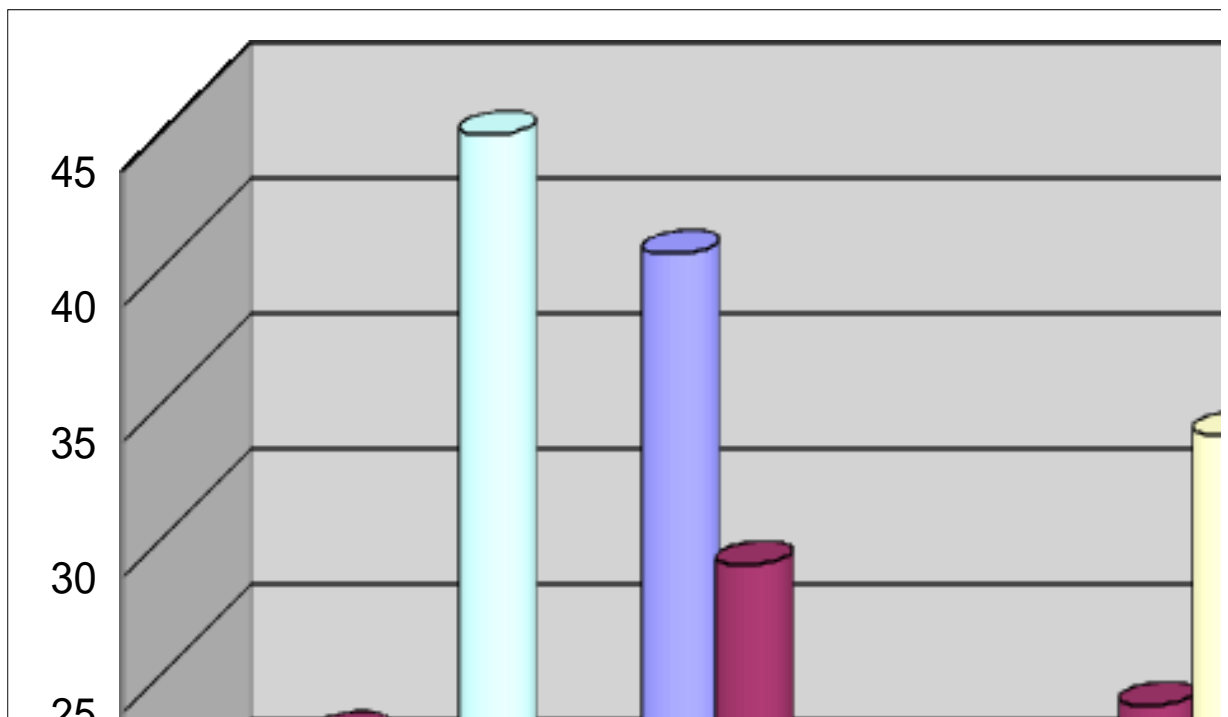
Cuadro No. XI

	Est. I		Est. II		Est. III		Est. IV		Total
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Dominante	3	16.6	4	22.2	3	16.6	8	44.4	18
Recersiva	14	40.0	10	28.5	6	17.1	5	14.2	35
Lig. X	0	-	1	23.3	1	33.3	1	33.3	3
No. Definida	12	42.8	6	21.4	5	17.8	5	17.8	28
TOTAL	29	34.5	21	25.0	15	17.8	19	22.6	84

Fuente: H. C. E

$p > 0.05$

Gráfico No. XI



***Debut Tardío, Distribución por Herencia y Estadio
Las Tunas.***

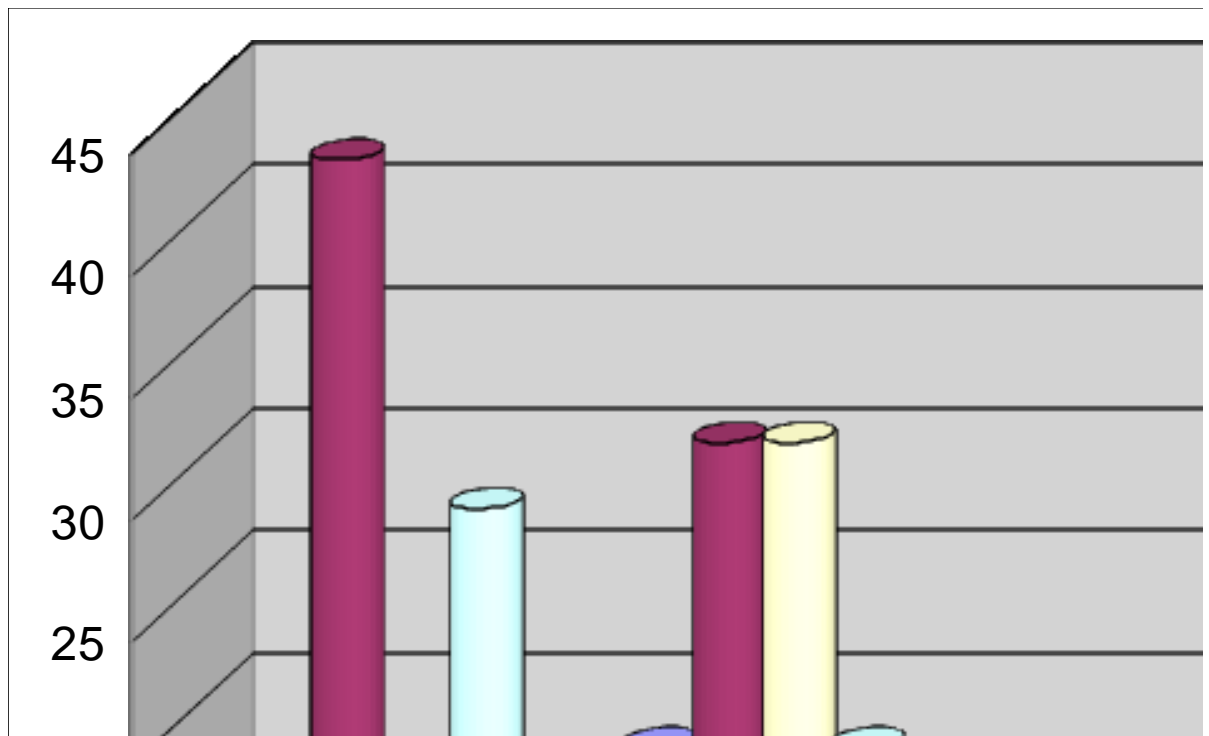
Cuadro No. XII

	Est. I		Est. II		Est. III		Est. IV		Total
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Dominante	1	14.3	3	42.9	1	14.3	2	28.6	7
Recersiva	3	18.8	5	31.3	5	31.3	3	18.8	16
Lig. X	0	-	0	-	0	-	0	-	0
No. Definida	6	31.6	4	21.1	3	15.8	6	31.6	19
TOTAL	10	23.8	12	28.5	9	21.4	11	26.1	42

Fuente: H. C. E

$p > 0.05$

Gráfico No. XII



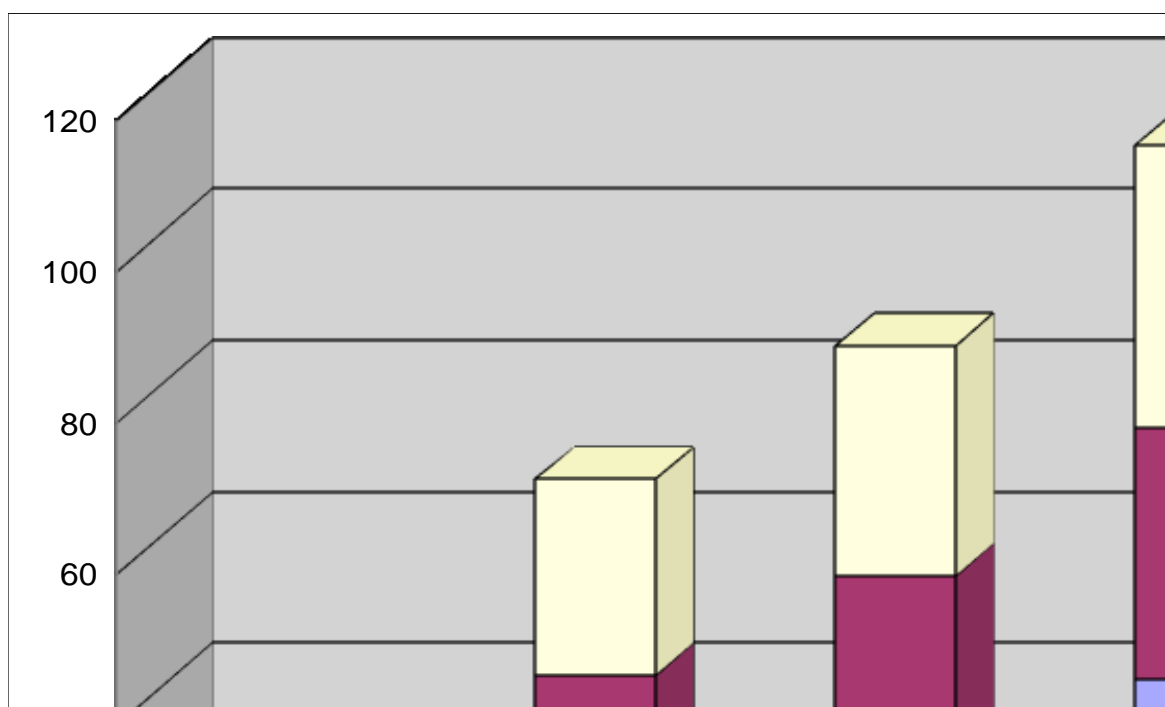
Debut y estadio en Pacientes con 15 y más años de Evolución de la Enfermedad. Las Tunas.

Cuadro No. XIII

DEBUT	Est. I		Est. II		Est. III		Est. IV		Total
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
*Precoz	16	13.6	19	16.2	32	27.3	50	42.7	117
Juvenil	5	10.4	13	27.0	14	29.1	16	33.3	48
Tardío	2	8.6	6	26.0	7	30.4	8	37.4	23

Comparación de %
 *p < 0.05 entre I y IV
 Fuente: H. C. E

Gráfico No. XIII



***Características del cristalino
Según Herencia. Provincia Las Tunas. 1999***

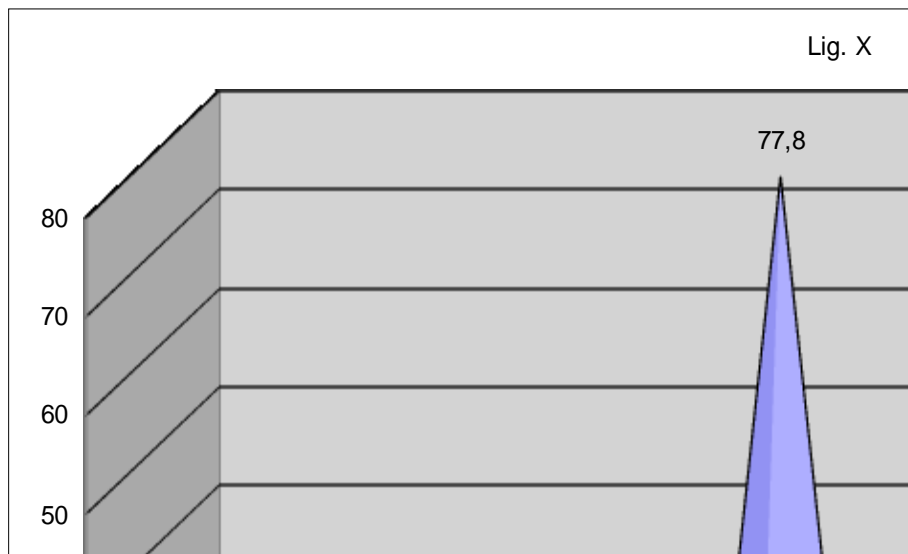
Cuadro No. XIV

Herencia	Normal		Catarata		Afáquico	
	No.	%	No.	%	No.	%
A.D.	36	45.6	38	48.1	5	6.3
A.R.	74	46.6	51	44.0	11	9.5
Lig. X	2	22.2	7	77.8	-	-
N.D.	56	60.92	28	30.4	8	8.7
TOTAL	168	56.7	124	41.8	24	8.1

Fuente: H. C. E.

P > 0.05

Gráfico No. XIV



***Características del Vitreo.
Según Herencia. Provincia Las Tunas. 1999***

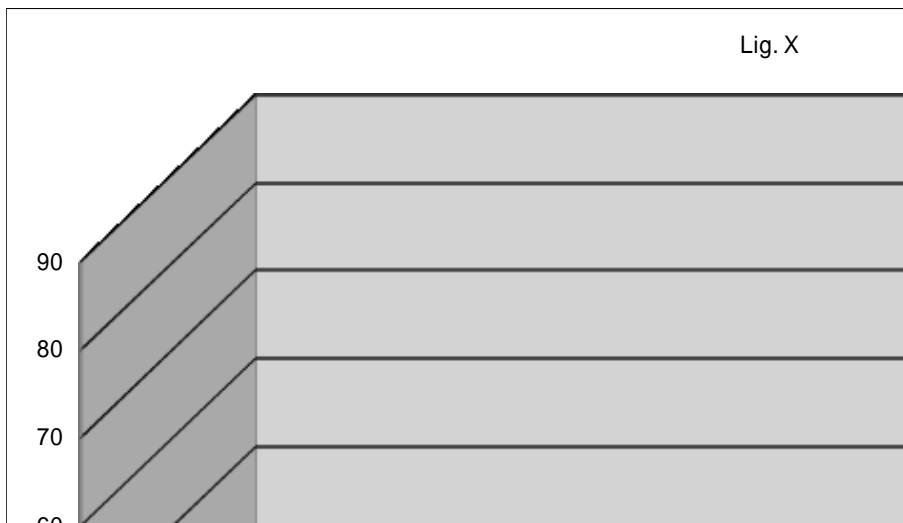
Cuadro No. XV

Herencia	Normal		Patológico	
	No.	%	No.	%
A.D.	20	25.3	59	74.7
A.R.	29	25.0	87	75.0
Lig. X	1	11.1	8	88.9
N.D.	37	40.2	55	59.8

Fuente: H. C. E.

P > 0.05

Grafico No. XV.



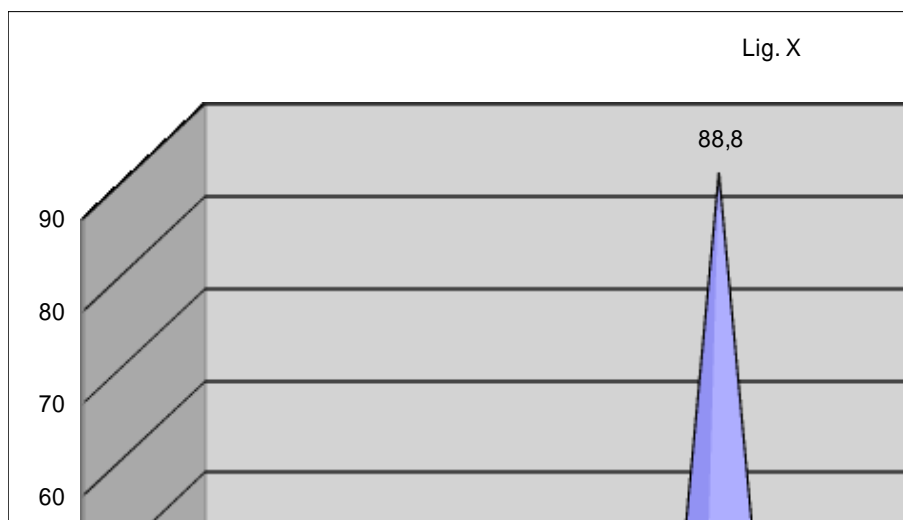
*Características del Disco Óptico
Según Herencia. Provincia Las Tunas. 1999*

Cuadro No. XVI

Herencia	Normal		Cereo		Atrófica	
	No.	%	No.	%	No.	%
A.D.	12	15.2	51	64.6	16	20.3
A.R.	6	5.2	86	74.1	24	20.7
Lig. X	0	0	8	88.8	1	11.1
N.D.	10	10.9	58	63.0	24	26.1

Fuente: H. C. E.

Grafico No. XVI



***Características del Disco Óptico
Según Herencia. Provincia Las Tunas. 1999***

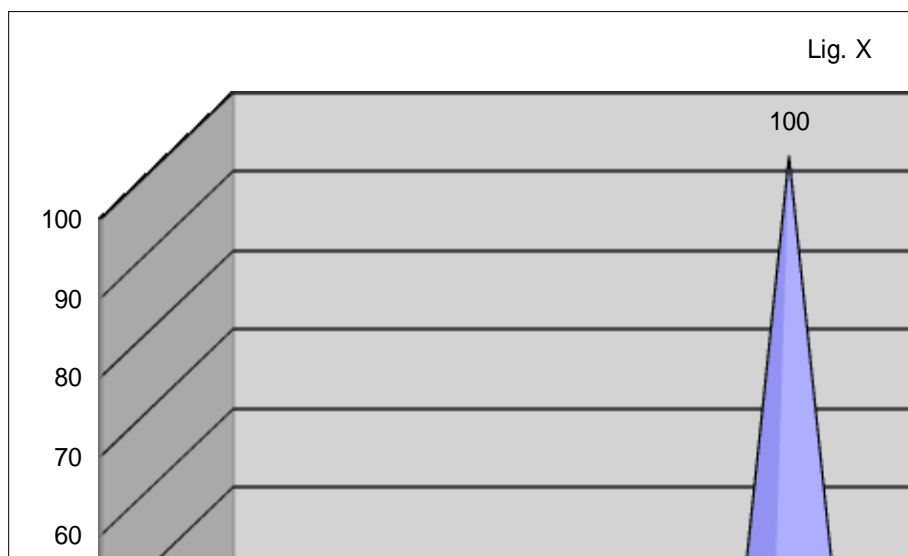
Cuadro No. XVII

Herencia	Normal		Serio		Atrófico	
	No.	%	No.	%	No.	%
A.D.	7	8.9	67	84.8	5	6.3
A.R.	6	5.2	101	87.1	9	7.8
Lig. X	0	0	9	100	0	0
N.D.	6	6.5	81	88.0	5	5.4

Fuente: H. C. E.

$P > 0.05$

Gráfico No. XVII



***Características de la Coroide
Según Herencia Las Tunas. 1999***

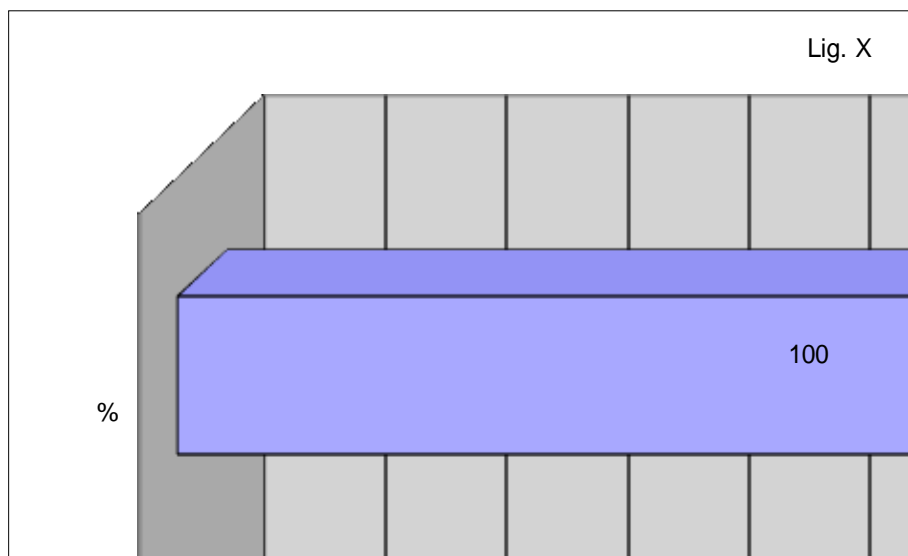
Cuadro No. XVIII

Herencia	Normal		Patológico	
	No.	%	No.	%
A.D.	7	8.9	72	91.1
A.R.	9	7.8	107	92.2
Lig. X	0	0	9	100.0
N.D.	11	12.0	81	88.0

Fuente: H. C. E.

$P > 0.05$

Gráfico No. XVIII



***Características de la Mácula
Según Herencia Las Tunas. 1999***

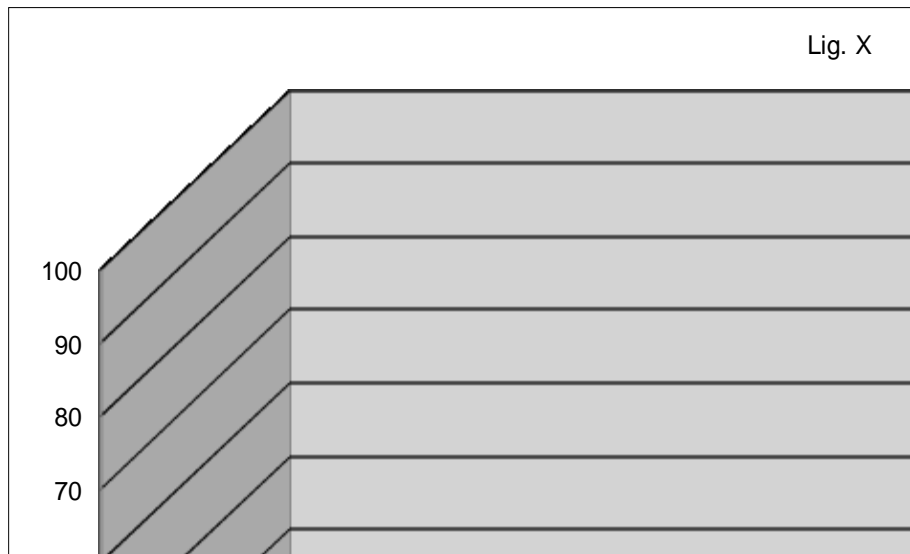
Cuadro No. XIX

Herencia	Normal		Patológico	
	No.	%	No.	%
A.D.	4	5.1	75	94.9
A.R.	7	6.0	109	94.0
Lig. X	0	0	9	100.0
N.D.	9	9.8	83	90.2

Fuente: H. C. E.

P > 0.05

Grafico No. XIX



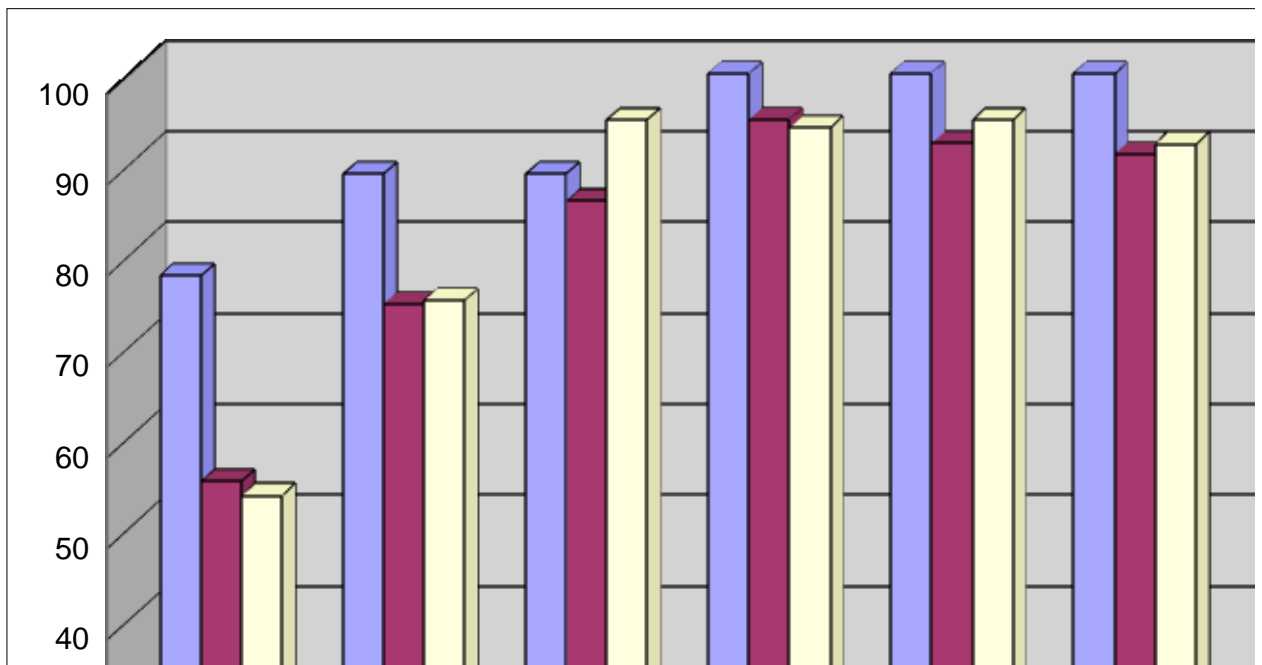
***Estructuras Oculares Afectadas
Según Herencia Definida. Las Tunas. 1999***

Cuadro No. XX

	Cristalino	Vítreo	Disco	Mácula	Vasos	Coroide
Lig. X	77.7	88.9	88.9	100.0	100.0	100.0
Dominante	55.1	74.6	85.9	94.9	92.3	91.1
Recesiva	53.5	75.0	94.8	94.0	94.8	92.2

Fuente: H. C. E.

Grafico No. XX

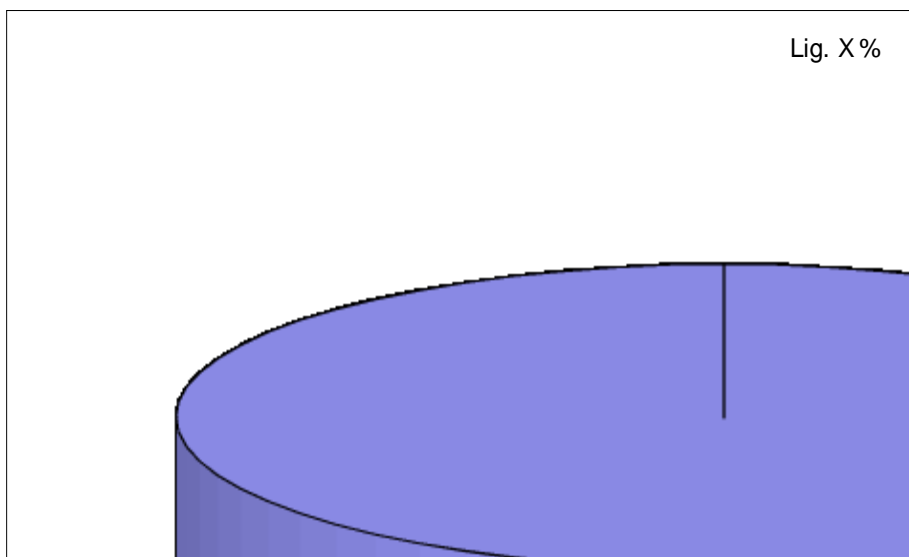


*Características del Electrorretinograma
Según Herencia . Las Tunas. 1999*

Cuadro No. XXI

	Extingida	%	Sub Normal	%
Dominante	74	93.7	5	6.3
Recesiva	106	91.4	10	8.6
Lig. X	9	100		
No definida	81	88.0	11	12.0

Grafico No. XXI



*Nictalopia y Fotofobia en Pacientes
De Retinosis Pigmentaria. Las Tunas. 1999*

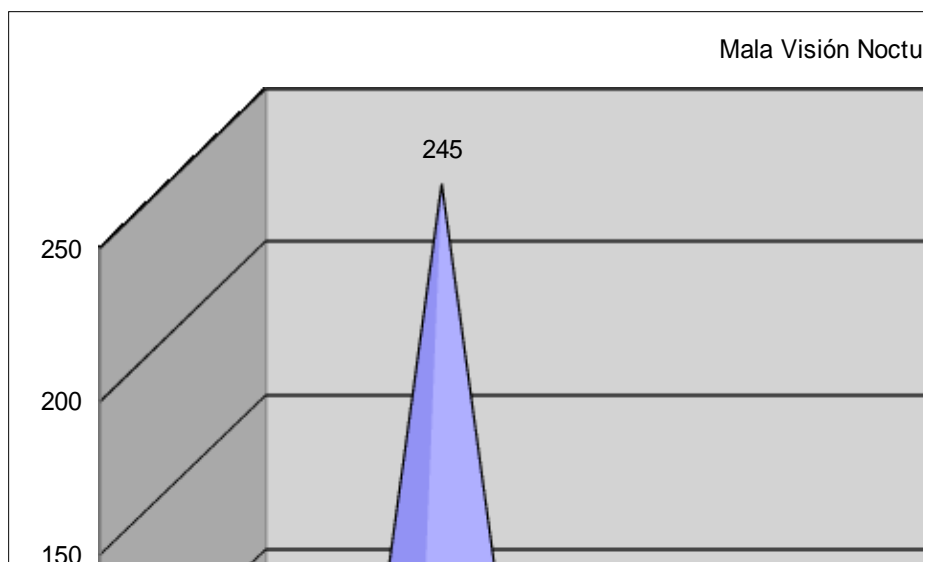
Cuadro No. XXII

	No.	%
<i>Mala Visión Nocturna</i>	245	82.7
<i>Fotofobia</i>	168	56.7
Tropezaban con los Objetos	198	66.8

Fuente: H. C. E.

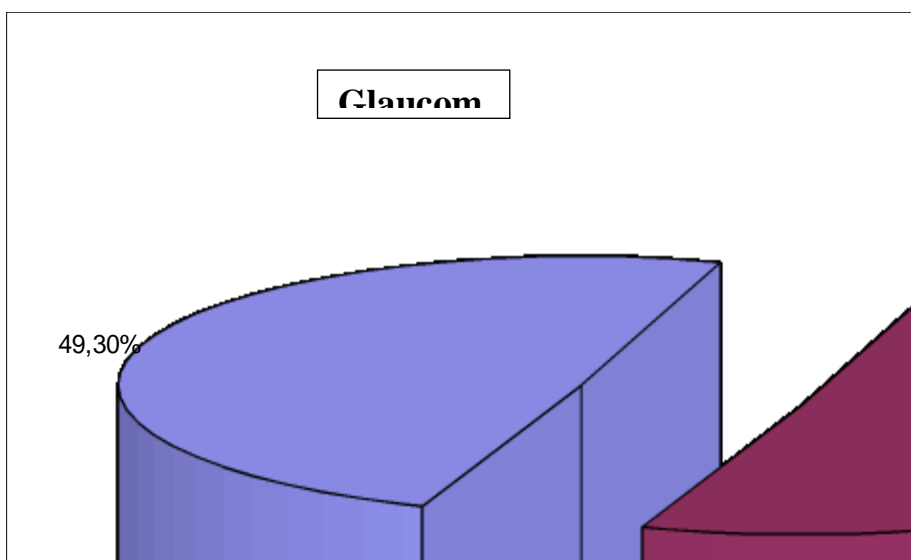
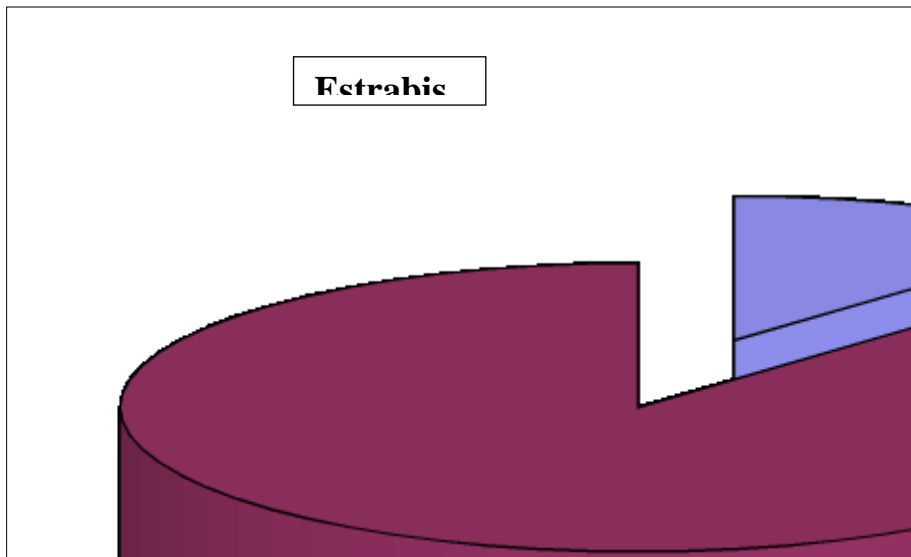
P > 0.05

Grafico No. XXII



*Síntomas en Retinosis Pigmentaria.
Las Tunas. 1999*

Grafico No.. XXIII



***Refracción en Pacientes de Retinosis Pigmentaria.
Las Tunas. 1999***

Cuadro No. XXIV

OJO DERECHO		
	Casos	Por ciento
Emétrope	20	6.8**
Miopía	71	24.1*
Hipermetrópico	41	13.9**
Asrig. Miópico.	83	28.1*
Asteg. Hipermetrópico	51	17.3**
Astig. Mixto	29	9.8**

Fuente: H. C. E.

*P > 0.05

**P < 0.05

OJO IZQUIERDO		
	Casos	Por ciento
Emétrope	25	8.5**
Miopía	66	22.4*
Hipermetrópico	38	12.9**
Asrig. Miópico.	88	29.9*
Asteg. Hipermetrópico	46	15.6**
Astig. Mixto	31	10.5**

Fuente: H. C. E.

*P > 0.05

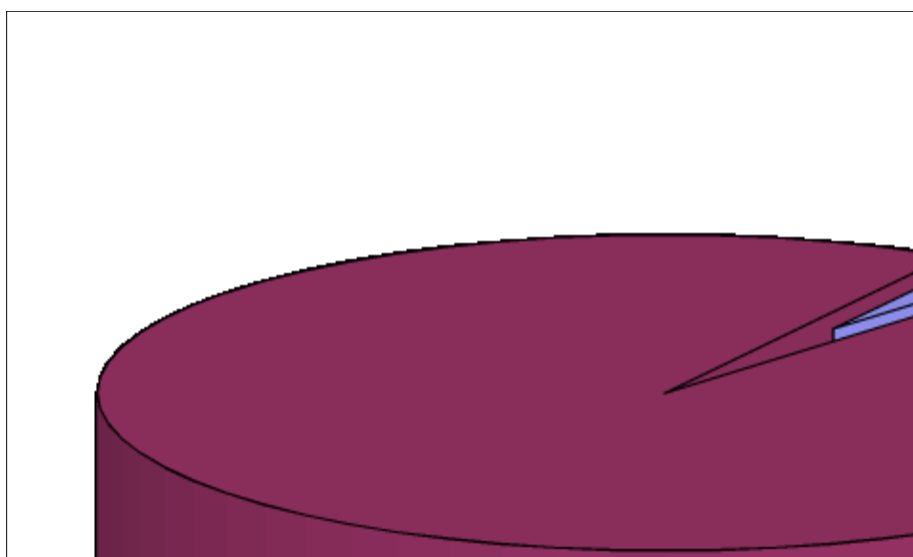
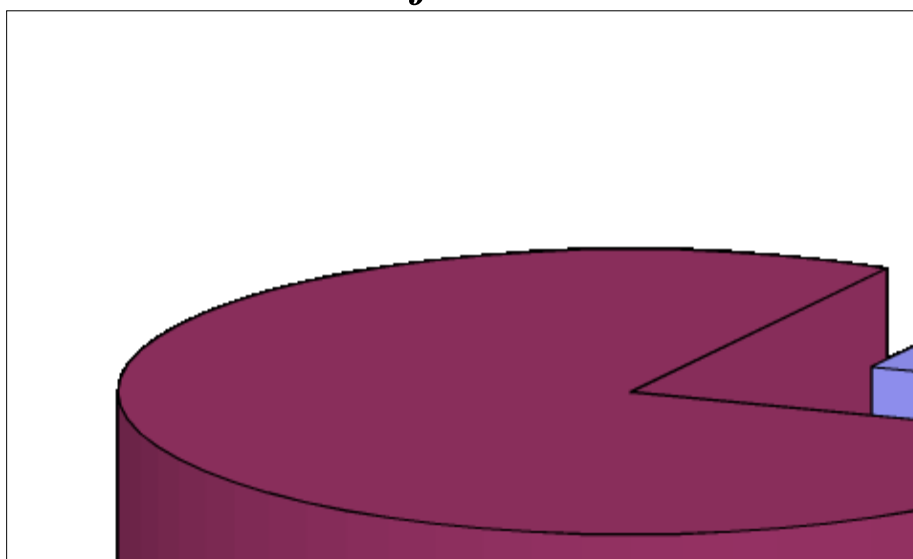
**P < 0.05

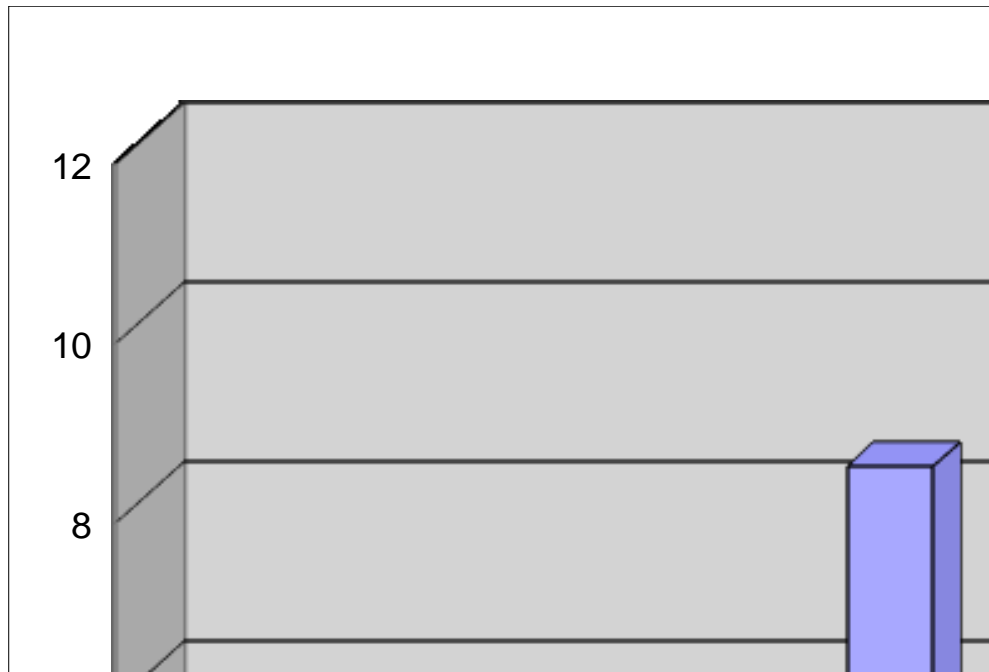
***Estrabismo y Glaucoma en Retinosis Pigmentaria.
Las Tunas. 1999***

Gráfico No. XXV

	NO	%	SI	%
Estrabismo	230	78	65	22
Glaucoma	285	96.6	10	3.4

Gráfico No. XXV





**Retinosis Pigmentaria, Distribución.
Según Grupos de Edades y sexo. Las Tunas, 1999.**

Cuadro No. III

	Femenino (f)	Porcentaje	Masculino (m)	Porcentaje	Total	Porcentaje
Hasta 18 años	17	12.7	16	9.8	33	11.1
19 a 34	42	31.5	52	31.9	94	31.8 (a)
35 a 49	33	24.8	42	25.7	75	25.3 (b)
50 a 64	26	19.5	33	20.2	59	19.9 (c)
65 y más	15	11.2	20	12.2	35	11.8 (d)
Total	133	44.9	163	55.1	296	100.0

a con b p > 0.05
c con b p < 0.001
d con c p < 0.001
f con m p < 0.05

Fuente: Historia Clínica Epidemiológica

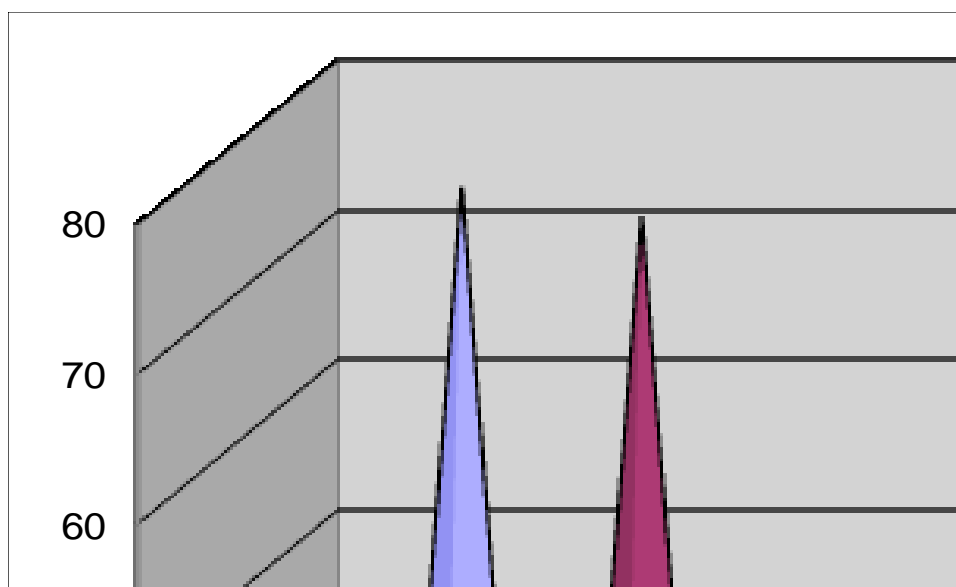
**Clasificación de la Retinosis Pigmentaria.
Según Sexo. Provincia Las Tunas, 1999.**

Cuadro No. IV

	FEMENINOS		MASCULINO	
	No.	%	No.	%
Típica	102	77	122	75
Atípica	13	10	15	9
Asociada	18	14	26	16

Fuente: H. C. E.

Grafico No. IV



Entre Femenino y
Masculino $p < 0.05$
Entre Tip. Ati. y Asc
 $P > 0.05$

**Distribución Según Grupos de Edades.
y Formas Clínicas, Las Tunas, 1999.**

Cuadro No. V

	Típica	%	Atípica	%	Asociada	%	Total	%
Hasta 18 años	15	6.6	14	50.0**	4	9.0	33	11.1
19 a 34	74	33.0	8	28.5	12	27.2	94	31.7
35 a 49	59	26.3	5	17.8	11	25.0	75	25.3
50 a 64	48	21.4	1	3.5	10	22.7	59	19.9
65 y más	28	12.5	0	0	7	15.9	35	11.8
Total	224	75.6*	28	9.4	44	14.8	296	100.0

Comparación de % * $p < 0.001$
** $p < 0.05$

Fuente: H. C. E.

**Retinosis Pigmentaria. Media de la Edades.
Según Estadio, Las Tunas, 1999.**

Cuadro No. VI

	I		II		III		IV	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
s Observado	79	26.7	66	22.3	62	20.9	89	30.1
Edad Media	30.6		37.7		43.7		50.4	
Desv. Estándar	14.90		16.44		15.51		18.14	
Mínimo	5		7		19		14	
Máximo	65		73		86		90	

ANOVA : f = 21.6 p < 0.001

Comparación de % I y IV p > 0.05

Fuente: H. C. E.

**Retinosis Pigmentaria. Distribución
Según Herencia, Las Tunas, 1999.**

Cuadro No. VII

	POR PACIENTES *		POR FAMILIAS **	
	CASOS	PORCIENTO	CASOS	PORCIENTO
AD	78	26.7	18	12.5
AR	116	39.2	51	35.4
Lig. X	9	3.0	1	0.6
No D	92	31.1	74	51.3
Total	296	100.0	144	100.0

AD con AR $p < 0.01$ *
AR con ND $p < 0.05$

ND con AR $p < 0.001$ **

Fuente: H. C. E.

Herencia y Clasificación Clínica
Las Tunas, 1999.

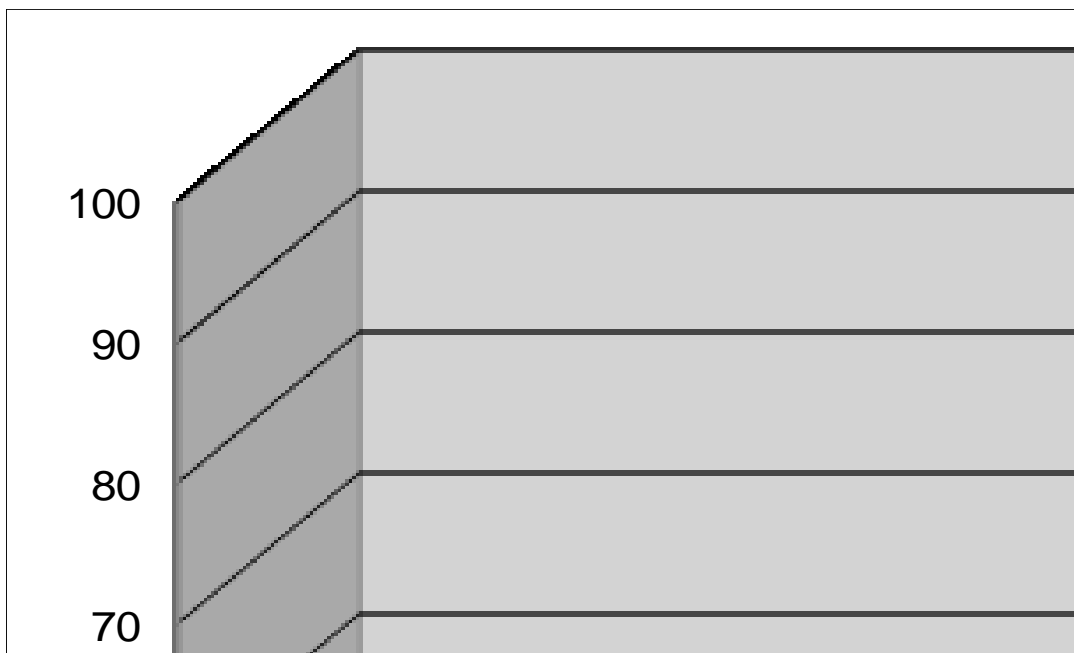
Cuadro No. VIII

	AD	%	AR	%	ND	%	Lig X	%	TOTAL
Típica	66	29.5	77	34.4	72	32.1	9	100	224
Atípica	10	35.7	6	21.4	12	42.9			28
Asociada	3	6.8	33	75.0	8	18.2			44

Típica: AR con ND $p > 0.05$
 Atípica: AD con ND $p > 0.05$
 Asociada: AR con ND $p < 0.05$

Fuente: H. C. E.

Gráfico No. VIII
Retinosis Pigmentaria. Distribución



Según Herencia y Estadio, Las Tunas, 1999.

Cuadro No. IX

	I	II	III	IV
AD	15	20	15	29
AR	29	25	31	31
Lig. X	-	3	2	4
No D	35	18	14	25
Total	79	66	62	89

Entre I + II y
III + IV
P > 0.05

*Debut Precoz, Distribución por Herencia y Estadio
Las Tunas.*

Cuadro No. X

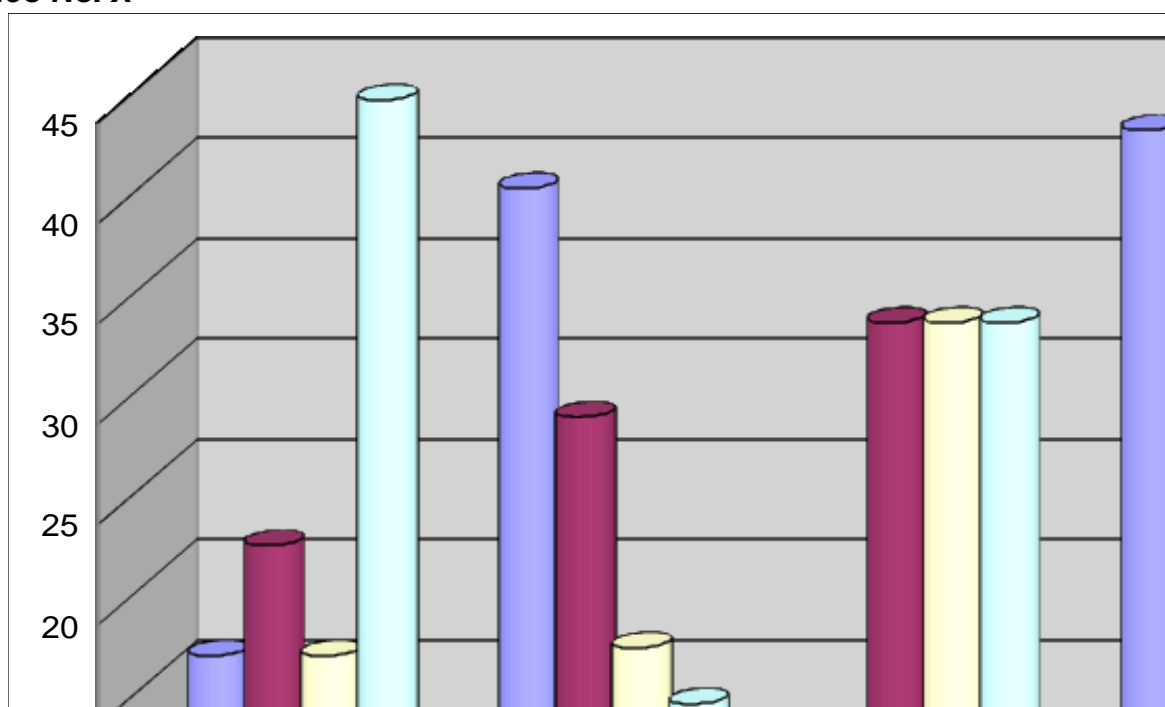
	Est. I		Est. II		Est. III		Est. IV		Total
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	

Dominante	11	20.4	13	24.1	11	20.4	19	35.2	54
Recesiva	12	18.5	10	15.4	20	30.8	23	35.4	65
Lig. X	0	-	2	33.3	1	16.7	3	50.0	6
No. Definida	17	37.8	8	17.8	6	13.3	14	31.1	45
TOTAL	40	23.5	33	19.4	38	22.3	59	34.7	170

Fuente: H. C. E

p> 0.05

Grafico No. X



Debut Juvenil, Distribución por Herencia y Estadio Las Tunas.

Cuadro No. XI

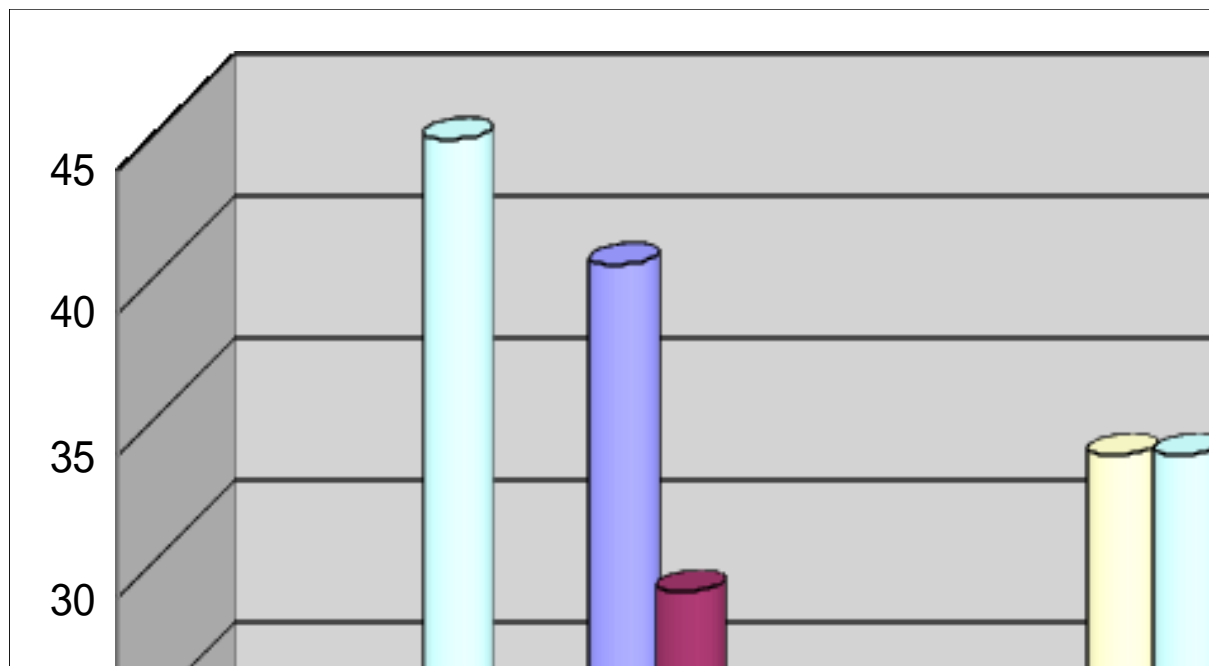
	Est. I		Est. II		Est. III		Est. IV		Total
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Dominante	11	20.4	13	24.1	11	20.4	19	35.2	54
Recesiva	12	18.5	10	15.4	20	30.8	23	35.4	65
Lig. X	0	-	2	33.3	1	16.7	3	50.0	6
No. Definida	17	37.8	8	17.8	6	13.3	14	31.1	45
TOTAL	40	23.5	33	19.4	38	22.3	59	34.7	170

Dominante	3	16.6	4	22.2	3	16.6	8	44.4	18
Recesiva	14	40.0	10	28.5	6	17.1	5	14.2	35
Lig. X	0	-	1	23.3	1	33.3	1	33.3	3
No. Definida	12	42.8	6	21.4	5	17.8	5	17.8	28
TOTAL	29	34.5	21	25.0	15	17.8	19	22.6	84

Fuente: H. C. E

p> 0.05

Gráfico No. XI



Debut Tardío. Distribución por Herencia y Estadio Las Tunas.

Cuadro No. XII

	Est. I		Est. II		Est. III		Est. IV		Total
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	

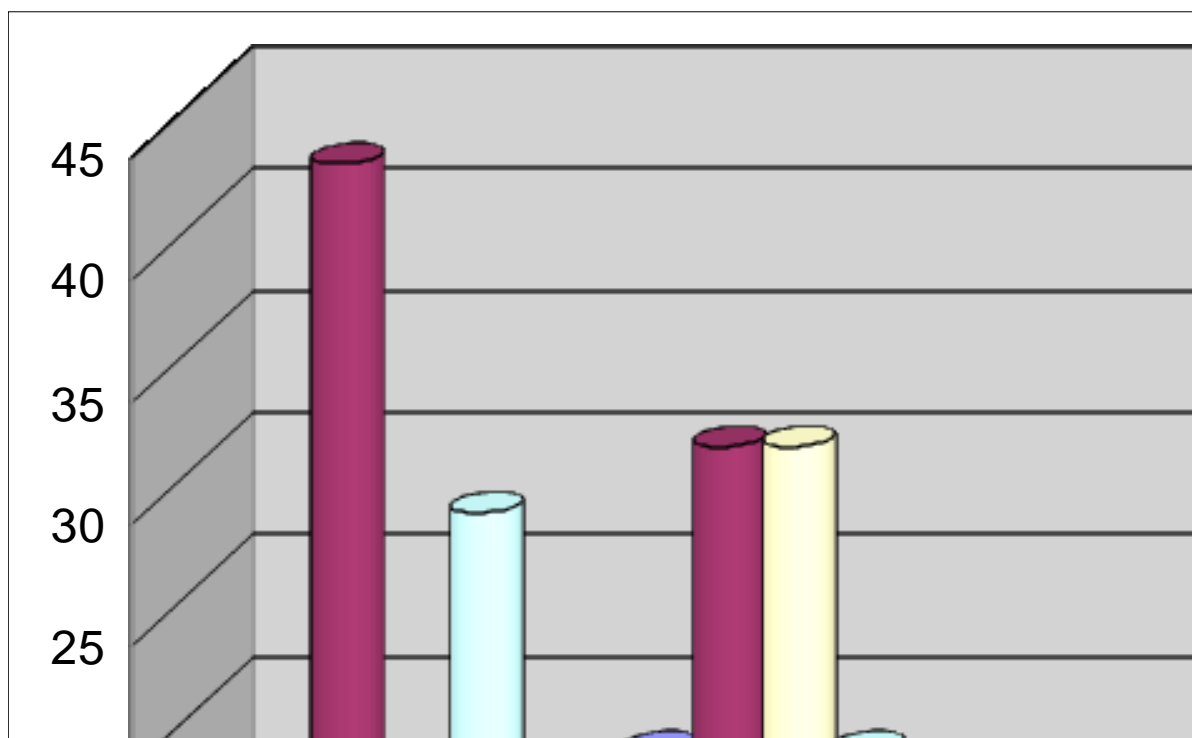
Dominante	1	14.3	3	42.9	1	14.3	2	28.6	7
Recesiva	3	18.8	5	31.3	5	31.3	3	18.8	16
Lig. X	0	-	0	-	0	-	0	-	0
No. Definida	6	31.6	4	21.1	3	15.8	6	31.6	19
TOTAL	10	23.8	12	28.5	9	21.4	11	26.1	42

Fuente: H. C. E

p> 0.05

Gráfico No. XII

Debut y estadio en Pacientes con 15 y más años de Evolución de la



Enfermedad. Las Tunas.

Cuadro No. XIII

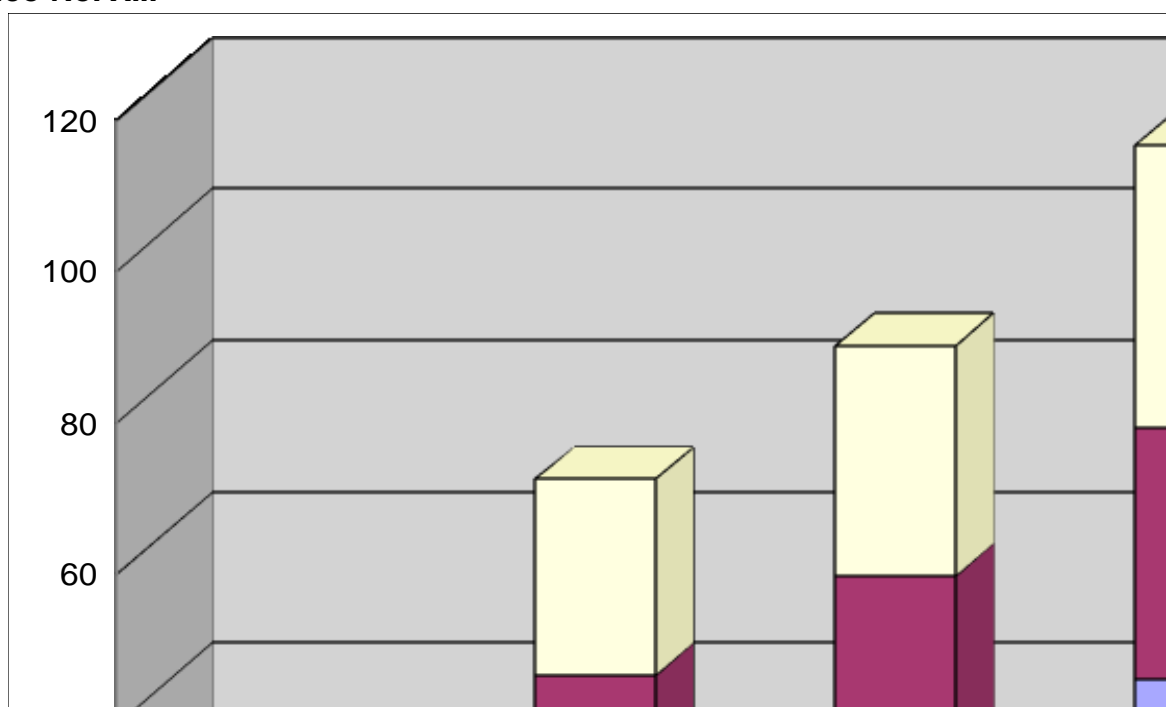
DEBUT	Est. I		Est. II		Est. III		Est. IV		Total
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Dominante	1	14.3	3	42.9	1	14.3	2	28.6	7
Recesiva	3	18.8	5	31.3	5	31.3	3	18.8	16
Lig. X	0	-	0	-	0	-	0	-	0
No. Definida	6	31.6	4	21.1	3	15.8	6	31.6	19
TOTAL	10	23.8	12	28.5	9	21.4	11	26.1	42

*Precoz	16	13.6	19	16.2	32	27.3	50	42.7	117
Juvenil	5	10.4	13	27.0	14	29.1	16	33.3	48
Tardío	2	8.6	6	26.0	7	30.4	8	37.4	23

Comparación de %
*p < 0.05 entre I y IV

Fuente: H. C. E

Gráfico No. XIII



Características del cristalino
Según Herencia. Provincia Las Tunas. 1999

Cuadro No. XIV

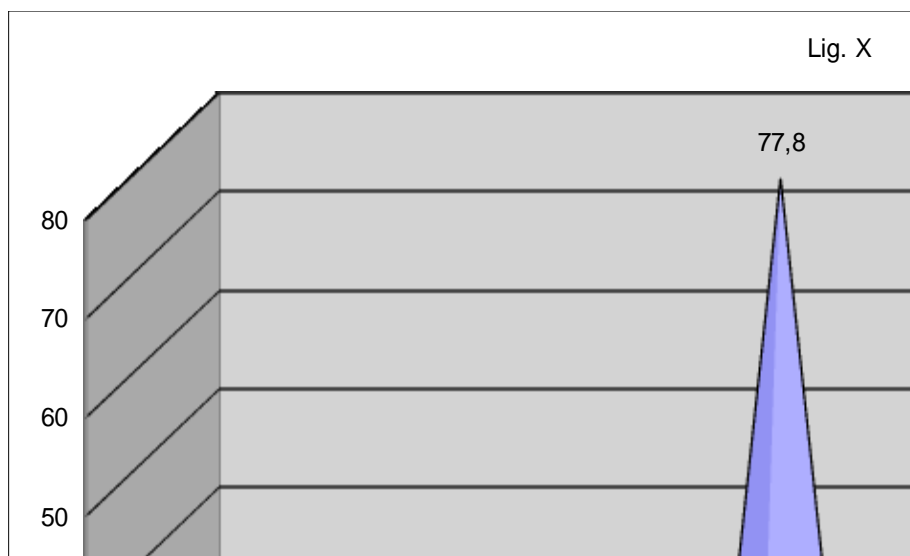
Herencia	Normal		Catarata		Afáquico	
	No.	%	No.	%	No.	%

A.D.	36	45.6	38	48.1	5	6.3
A.R.	74	46.6	51	44.0	11	9.5
Lig. X	2	22.2	7	77.8	-	-
N.D.	56	60.92	28	30.4	8	8.7
TOTAL	168	56.7	124	41.8	24	8.1

Fuente: H. C. E.

P > 0.05

Gráfico No. XIV



**Características del Vitreo.
Según Herencia. Provincia Las Tunas. 1999**

Cuadro No. XV

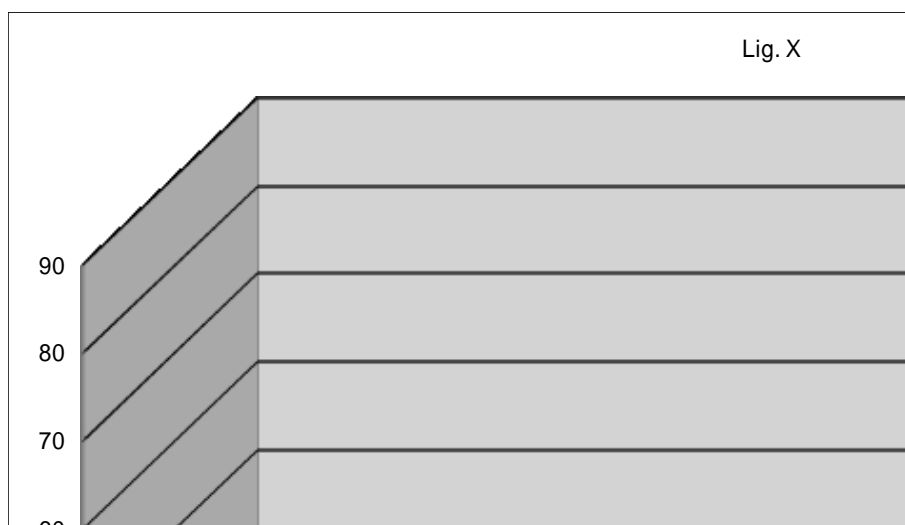
Herencia	Normal		Patológico	
	No.	%	No.	%

A.D.	20	25.3	59	74.7
A.R.	29	25.0	87	75.0
Lig. X	1	11.1	8	88.9
N.D.	37	40.2	55	59.8

Fuente: H. C. E.

P > 0.05

Grafico No. XV.



Características del Disco Óptico
Según Herencia. Provincia Las Tunas. 1999

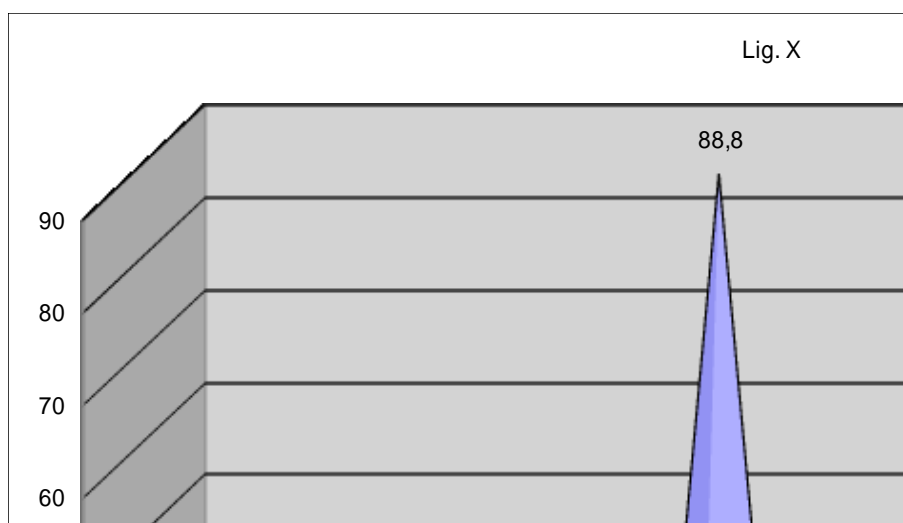
Cuadro No. XVI

Herencia	Normal		Cereo		Atrófica	
	No.	%	No.	%	No.	%

A.D.	12	15.2	51	64.6	16	20.3
A.R.	6	5.2	86	74.1	24	20.7
Lig. X	0	0	8	88.8	1	11.1
N.D.	10	10.9	58	63.0	24	26.1

Fuente: H. C. E.

Grafico No. XVI



***Características del Disco Óptico
Según Herencia. Provincia Las Tunas. 1999***

Cuadro No. XVII

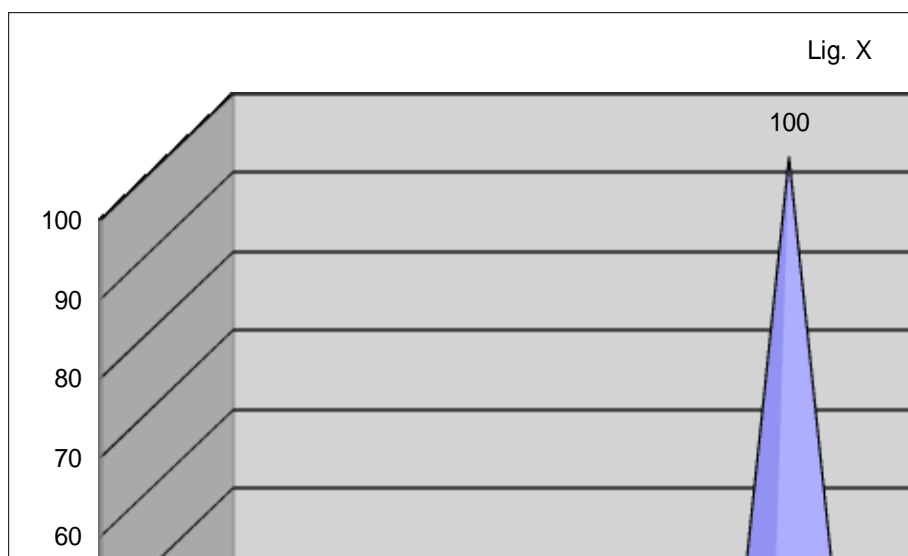
Herencia	Normal		Serio		Atrófico	
	No.	%	No.	%	No.	%

A.D.	7	8.9	67	84.8	5	6.3
A.R.	6	5.2	101	87.1	9	7.8
Lig. X	0	0	9	100	0	0
N.D.	6	6.5	81	88.0	5	5.4

Fuente: H. C. E.

P > 0.05

Gráfico No. XVII



**Características de a Coroide
Según Herencia Las Tunas. 1999**

Cuadro No. XVIII

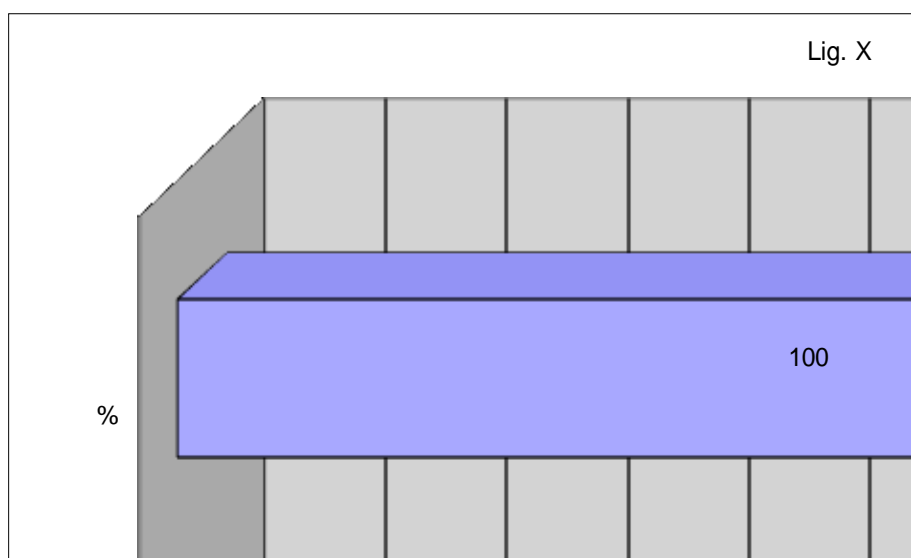
Herencia	Normal		Patológico	
	No.	%	No.	%

A.D.	7	8.9	72	91.1
A.R.	9	7.8	107	92.2
Lig. X	0	0	9	100.0
N.D.	11	12.0	81	88.0

Fuente: H. C. E.

P > 0.05

Gráfico No. XVIII



**Características de la Mácula
Según Herencia Las Tunas. 1999**

Cuadro No. XIX

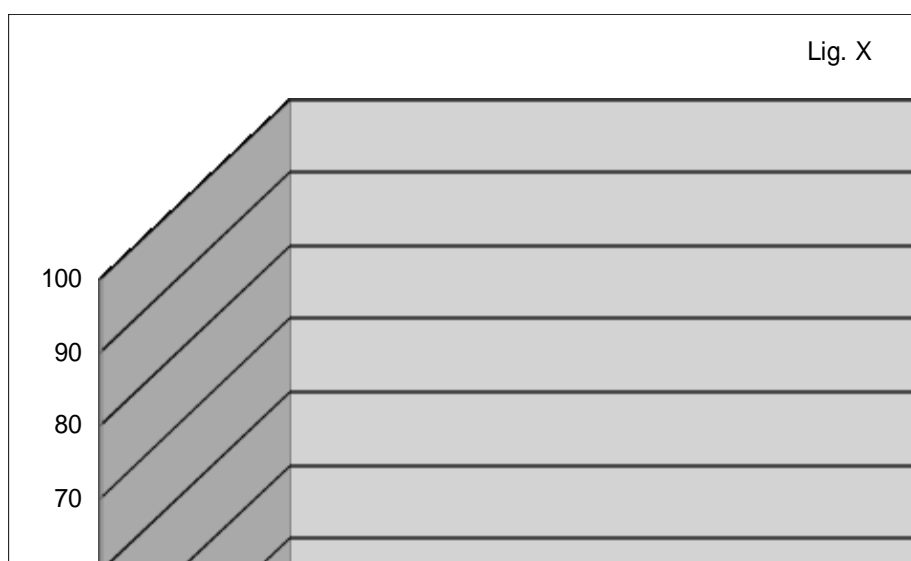
Herencia	Normal		Patológico	
	No.	%	No.	%

A.D.	4	5.1	75	94.9
A.R.	7	6.0	109	94.0
Lig. X	0	0	9	100.0
N.D.	9	9.8	83	90.2

Fuente: H. C. E.

P > 0.05

Grafico No. XIX



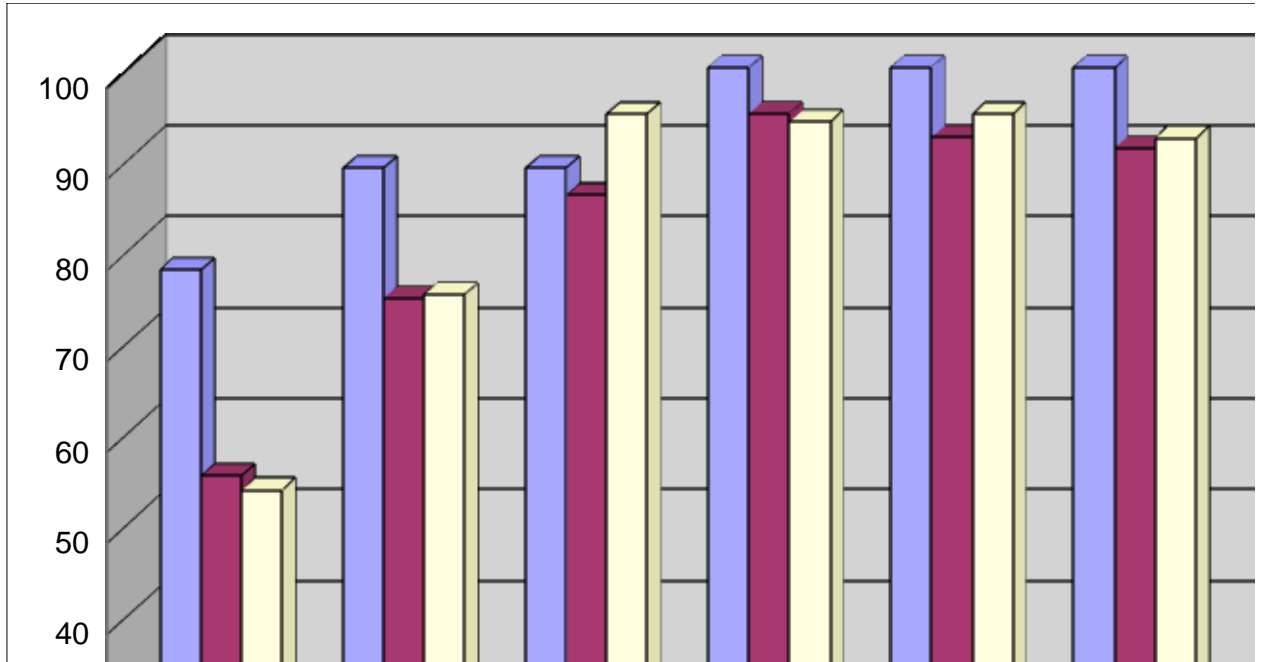
Estructuras Oculares Afectadas
Según Herencia Definida. Las Tunas. 1999

Cuadro No. XX

	Cristalino	Vítreo	Disco	Mácula	Vasos	Coroide
Lig. X	77.7	88.9	88.9	100.0	100.0	100.0
Dominante	55.1	74.6	85.9	94.9	92.3	91.1
Recesiva	53.5	75.0	94.8	94.0	94.8	92.2

Fuente: H. C. E.

Gráfico No. XX

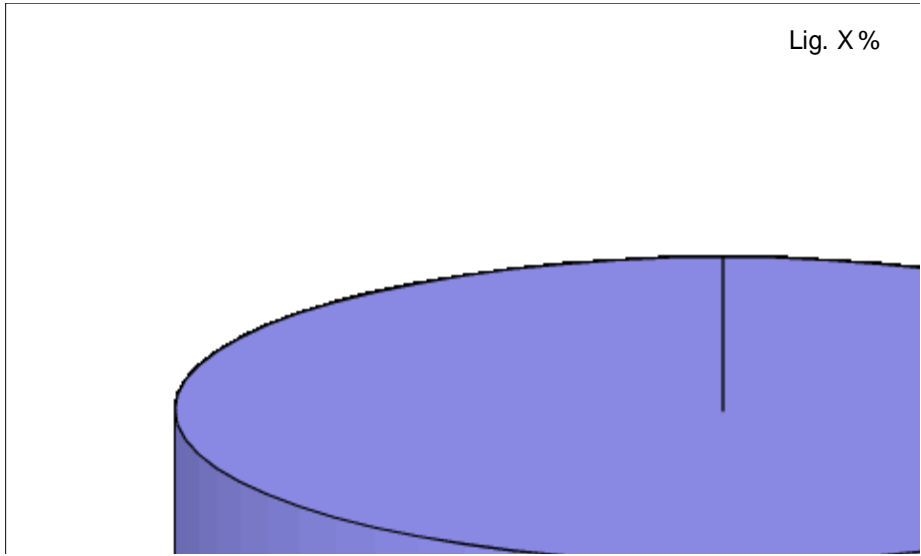


***Características del Electrorretinograma
Según Herencia . Las Tunas. 1999***

Cuadro No. XXI

	Extinguida	%	Sub Normal	%
Dominante	74	93.7	5	6.3
Recesiva	106	91.4	10	8.6
Lig. X	9	100		
No definida	81	88.0	11	12.0

Gráfico No. XXI



***Nictalopia y Fotofobia en Pacientes
De Retinosis Pigmentaria. Las Tunas. 1999***

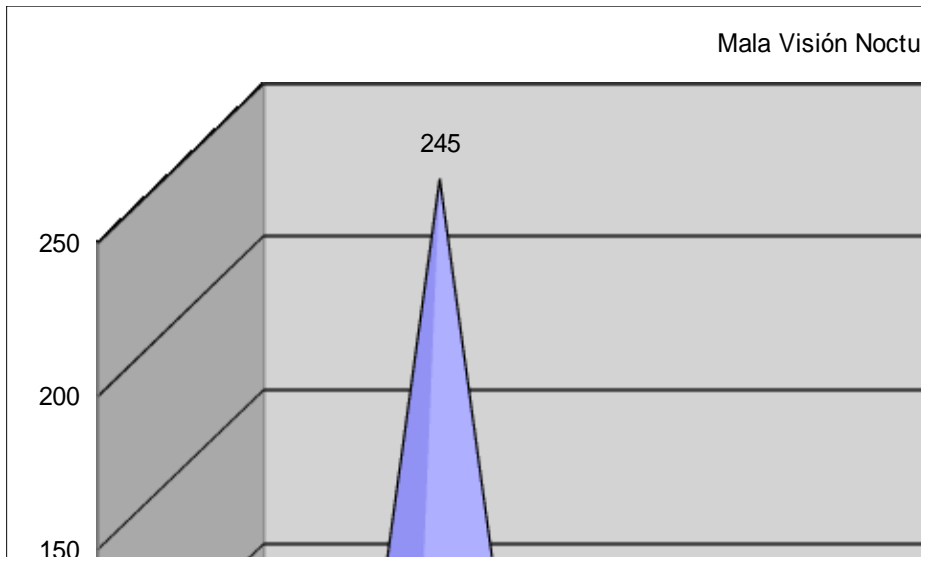
Cuadro No. XXII

	No.	%
<i>Mala Visión Nocturna</i>	245	82.7
<i>Fotofobia</i>	168	56.7
<i>Tropezaban con los Objetos</i>	198	66.8

Fuente: H. C. E.

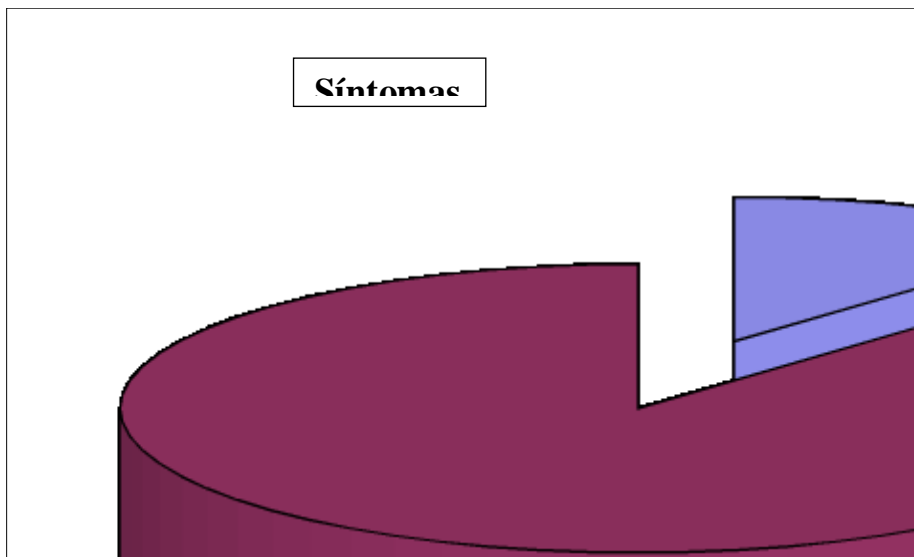
P > 0.05

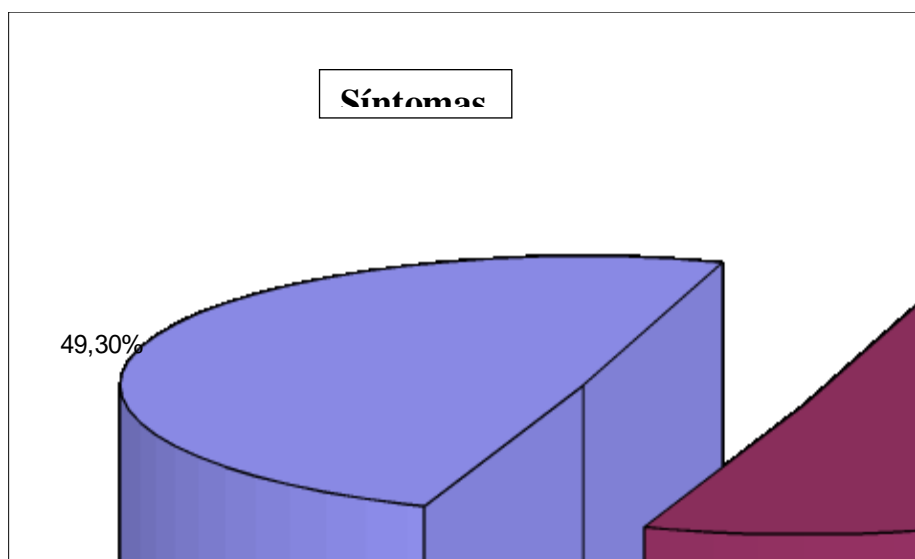
Grafico No. XXII



Síntomas en Retinosis Pigmentaria.
Las Tunas. 1999

Grafico No.. XXIII





**Refracción en Pacientes de Retinosis Pigmentaria.
Las Tunas. 1999**

Cuadro No. XXIV

OJO DERECHO		
	Casos	Por ciento
Emétrope	20	6.8**
Miopía	71	24.1*
Hipermetrópico	41	13.9**
Astig. Miópico.	83	28.1*
Astig. Hipermetrópico	51	17.3**
Astig. Mixto	29	9.8**

Fuente: H. C. E.

*P > 0.05

**P < 0.05

OJO IZQUIERDO		
	Casos	Por ciento
Emétrope	25	8.5**
Miopía	66	22.4*

Hipermetrónico	38	12.9**
Astig. Miópico.	88	29.9*
Astig. Hipermetrónico	46	15.6**
Astig. Mixto	31	10.5**

Fuente: H. C. E.

*P > 0.05

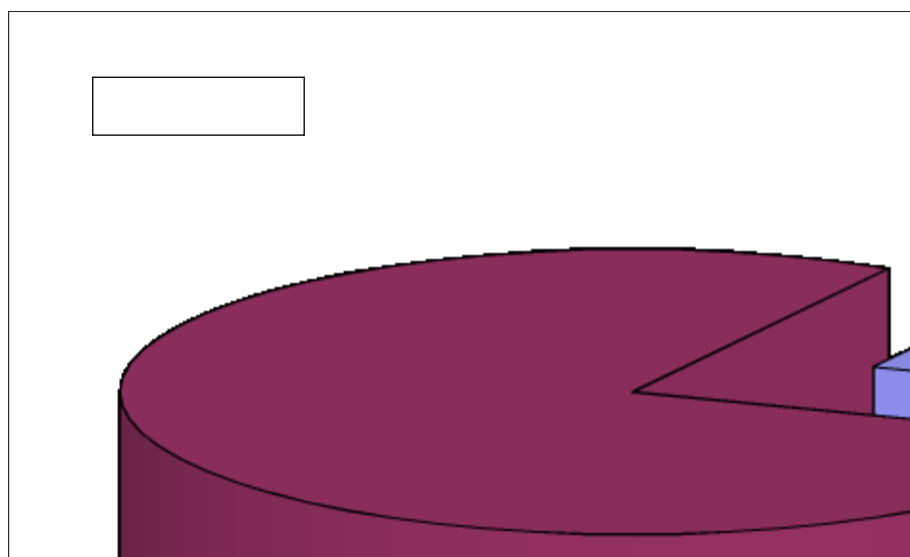
**P < 0.05

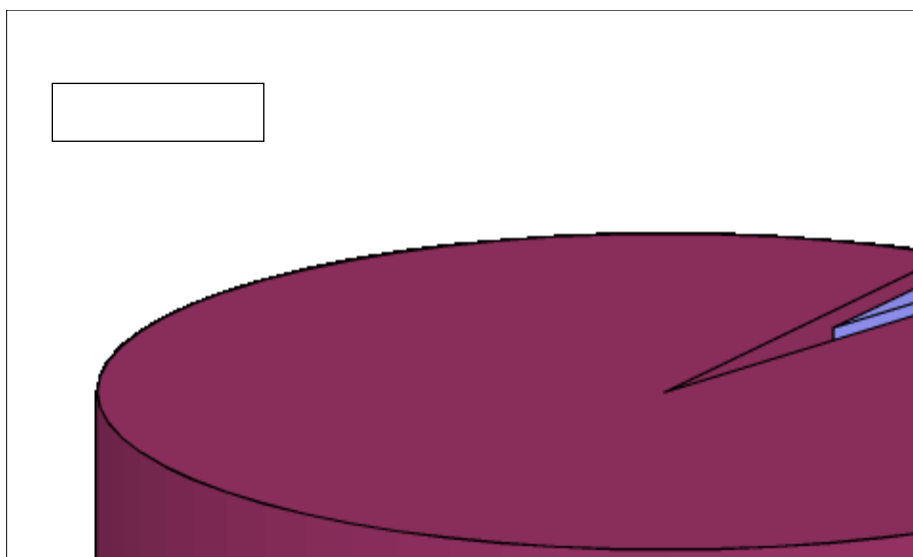
*Estrabismo y Glaucoma en Retinosis Pigmentaria.
Las Tunas. 1999*

Gráfico No. XXV

	NO	%	SI	%
Estrabismo	230	78	65	22
Glaucoma	285	96.6	10	3.4

Gráfico No. XXV





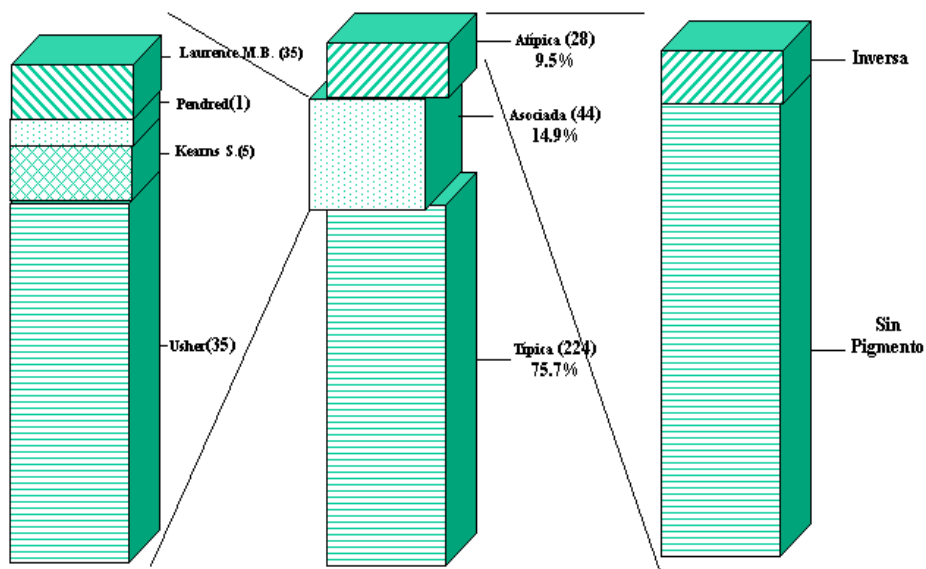
Retinosis Pigmentaria Según Formas Clínicas

Cuadro No. XXVI.

FORMAS CLINICAS	PACIENTES		AFECTADOS	%
<i>Típica</i>	224		224	75.7
<i>Atípica</i>	28	Sig Pig	26	92.9
		Inversa	2	7.1
<i>Asociada</i>	44	Laurence	3	6.8
		Pendred	1	2.3
		Kearns	5	11.4
		Usher	35	79.5

Fuente: H. C. E.

Gráfico No. XXVI.



ANEXO I

CLASIFICACION CUBANA DE LA RETINOSIS PIGMENTARIA

Que consta de 4 aspectos fundamentales:

1. Características clínicas de la RP.

- Típica: Se incluyen los pacientes con síntomas y signos señalados como típico de RP que afectan a ambos ojos (Pigmentaciones en el fondo del ojo en forma de osteoblastos, alargados y redondos) sin patología sistémica asociada.
- Atípicas: se considera aquí varios cuadros clínicos de la afección, no típicos, que cumplen los parámetros establecidos en cada uno de estas formas:
 - RP en sector: Debe estar afectado uno o dos cuadrantes con presencia de pigmentos, estrechez vascular, etc y el defecto del campo visual se corresponde lógicamente con el sector retiniano dañado.

- RP unilateral: Los síntomas y signos están presentes solamente en un ojo con ERG extinguido en el ojo afectado y ERG normal en el ojo supuestamente sano, durante 5 años de seguimiento.
 - RP sin pigmento: Existen los síntomas y signos señalados en el cuadro de la RP típica, incluida las alteraciones vasculares, electrofisiológica y de papila, pero no se observa ningún tipo de pigmentación anormal en el fondo del ojo.
 - RP inversa: Los cambios pigmentarios ocurren en el área macular (Central o Inversa); como la retina central está comprometida primeramente, los síntomas son déficit de la agudeza visual, visión cromáticas y ecotomas centrales. La enfermedad progresa periféricamente, pero en una proporción lenta y variable.
 - RP paravenosa: Muy rara y existe afectación bilateral con pigmentos típicos distribuido a lo largo de las venas retinales, además hay extensas áreas de despigmentación y atrofia del epitelio pigmentario exponiendo la coroides en áreas circundantes a las venas.
- Asociada: Cuando además del cuadro de esta afección, con el consiguiente daño ocular, existen manifestaciones sistémicas donde la enfermedad forma parte de un síndrome.
2. Determinar la edad de aparición, agrupándolas en los siguientes intervalos:
- Antes de los 10 años de edad: Debut Precoz.
 - Entre los 11 y 20 años de edad: Debut Juvenil.
 - Después de los 21 años de edad: Debut tardío.

3. Se clasificó la enfermedad según el estadio en que se encontraba.

ESTADIO I

- Agudeza visual: Mayor de 0,6 en el ojo mejor.
- Campo visual: Mayor de 15 grados en el ojo mejor.
- Cristalino: Transparente o catarata puntiforme subcapsular posterior.
- Vítreo: Flóculos vítreos, vítreo celular.

Fondo de ojo:

- Disco óptico: Normal.
- Vasos: Normales en calibre hasta ecuador y discretamente disminuidos en la periferia.
- Mácula: Aumento de su reflejo o arrugamiento, lo que sugiere la presencia de edema retinal del polo posterior o fibrosis preretinal temprana.
- Pigmentos: Escasos a predominio del sector nasal superior en ecuador y periferia. Aspecto gris verdoso del fondo de ojo.
- Coroide: Aparentemente normal.
- Retina de aspecto de fino moteado o granulosidad del epitelio pigmentario en la mediana y extrema periferia.

ESATADIO II.

- Agudeza visual: Superior de (0,4 a 0,6) en el ojo mejor.
- Campo visual: entre 11 y 15 grado.
- Cristalino: Transparente, catarata subcapsular posterior.

- ❑ Vítreo: Flóculos vítreos, vítreo fibrilar parcial, desprendimiento posterior del vítreo.

Fondo de ojo

- ❑ Disco óptico: Normal, ligeramente céreo.
- ❑ Vasos: Disminución de calibre en todo su trayecto.
- ❑ Mácula: Reflejo e baba de caracol, pliegues perimaculares, degeneración quística macular, zonas de atrofia epitelial con epitelio pigmentario indemne en área central.
- ❑ Pigmentos: Abundantes en periferia y ecuador en todos los sectores de fondo.
- ❑ Coroide: Daño coroideo ligero ostensible o no.

ESTADIO III.

- ❑ Agudeza visual: Superior de (0,1 a 0,3) en el ojo mejor.
- ❑ Campo visual: entre 10 y 14,5 grado.
- ❑ Cristalino: Transparente, catarata subcapsular subtotal.
- ❑ Vítreo: Múltiple flóculos vítreos, marcada degeneración vítrea, matriz posterior densa con opacidad blanquecina y fibras de interconexión, desprendimiento posterior del vítreo.

Fondo de ojo

- ❑ Disco óptico: Palidez cérea.
- ❑ Vasos: Marcada estrechez vascular generalizada.
- ❑ Mácula: Edema quístico, agujero macular, atrofia del epitelio pigmentario central.

- ❑ Pigmentos: Zona de atrofia corio-retiniana, generalmente cubren todo el fondo perivascular en el polo posterior y peripapilares.
- ❑ Coroide: Daño moderado o severo, evidente o no.

ESTADIO IV.

- ❑ Agudeza visual: Inferior a 0,05 en el ojo mejor.
- ❑ Campo visual: menos de cinco grado.
- ❑ Cristalino: Catarata subcapsular posterior subtotal, catarata total.
- ❑ Vítreo: Múltiple flóculos, marcada degeneración vítrea, desprendimiento posterior del vítreo, colapso de la matriz posterior, opacificada, disminución del volumen del gel.

Fondo de ojo

- ❑ Disco óptico: Subatrófico o atrófico.
- ❑ Vasos: Marcada disminución del calibre con perivasculitis hasta llegar a exagües.
- ❑ Mácula: Atrofia del epitelio pigmentario central, edema quístico, agujero macular, pigmentos, zona de atrofia corio-retiniana, degeneración córea.
- ❑ Pigmentos: Abundantes en el ecuador, periferia, polo posterior y peripapilar. En ocasiones forman verdaderos anejados y siguen el trayecto de los vasos.
- ❑ Coroide: Marcado daño coroideo.

4. Clasificaciones hereditarias (Descrita en Material y Método).

ANEXO 2

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA

1- DATOS GENERALES No. _____	FECHA			D	M	A
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>			

Primer Apellido Nombre	Segundo	Apellido
---------------------------	---------	----------

Dirección

Municipio Unidad Asistencial	Provincia	Policlínico
---------------------------------	-----------	-------------

Edad 0 - 4 5 - 29 30 - 39 40 - 49 50 o más

Sexo Masculino Femenino

Color de la piel Blanca Mestiza Negra Otras

II – DATOS DE LA ENFERMEDAD

1- Motivo de la consulta Mala visión nocturna Tropieza con los objetos Le molesta el sol

Otros _____

2- Antecedentes patológicos personales

Miopía		Diabetes mellitus		Obesidad	
Glaucoma	<input type="checkbox"/>	Hipertensión Arterial	<input type="checkbox"/>	Epilepsia	<input type="checkbox"/>
Catarata	<input type="checkbox"/>	Sordomudez	<input type="checkbox"/>	Artropatía	<input type="checkbox"/>
Retraso mental	<input type="checkbox"/>	Polidactilia	<input type="checkbox"/>	Trastornos del habla	<input type="checkbox"/>
Enanismo	<input type="checkbox"/>	Sindactilia	<input type="checkbox"/>	Otras	<input type="checkbox"/>

3- Número de hijos

Ninguno	<input type="checkbox"/>	Dos	<input type="checkbox"/>	Cuatro	<input type="checkbox"/>	seis o más	<input type="checkbox"/>
Uno	<input type="checkbox"/>	Tres	<input type="checkbox"/>	Cinco	<input type="checkbox"/>		

4- Tiempo de evolución de la enfermedad

Menos de 1 año	<input type="checkbox"/>	6 a 14 años	<input type="checkbox"/>
1 a 5 años	<input type="checkbox"/>	15 y más años	<input type="checkbox"/>

5- Antecedentes patológicos familiares

- Familiares que ven mal de noche	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
- En caso positivo, señale parentesco:				
Hijos	<input type="checkbox"/>	Padres	<input type="checkbox"/>	Otros
Hermanos	<input type="checkbox"/>	Abuelos	<input type="checkbox"/>	
Primos	<input type="checkbox"/>	Nie	<input type="checkbox"/>	s

Señale número de varones	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	hembras	1	<input type="checkbox"/>	3
		2	<input type="checkbox"/>	4 o más	<input type="checkbox"/>		2	<input type="checkbox"/>	4 o más

III – EXAMEN OFTALMOLÓGICO

1. Agudeza visual con la corrección

	OD	<input type="checkbox"/>		OI	<input type="checkbox"/>
Nula		<input type="checkbox"/>	Nula		<input type="checkbox"/>
Percepción de Luz		<input type="checkbox"/>	Percepción de luz		<input type="checkbox"/>
Bultos		<input type="checkbox"/>	Bultos		<input type="checkbox"/>
Movimiento manos		<input type="checkbox"/>	Movimiento manos		<input type="checkbox"/>
Cuenta dedos		<input type="checkbox"/>	Cuenta dedos		<input type="checkbox"/>
Hasta 0,1		<input type="checkbox"/>	Hasta 0,1		<input type="checkbox"/>
Hasta 0.5		<input type="checkbox"/>	Hasta 0.5		<input type="checkbox"/>
Hasta 0.8		<input type="checkbox"/>	Hasta 0.8		<input type="checkbox"/>
Hasta 1.0		<input type="checkbox"/>	Hasta 1.0		<input type="checkbox"/>

2. Medios refringentes

Córnea	Normal <input type="checkbox"/>	Opaca <input type="checkbox"/>	Otros <input type="checkbox"/>	_____
Cristalino	Normal <input type="checkbox"/>	Cataratas <input type="checkbox"/>	Otros <input type="checkbox"/>	_____
Vitreo	Normal <input type="checkbox"/>	Flóculos <input type="checkbox"/>	Otros <input type="checkbox"/>	_____

3. Defectos de refracción

	OD	<input type="checkbox"/>		OI	<input type="checkbox"/>
Emétrope		<input type="checkbox"/>	Emétrope		<input type="checkbox"/>
Miopía		<input type="checkbox"/>	Miopía		<input type="checkbox"/>
Astigmatismo Miópico		<input type="checkbox"/>	Astigmatismo Miópico		<input type="checkbox"/>
Astigmatismo Hipermetrópico		<input type="checkbox"/>	Astigmatismo hipermetrópico		<input type="checkbox"/>
Astigmatismo mixto		<input type="checkbox"/>	Astigmatismo mixto		<input type="checkbox"/>
Presbicia		<input type="checkbox"/>	Presbicia		<input type="checkbox"/>

4. Motilidad ocular	Normal <input type="checkbox"/>	Elevada <input type="checkbox"/>	Disminuida <input type="checkbox"/>
---------------------	---------------------------------	----------------------------------	-------------------------------------

5. Presión intraocular	Normal <input type="checkbox"/>	Elevada <input type="checkbox"/>	Disminuida <input type="checkbox"/>
------------------------	---------------------------------	----------------------------------	-------------------------------------

6. Fondo de ojo

Papila:	Normal <input type="checkbox"/>	Elevada <input type="checkbox"/>	Disminuida <input type="checkbox"/>
Vasos:	Normal <input type="checkbox"/>	Elevada <input type="checkbox"/>	Disminuida <input type="checkbox"/>
Mácula:	Normal <input type="checkbox"/>	Elevada <input type="checkbox"/>	Disminuida <input type="checkbox"/>

Pigmentos: Formas

Osteoblastos <input type="checkbox"/>	Brillante <input type="checkbox"/>
Fino alargados <input type="checkbox"/>	Ninguno <input type="checkbox"/>
Redondos <input type="checkbox"/>	Otros <input type="checkbox"/>

Coroides:

Distribución <input type="checkbox"/>	Periférica <input type="checkbox"/>	En un cuadrante o sector <input type="checkbox"/>
Normal <input type="checkbox"/>	Alterada <input type="checkbox"/>	

7. Electroretinograma	Normal <input type="checkbox"/>	Subnormal <input type="checkbox"/>	Extinguido <input type="checkbox"/>
-----------------------	---------------------------------	------------------------------------	-------------------------------------

8. Campo Visual:

Normal <input type="checkbox"/>	Escotoma Anular <input type="checkbox"/>
Reduc. Hasta 15 ^a <input type="checkbox"/>	Reduc. Hasta 10 ^a <input type="checkbox"/>
Reduc. Hasta 5 ^a <input type="checkbox"/>	Reduc. Hasta 5 ^a <input type="checkbox"/>

9. Tipo de herencia

Autosómico Dominante
No definida

Autosómica Recesiva
Ligada al X

ARBOL GENEALÓGICO:

10. Diagnóstico:

R – P: Típica
R – P: Atípica
R – P : Asociada