

**EDEMA MACULAR EN PACIENTES CON RETINITIS PIGMENTOSA Y
DESORDENES PIGMENTARIOS RELACIONADOS
“ UTILIDAD DE LA TOMOGRAFÍA ÓPTICA DE COHERENCIA ”**

JORGE AUGUSTO GÓMEZ SILVA

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
ESPECIALIZACIÓN EN OFTALMOLOGÍA
BUCARAMANGA
2005**

**EDEMA MACULAR EN PACIENTES CON RETINITIS PIGMENTOSA Y
DESORDENES PIGMENTARIOS RELACIONADOS.
“ UTILIDAD DE LA TOMOGRAFÍA ÓPTICA DE COHERENCIA ”**

JORGE AUGUSTO GÓMEZ SILVA

**Monografía para optar al título de especialista en:
Oftalmología**

Directora:

CLARA L. VARÓN PLATA

Especialista en Oftalmología

Departamento de Retina y Vítreo F.O.S.-C.A.L.

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

ESPECIALIZACIÓN EN OFTALMOLOGÍA

BUCARAMANGA

2005

AGRADECIMIENTOS

A lo largo de estos años de residencia y subespecialidad han sido muchas las personas que han dedicado no solo su tiempo, sino su esfuerzo y paciencia para ayudarme en este largo pero satisfactorio proceso de educación. Uno más de los estímulos que proporciona la realización de esta tesis es encontrar un espacio para agradecerles a todos aquellos que de una u otra forma han influido en mi formación académica.

Inicialmente quiero agradecer a la Fundación Loor de Manabí (Ecuador) y a Oftalmotec por su colaboración y generosa ayuda para llevar a cabo este estudio. A todos nuestros pacientes con retinitis pigmentosa y sus familiares que día a día nos enseñan el valor de la esperanza especialmente en los momentos más difíciles.

A los doctores Gustavo Alvira E. y Patricio Flor A., gestores y realizadores de este proyecto, quienes como profesores y amigos siempre me respaldaron en las actividades académicas e investigativas durante este último año.

Un especial reconocimiento a mi Padre, a todos mis profesores de la FOS quienes pacientemente me ayudaron a adquirir los conocimientos y a forjar los principios de un buen oftalmólogo. Especialmente, quiero agradecer al Departamento de Retina y Vítreo cuyo ejemplo me sirvió como inspiración para elegir esta bella subespecialidad.

A mis compañeros de residencia, porque fueron verdaderos amigos con quien contar en todos los momentos. Al personal de enfermería de la clínica por el amor que muestran hacia su trabajo, su profesionalismo y por su compañía en todas las actividades.

Y para finalizar, el mayor reconocimiento y agradecimiento se lo debo a mi familia, quienes permanentemente me han acompañado y siempre me han apoyado en todas las etapas de mi vida.

Jorge Augusto Gómez Silva

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	1
1. JUSTIFICACIÓN	3
2. OBJETIVOS	5
2.1 OBJETIVO GENERAL	5
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	5
3. MARCO TEÓRICO	6
3.1 HISTORIA	6
3.2 DEFINICIÓN	7
3.3 FISIOPATOLOGÍA	8
3.4 ASPECTOS GENÉTICOS DE LA RETINITIS PIGMENTOSA	12
3.5 CLASIFICACIÓN	13
3.5.1 Retinitis Pigmentosa Primaria (No Sindromal)	14
3.5.2 Retinitis Pigmentosa Secundaria (Sindromal)	15
3.5.3 Otras Clasificaciones	21
4. EXÁMENES PARACLÍNICOS	25
4.1 ELECTRORETINOGRAFÍA	25
4.1.1 Historia del Electroretinograma	25
4.1.2 Componentes y Origen del ERG	27
4.2 CAMPIMETRÍA VISUAL	32
4.3 ANGIOGRAFÍA FLUORESCEÍNICA Y FOTOGRAFÍA DE FONDO DE OJO	33
4.4 ELECTRO-OCULOGRAFÍA	35
4.5 PRUEBA DE ADAPTACIÓN A LA OSCURIDAD	36
4.6 TOMOGRAFÍA ÓPTICA DE COHERENCIA (T.O.C.)	38

5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	41
5.1 ETAPAS TEMPRANAS	41
5.2 ETAPAS INTERMEDIAS	42
5.3 ETAPAS TARDÍAS	44
5.4 EDEMA MACULAR EN RETINITIS PIGMENTOSA	45
6. MATERIALES Y MÉTODOS	48
7. RESULTADOS	53
7.1 ANÁLISIS UNIVARIADO	53
7.2 ANÁLISIS BIVARIADO	60
8. ANÁLISIS	64
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
BIBLIOGRAFÍA	74

LISTA DE CUADROS

	Pág.
Cuadro 1. Otros diagnósticos oculares presentes en los pacientes	54
Cuadro 2. Medicamentos utilizados por los pacientes.	55
Cuadro 3. Agudeza visual con corrección.	56
Cuadro 4. Promedios del espesor de las diferentes áreas de la T.O.C.	57
Cuadro 5. Promedios del espesor central, volumen macular total y espesor foveal mínimo para cada ojo.	59
Cuadro 6. Promedios del espesor central, volumen macular total y espesor foveal mínimo según la procedencia de los pacientes.	60
Cuadro 7. Promedios del espesor central, volumen macular total y espesor foveal mínimo según grupos de edad de los pacientes.	61
Cuadro 8. Promedios del espesor central, volumen macular total y espesor foveal mínimo según el sexo de los pacientes.	61
Cuadro 9. Validez de la TOC para el diagnóstico de edema macular en pacientes con retinitis pigmentosa.	63

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Componentes del E.R.G.	26
Figura 2. Origen de las ondas del E.R.G.	28
Figura 3. Electro-oculografía: generación de potenciales.	36
Figura 4. Prueba de adaptación a la oscuridad.	37
Figura 5. Patrón radial de barrido.	50
Figura 6. Esquemas de presentación de datos: escala falsa de colores y representación numérica	52
Figura 7. Mapa retiniano con promedio de espesores de pacientes con RP	58
Figura 8. Medición de la altura máxima vertical de los quistes utilizando el compás de la T.O.C.	59

RESUMEN

TITULO:

EDEMA MACULAR EN PACIENTES CON RETINITIS PIGMENTOSA Y DESORDENES PIGMENTARIOS RELACIONADOS. UTILIDAD DE LA TOMOGRAFÍA ÓPTICA DE COHERENCIA*

AUTOR: JORGE AUGUSTO GÓMEZ SILVA**

PALABRAS CLAVES:

Retinitis Pigmentosa, Tomografía Óptica de Coherencia, Edema Macular Cistoideo.

DESCRIPCIÓN

La Tomografía óptica de coherencia (T.O.C.) es una tecnología relativamente reciente utilizada en el área de imágenes diagnósticas oftalmológicas. Este instrumento permite realizar cortes seccionales de estructuras oculares de una forma no invasiva y con una excelente resolución (8-10um) constituyéndose como una poderosa herramienta de información diagnóstica en nuestros días.

El objetivo de este trabajo fue detectar la presencia de edema macular cistoideo en pacientes con retinitis pigmentosa utilizando la T.O.C. y comparar la capacidad diagnóstica de esta técnica con la biomicroscopía utilizando lente de contacto y la angiografía fluoresceínica.

En forma prospectiva se realizó el examen clínico de 35 pacientes con diagnóstico de retinitis pigmentosa y se procedió a realizar la tomografía de coherencia óptica y angiografía fluoresceína en 62 ojos de 31 pacientes.

El tiempo de seguimiento promedio para los pacientes fue de 60.3 meses. Se diagnóstico clínicamente Edema Macular Cistoideo en el 25.7 % de los pacientes (9), comparado al 12.5% (4) diagnosticados utilizando la T.O.C

El promedio del espesor de la retina en el área central fue de 188.2 micras y el volumen macular total fue 5.683 mm³.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los espesores centrales y los volúmenes maculares cuando se empleo el análisis bivariado de las variables en los pacientes con Edema Macular y con Membrana Epiretiniana comparado aquellos que no presentaron esta condición.

La Tomografía de Coherencia Óptica puede ser considerada como un método útil para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con Edema Macular y Retinitis Pigmentosa.

*Proyecto de Grado

**Facultad de Medicina. Especialización en Oftalmología. Dra. Clara L. Varón

SUMMARY

TITTLE:

MACULAR EDEMA IN PATIENTS WITH RETINITIS PIGMENTOSA AND RELATED DISORDERS. UTILITY OF THE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY.

AUTOR: JORGE AUGUSTO GÓMEZ SILVA.

PALABRAS CLAVES:

Retinitis Pigmentosa, Optical Coherence Tomography, Cystoid Macular Edema.

DESCRIPTION

Optical Coherence Tomography (O.C.T) is a relatively new technology used in diagnostic ophthalmological images. This instrument allows us to perform cross sections of ocular structures in a noninvasive manner, while having excellent resolution (8-10 μm), becoming a powerful diagnostic information tool nowadays.

The object of this study was to detect the presence of Cystoid Macular Edema in patients suffering from Retinitis Pigmentosa with the aid of the O.C.T and comparing the diagnostic capacity of this technique as opposed to that of Biomicroscopy with Contact Lens and Fluorescein Angiography.

Prospectively, the clinical examination in 35 patients suffering from Retinitis Pigmentosa (RP), we proceeded to perform the Optical Coherence Tomography (O.C.T) and Fluorescein Angiography in 62 eyes in 31 patients.

The average follow-up time in patients was 60.3 months. We diagnosed Cystoid Macular Edema in 25.7% of the patients (9 patients), compared to 12.5% of the patients (4 patients) via the O.C.T.

The average retina width in the central area was 188.2 μm and the total macular volume was 5683.1 mm^3 .

No significant statistical difference was found between the central widths and macular volumes when performing a bivariate analysis in patients with Macular Edema or Epiretinal Membrane when compared to the rest of group.

Optical coherence tomography is a potencial method for the diagnosis and monitoring of cystoid macular edema in patients with RP.

*Project of Degree

**Health Faculty. Specialization in Ophthalmology. Dra. Clara L. Varón

INTRODUCCIÓN

La Retinitis Pigmentosa (R.P.) es una enfermedad de etiología multifactorial, de carácter hereditario y con una historia natural que usualmente se acompaña de pérdida progresiva del campo visual secundaria a la disfunción de los fotorreceptores y al deterioro del epitelio pigmentario de la retina.

El edema macular cistoideo (E.M.C) es una complicación poco frecuente dentro del cuadro clínico que se puede presentar desde etapas tempranas de la patología y que produce una pérdida visual potencialmente reversible con el tratamiento adecuado. El diagnóstico de edema macular tradicionalmente se ha realizado mediante la oftalmoscopia, biomicroscopia utilizando lentes de contacto y la angiografía fluoresceínica.

La Tomografía Óptica de Coherencia (T.O.C.) es una tecnología no invasiva, relativamente reciente que permite generar cortes seccionales de la retina y delinear su estructura y morfología con una resolución y definición muy cercana a la proporcionada por estudios histológicos.

Algunos estudios han demostrado que no existe una buena correlación entre el diagnóstico realizado a partir del examen clínico, los cambios angiográficos correspondientes al edema y los hallazgos estructurales observados en la tomografía.

En este estudio, se realizó en forma prospectiva durante 12 meses la valoración clínica de aquellos pacientes remitidos al departamento de retina y vítreo con diagnóstico de Retinitis Pigmentosa o síndromes asociados. Procedimos a la realización de exámenes paraclínicos adicionales y la adquisición de imágenes de Tomografía Óptica de Coherencia buscando

reconocer las características morfológicas propias de esta patología y detectar la frecuencia de alteraciones compatibles con edema macular cistoideo. Se valoraron y cuantificaron las características patológicas mediante el uso de los protocolos de análisis de la T.O.C. y se realizó un seguimiento de la evolución de aquellos ojos que recibieron tratamiento posterior a la documentación del edema macular.

1. JUSTIFICACIÓN

Desafortunadamente para la mayoría de oftalmólogos y profesionales de la salud que atienden pacientes con Retinitis Pigmentosa, el concepto general que existe en el medio, es que al ser una enfermedad degenerativa y progresiva, la intervención del médico se limita en muchos casos a observar el deterioro del cuadro clínico y la pérdida visual en estos pacientes.

Constituye esta una de las concepciones erróneas frecuentemente observada en la práctica actual. Es claro, que todavía estamos lejos de identificar una etiología precisa y común a este grupo de enfermedades, y por consiguiente de encontrar un tratamiento para una causa que aún no se ha dilucidado; pero debemos reconocer que los avances en los últimos años, especialmente a nivel de genética molecular, nos han abierto las puertas para entender mejor estos procesos y comienzan a proporcionar las luces necesarias para proponer nuevos esquemas de tratamiento.

El oftalmólogo tiene la obligación de proporcionar al paciente toda información correspondiente a su patología, debe hacer entender a esta persona que aunque su enfermedad es progresiva y con un pronóstico visual reservado, solo en casos excepcionales conlleva a la amaurosis o ceguera absoluta; y sobre todo debe enfocar su seguimiento a detectar aquellos factores que puedan presentarse durante el curso de la enfermedad en los que sí podamos intervenir buscando mejorar la calidad visual de estos pacientes.

Una vez documentado el diagnóstico; la consejería genética, las ayudas y programas de baja visión, la corrección de los defectos refractivos y el examen familiar constituyen ayudas invaluable para ayudar al paciente a

asumir su enfermedad y plantear junto con el médico las expectativas y pronóstico de su nueva condición.

El edema macular cistoideo es una de las complicaciones reversibles que pueden acompañar al cuadro de Retinitis Pigmentosa, su fisiopatología no ha sido bien esclarecida, y en muchos casos el diagnóstico clínico se puede enmascarar por las alteraciones pigmentarias maculares propias de la enfermedad.

Un error relativamente frecuente en nuestro medio ha consistido en atribuir la pérdida visual de estos pacientes exclusivamente a la evolución y curso natural de la Retinitis, sin hacer esfuerzos adicionales por buscar causas asociadas, o incluso patologías diferentes, que como en el caso del edema macular cistoideo, pueden verse favorecidas con la utilización de tratamientos conocidos.

Este trabajo busca demostrar la importancia que tienen las nuevas tecnologías diagnósticas, y específicamente el caso de la Tomografía Óptica de Coherencia, para mejorar nuestra sensibilidad en el momento de hacer diagnósticos, para evidenciar cambios patológicos, incluso antes de que sean visibles mediante la exploración clínica, y para hacer un seguimiento más objetivo de la evolución de la enfermedad.

Al igual que la mayoría de las enfermedades, la Retinitis Pigmentosa es una enfermedad que por el momento no podemos curar, pero en la cual si tenemos la responsabilidad médica de ayudar en cuanto nos sea posible, y este compromiso comprende desde adecuados diagnósticos y tratamientos médicos o quirúrgicos, hasta la posibilidad de brindar la información, soporte y nuestra comprensión a aquellas personas que padecen esta enfermedad.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Detectar la presencia de edema macular cistoideo en pacientes con Retinitis Pigmentosa utilizando la tomografía óptica de coherencia y estudiar si existe alguna correlación entre las estructuras detectadas tomográficamente y los hallazgos clínicos y angiográficos propios del edema macular.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir las características propias del neuroepitelio, la interfase vítreo-retiniana, el complejo epitelio pigmentario - membrana de Bruch – Coriocapilaris (EP-MB-C) y de la coroides en pacientes con Retinitis Pigmentosa.
- Estimar la Prevalencia del edema macular cistoideo presente en pacientes con Retinitis Pigmentosa valorados en nuestra institución durante un periodo correspondiente a 12 meses.
- Buscar el grado de concordancia que existe entre la tomografía óptica de coherencia, el diagnóstico clínico, y la angiografía para detectar el edema macular.
- Realizar el seguimiento tomográfico y angiográfico de los pacientes que recibieron medicación una vez se realizó el diagnóstico de edema macular cistoideo.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 HISTORIA

Entre los primeros reportes de casos encontrados en la literatura que pudieran corresponder a los hallazgos propios de una Retinitis Pigmentosa, se destacan en 1744 los de Ovelgun¹. Sus primeras descripciones clínicas hacen referencia a una patología pigmentaria que él denominó “casos familiares de ceguera nocturna complicada”. En 1828 Schon² y diez años más tarde Von Ammon³ reportan casos de pacientes con marcadas limitaciones visuales asociados a alteraciones pigmentarias de la retina. Sin embargo, las publicaciones de Donders en 1855 y 1857⁴⁻⁵ han sido consideradas como las primeras descripciones detalladas de esta enfermedad.

En los años subsecuentes se propusieron múltiples nombres para esta patología. Términos como degeneración pigmentaria primaria, distrofia retiniana pigmentosa, retinosis hemeralópica y el término acuñado por Leber en 1916 de degeneración tapeto retiniana. Aún en la actualidad no existe un consenso claro sobre el mejor término que identifique esta enfermedad. Si bien el término de Retinitis Pigmentosa es el más ampliamente utilizado, existe muy poca evidencia a nivel histopatológico de que exista un proceso inflamatorio de base. El término de degeneración tapeto-retiniana tampoco sería el más correcto teniendo en cuenta que los humanos embriológicamente no poseemos el tejido o capa conocida como “tapetum lucidum” presente en otras especies.⁶

En lo que se refiere al reconocimiento del carácter hereditario de la enfermedad, podemos afirmar que fue Von Graefe en 1858 quien reconoce este tipo de transmisión.

Posteriormente la relación entre la consanguinidad y la expresión de esta retinopatía pigmentaria fue expuesta más extensamente por Liebreich en 1861. En 1914, Usher publica los resultados detallados de 40 árboles familiares, confirmando el carácter hereditario propio de la enfermedad.⁶

El reconocimiento de los cambios electroretinográficos de la Retinitis Pigmentosa se remonta a 1945, donde los estudios de Karpe evidenciaron que la respuesta de los trazados electroretinográficos de los pacientes con alteraciones pigmentarias era nula o bastante disminuida. De la misma forma evidenció que algunos de estos cambios se presentaban subclínicamente, es decir, anticipando la evidencia oftalmoscópica o visual de la enfermedad.

La capacidad de diferenciar las respuestas proporcionadas por conos (fotópicas) y por bastones (escotópicas) permitió que Gouras y Carr evidenciaran la marcada disminución de la respuesta escotópica en etapas tempranas de la enfermedad comparada con respuestas fotópicas dentro de límites normales. Esta ha sido una de las razones por la cual desde esos momentos la patología empieza a ser reconocida como una degeneración primaria de tipo bastón-cono.

3.2 DEFINICIÓN

El término de Retinitis Pigmentosa comprende un gran número de entidades que presentan características en común: alteración de los fotorreceptores y del epitelio pigmentario de la retina (E.P.R.), su transmisión hereditaria, la pérdida progresiva del campo visual, alteraciones de la visión nocturna y el compromiso severo del electroretinograma. La dificultad para definir la enfermedad radica esencialmente en la falta de conocimiento que aún existe sobre su etiología; razón por la cual algunas patologías que

presentan signos y síntomas similares, pero sin los hallazgos clásicos, ocasionalmente pueden ser erróneamente diagnosticadas como alteraciones retino-coroideas diferentes pudiendo corresponder a formas atípicas de la enfermedad. De la misma forma, el conjunto de manifestaciones de la Retinitis Pigmentosa puede variar desde un compromiso *primario* limitado a la alteración ocular, o asociarse a otras alteraciones sistémicas conformando variados síndromes.

En los últimos años la comprensión de los mecanismos genéticos subyacentes ha revelado hallazgos sorprendentes; algunas condiciones que previamente eran consideradas idénticas o muy similares, hoy sabemos que son causadas por mecanismos completamente diferentes, y aparentemente alteraciones fenotípicamente diferentes pueden ser las expresiones variables de un mismo defecto genético.

La prevalencia reportada en varios estudios a lo largo del mundo es aproximadamente de 1 caso por cada 3000 - 4000 personas⁷. Aparentemente no hay predilección de acuerdo al sexo y por grupos etarios aunque la edad promedio de presentación de los signos corresponde al grupo de adultos jóvenes, los síntomas pueden aparecer desde la infancia hasta la 5ª década de vida.

3.3 FISIOPATOLOGÍA

La mayoría de los desórdenes de tipo hereditario tienen como fondo un defecto en el código genético que se expresa generalmente en la producción de un determinado aminoácido o una determinada proteína.

El defecto puede consistir en la ausencia total de este producto o en una producción parcial de la sustancia generalmente con alteraciones funcionales en su actividad.

Una alteración metabólica puede conllevar a una degeneración de un tipo celular específico, que como ocurre en este caso, produce una lesión de una célula visual determinada (fotorreceptores, células pigmentarias); sin embargo también puede desencadenar una disrupción de algún proceso metabólico más complejo. Algunos autores han propuesto la hipótesis de una posible alteración a nivel del metabolismo de la vitamina A como agente etiológico de la retinitis pigmentosa.

Esta teoría nace de los estudios realizados en modelos animales alimentados exclusivamente con dietas libres en vitamina A (retinol) donde histopatológicamente se ha observado la incapacidad para regenerar la rodopsina (retinol + opsina), que constituye el pigmento visual de los bastones.

En humanos los síntomas relacionados con déficit extremo de vitamina A conducen a la aparición de ceguera nocturna y eventualmente a la degeneración de las células visuales en un proceso bastante similar al observado en los casos de retinitis pigmentosa.

Otros autores tienen la hipótesis de que el problema no radica en la carencia de vitamina A sino en su falta de disponibilidad por alteraciones en la función de la lipoproteína sérica encargada de su transporte. Estos estudios proponen que la proteína ligadora de retinol se encuentra en tan bajas concentraciones que o no alcanza a entregar la cantidad adecuada de retinol o incluso que tiene tanta avidez por el retinol que no lo suministra en los sitios requeridos.⁶

Teorías alternas proponen alteraciones de las vías metabólicas y en el transporte intracelular como posibles causas de Retinitis Pigmentosa. El síndrome de Refsum es una enfermedad autosómica recesiva cuyo defecto

consiste en la ausencia o deficiencia de la enzima que oxida el ácido fitánico. Este ácido graso es similar al ácido palmítico necesario para mantener el adecuado orden estructural de los segmentos externos de los bastones, y su déficit produce en forma temprana ceguera nocturna, alteraciones pigmentarias de la retina, pérdida del campo visual y sordera, características muy similares a las de algunos subtipos de retinitis.

A nivel histopatológico el estudio de las distrofias retinianas heredadas se ha visto limitado por dos razones básicas: la principal se fundamenta en la escasez de material retiniano disponible para su estudio en cuanto a que existe una limitación ética para realizar biopsias retinianas en pacientes vivos; la otra razón radica en el hecho de que las pocas muestras de tejido patológico obtenido corresponden a especímenes obtenidos postmortem con muchos años de progreso de la enfermedad y asociados a los cambios normales del proceso de envejecimiento celular.

En la retinitis pigmentosa, independiente del tiempo de evolución del tejido obtenido, un hallazgo que se observa en el 100% de los casos es la desaparición o pérdida focal tanto de conos como de bastones. El segundo hallazgo de mayor frecuencia son las anomalías internas del epitelio pigmentario de la retina; las cuales incluyen despigmentación, atrofia, degeneración o proliferación celular, que generalmente cuando se presentan son más pronunciadas en las zonas de la periferia media retiniana.⁶

En los cortes histológicos, a nivel interno de la retina se pueden observar dos patrones patológicos de amplia variabilidad que van desde el extremo de una pérdida total de todas las neuronas retinianas remplazadas por tejido glial, hasta un estudio histológico prácticamente normal. En todos los especímenes con evidencia del patrón clásico en espícula de hueso, la causa subyacente se observa a nivel de las capas más internas de la retina, donde se percibe

una migración de células pigmentarias que usualmente se van a concentrar alrededor de los vasos retinianos hialinizados y esclerosados.

En los subtipos con patrón de herencia autosómico dominante, los conos son los únicos fotorreceptores que han sido encontrados en las retinas postmortem. Estos escasos conos residuales se encuentran localizados en el polo posterior y tienen una apariencia atípica con diferentes grados de alteraciones celulares de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad. Sólo los conos a nivel foveal preservan sus segmentos externos, los cuales están compuestos de pequeños grupos de discos desorientados, e intercalados con formas vesiculares que representan la degeneración de estos discos.

A nivel del epitelio pigmentario de la retina (E.P.R.) la característica patológica más llamativa es la distribución de los depósitos epiteliales pigmentarios sobre la membrana de Bruch. Las regiones en las cuales se presentan cambios gliales muestran una distorsión y atenuación de las células del E.P.R. con una alta concentración de glóbulos lipídicos o depósitos pre-drusen posiblemente relacionados a la sobrecarga fagocítica que presentan estas células.

A nivel de la coriocapilaris algunos autores reportan la ausencia de cambios patológicos o la presencia de mínimas alteraciones secundarias en las zonas de mayor atrofia de fotorreceptores, sin embargo el estudio de Rayborn y colaboradores encontró que en algunas formas atípicas de retinitis pigmentosa la coriocapilaris se encontraba ausente o reducida, y en los sitios donde aún era reconocida se encontraba francamente alterada sin la presencia de fenestraciones en su endotelio⁶.

3.4 ASPECTOS GENÉTICOS DE LA RETINITIS PIGMENTOSA

Desde el punto de vista genético, la Retinitis Pigmentosa puede presentarse en forma aislada, es decir como un único caso en una familia sin antecedentes previos de la enfermedad, recibiendo el nombre de ***simplex*** o puede presentarse con un patrón definido de transmisión hereditaria reconocido en las distintas generaciones de una misma familia.⁸ El término de ***multiplex*** se utiliza en aquellas familias en las cuales más de un hermano se encuentra afectado, pero no hay evidencia de compromiso en otros familiares.

Finalmente el término de “***esporádico***” se reserva para aquellos casos aislados en los cuales existe la hipótesis de que un evento mutacional o ambiental sea el causante de la enfermedad.⁶

La retinitis pigmentosa es la distrofia coroido-retiniana hereditaria más común y mejor conocida, con múltiples patrones de herencia y numerosas mutaciones en diferentes genes. Buscando diferenciar las diferentes formas de retinitis pigmentosa, se ha identificado el locus correspondiente de cada gen y se ha identificado numéricamente (Ej. RP12; hasta el momento se ha identificado hasta el RP1-28).¹¹

La retinitis pigmentosa autosómica dominante puede ser producida por mutaciones en diferentes genes (gen de la rodopsina, gen de la periferina, gen NRL, gen CRX, gen RP1). La periferina es una proteína indispensable en la estructura de las membranas de los segmentos externos de los fotorreceptores, lo cual puede explicar la degeneración y atrofia celular observada histológicamente. En la mayoría de familias la severidad de los síntomas es idéntica en todas las generaciones, aunque en algunas se puede encontrar menor severidad fenotípica de una generación a otra.

Comparado a otros patrones de herencia, la forma autosómica dominante presenta una progresión más lenta de los síntomas.¹¹

Por su parte, la retinitis pigmentosa autosómica recesiva puede ser producida por mutaciones en múltiples genes (los genes para la rodopsina, periferina, arrestina, ABCR, TULP1, las subunidades α y β del gen de la fosfodiesterasa β del GMP cíclico de los bastones, la subunidad α de la proteína activadora de canales- GMP cíclico de los bastones y de una proteína ligadora de retinaldehído). La mayoría de los productos de estos genes están implicados en la fototransducción o son importantes a nivel estructural en los segmentos externos de los fotorreceptores. Se incluye en este grupo una extraña forma de retinitis pigmentosa con preservación para-arterial del E.P.R. cuyo locus fue localizado en el cromosoma 1q31-32.

La retinitis pigmentosa ligada a X puede ser causada por mutaciones en el gen RPGR (genes RP2 o RP3). Aun se desconocen las funciones específicas de estos genes. Los portadores de retinitis ligada a X generalmente no refieren o son mínimos los síntomas visuales que presentan, sin embargo el E.R.G. claramente ayuda a identificar el compromiso en estos pacientes.¹¹

3.5 CLASIFICACIÓN

Teniendo en cuenta la presencia o ausencia de alteraciones sistémicas asociadas a la Retinitis, podemos clasificar la enfermedad en dos grandes grupos, la enfermedad como hallazgo ocular único: **primaria** (no sindromal), y la retinitis pigmentosa **secundaria** (sindromal) asociada a otras manifestaciones fenotípicas conformando diferentes síndromes.

3.5.1 Retinitis Pigmentosa Primaria (No Sindromal). Es importante reconocer que aunque la Retinitis Pigmentosa no es una enfermedad muy frecuente, si constituye una de las más severas causas de ceguera legal en el mundo. Diferentes estudios realizados para determinar las causas de ceguera han ubicado a la Retinitis en valores que varían entre el 6% reportado en Canadá, hasta el 13% en Irlanda.

Los estudios realizados en Colombia por el Instituto de Genética Humana de la Universidad Javeriana y la Fundación Oftalmológica Nacional, evaluando 12295 casos de pacientes correspondientes a diferentes regiones del país, reportaron que el **17,75%** de las personas ciegas o con visión subnormal correspondían a casos de Retinitis Pigmentosa.⁸

El 6.71% correspondía a *casos únicos*, el 4.63% presentaban un patrón de herencia *Autosómico Recesivo*, el 3.70% correspondían a *Autosómico Dominante*, el 0.61% a herencia *ligada a X* y el 2.10% a Retinitis Pigmentosa *sindromal*.^{8,9}

La Prevalencia de la Retinitis Pigmentosa no sindromal varía desde 1/ 1878 personas reportado por Heckenlively en un estudio realizado entre los indígenas navajo de los Estados Unidos¹⁰ hasta 1/7000 en un reporte de Ammann *et al* en Suiza con un promedio de *1 caso por cada 4000* personas.¹⁰

La clasificación desde el punto de vista genético también presenta mucha variabilidad de acuerdo a la región donde se realiza el estudio. Independiente de la localización, la forma de presentación más frecuente es la de casos aislados o simplex, que al carecer de antecedentes no permiten su clasificación. En segundo lugar en frecuencia encontramos los

autosómicos recesivos, seguido por los autosómicos dominantes y con una menor frecuencia encontramos la transmisión ligada a X.

3.5.2 Retinitis Pigmentosa Secundaria (Sindromal). La R.P. sindromal comprende un gran número de enfermedades sistémicas que se acompañan de una retinopatía de tipo pigmentario. Debemos reconocer que en estos casos el término de “retinopatía pigmentaria” se aplica a diversos cuadros clínicos que pueden variar desde el aspecto típico de depósitos en “espícula de hueso”, hasta cambios atróficos del E.P.R. sin evidencia de pigmento.⁶ En realidad no todos representan una verdadera retinitis pigmentosa, y algunos casos deberían ser reconocidos como distrofias retinianas. Finalmente lo que nos debe servir como conclusión práctica es que todo individuo con diagnóstico de RP debe ser completamente evaluado para determinar si se trata de una RP aislada o una sindromal, para que dado el caso, el genetista puede proceder al análisis familiar y dar una correcta asesoría genética.⁸

Teniendo en cuenta que estos síndromes constituyen patologías relativamente poco frecuentes, es comprensible que no contemos con adecuados registros que nos muestren la verdadera distribución de estas enfermedades.

El registro de pacientes de la universidad de California en Los Ángeles (U.C.L.A.), encontró que en un grupo de 609 pacientes con diagnóstico de retinitis pigmentosa, el síndrome asociado de mayor presentación correspondía al Síndrome de Usher. En este grupo el tipo I equivale al 5.7% (35 pacientes) del total de las retinitis, el tipo II al 5.1% y en menor frecuencia el Sd. De Lawrence-Moon-Bardet-Biedl (3.1%) y la amaurosis congénita de Leber (2.5%).⁶

A continuación se presentará una breve reseña correspondiente a los síndromes más frecuentemente acompañados de retinitis pigmentosa.

Síndrome de Usher: comprende el grupo de pacientes que presentan sordera *congénita* de tipo neurosensorial asociada a retinitis pigmentosa. Dentro de este grupo se deben excluir aquellos pacientes con alteración ocular que presentan pérdida auditiva parcial en edad adulta; razón por la cual es de gran importancia realizar un diagnóstico temprano y ofrecer a estos pacientes la educación y rehabilitación necesarias.

Usualmente el síndrome de Usher constituye entre el 6 – 10% de los pacientes con retinitis pigmentosa, y se ha calculado que la incidencia asciende a 4.4 por cada 100 000 habitantes en la población general. Los datos presentados para Colombia por Tamayo y colaboradores, muestran que de un total de 1715 individuos sordos, 164 (9.6%) presentaban anomalías pigmentarias de la retina sugestivas de RP.⁸

Aunque fue Von Graefe en 1858 el primero en describir la asociación entre RP y sordera, no fue sino hasta 1945 que el oftalmólogo británico C.H. Usher reconoció el componente hereditario de la enfermedad.⁶

La siguiente clasificación aunque ha recibido algunas críticas y sugerencias de cambio, es la más comúnmente utilizada, y cuyos dos primeros tipos han sido comprobados:

Tipo I: se caracteriza por una profunda a severa sordera neurosensorial, congénita, bilateral, no progresiva y simétrica, con un inicio prepuberal de RP y una respuesta vestibular ausente.

Tipo II: este tipo es caracterizado por una leve, moderada o severa sordera congénita, no progresiva, bilateral y simétrica, con inicio pospuberal de la RP y respuesta vestibular normal.

Tipo III: se distingue por la sordera neurosensorial congénita progresiva; la edad de inicio de la RP es variable y la respuesta vestibular puede ser normal o anormal.

Tipo IV: se diferencia por la moderada a profunda sordera congénita; la RP tiene un inicio prepuberal y una respuesta vestibular normal, compatible con la herencia recesiva ligada a X.⁸

De los pacientes evaluados en U.C.L.A. mencionados anteriormente, se encontró que la edad promedio de diagnóstico fue de 24.9 años, con una historia de 14 años de sintomatología previa al diagnóstico.

El síndrome de Usher comprendía el 10 % de los pacientes evaluados con RP. La agudeza visual promedio de estos pacientes fue de 20/40, la refracción promedio fue de $-1.09 + 1.12 * 97^0$. Se evidenció un 42% de los pacientes con cataratas subcapsulares posteriores, nictalopia presente en la gran mayoría de los pacientes hacia la segunda década (tipo I), y entre la 2^a a 3^a década en los tipo II.

Los cambios retinianos correspondían a los típicos de RP; Inicialmente las primeras alteraciones encontradas correspondían a la presencia de un reflejo de color grisáceo a nivel del fondo con pequeñas lesiones o puntos amarillentos semejantes a los de la retinitis punctata albescens. La dispersión pigmentaria y posteriormente los depósitos en espícula de hueso aparecían en etapas posteriores de la enfermedad.⁶

En esta enfermedad se ha identificado un claro patrón de herencia autosómico recesivo, donde los padres son portadores obligados del gen y por lo tanto, tienen un 25% de probabilidad de tener hijos sanos, un 50 % de probabilidad de que sean portadores sanos y un 25% de que sean enfermos o afectados.⁸

Síndrome de Bardet- Biedl: la primera descripción fue realizada por Bardet en 1920; el clínico comprendía obesidad, polidactilia y retinitis pigmentosa. En 1922, Biedl agrega el retraso mental y el hipogenitalismo como características adicionales. El clínico descrito por Bardet y Biedl guardaba una estrecha relación con el presentado por Lawrence y Moon, el cual además incluía paraplejia espástica como criterio diagnóstico, razón por la cual ocasionalmente esta patología es conocida por este nombre sin estar plenamente corroborado si comprenden entidades diferentes o simplemente una parte del amplio espectro de una misma enfermedad.

El síndrome presenta un claro patrón de herencia autosómico recesivo con evidencia de consanguinidad en el 23.4% de los pacientes.⁸

En el cuadro clínico de los pacientes con Sd. de Bardet-Biedl se observa una mayor incidencia de degeneración macular temprana comparado a los pacientes con RP aislada. En las etapas tempranas, la mácula presenta una granularidad fina, pliegues a nivel retiniano, y un tenue brillo dorado.

A medida que la degeneración progresa, se presenta atrofia paramacular y engrosamiento o hiperpigmentación del epitelio pigmentario de la retina foveal. En etapas avanzadas, generalmente se destacan los acúmulos pigmentarios y la atrofia generalizada a nivel macular, sin embargo, algunos pacientes pueden presentar la degeneración macular sin evidencia de pigmento, también denominada *retinitis pigmentosa sine pigmento*.⁸

Cuando es posible lograr registros de E.R.G. se evidencia un patrón de degeneración bastón-cono en la mayoría de los pacientes, sin embargo, existen reportes muy ocasionales de patrones de pérdida cono-bastón.

Amaurosis Congénita de Leber (A.C.L.): distrofia retiniana congénita caracterizada por un déficit visual profundo desde el nacimiento, nistagmus, E.R.G. no detectable, y la aparición ocasional de cambios pigmentarios y degenerativos en el fondo ocular. Aunque no existen datos certeros de la distribución de la enfermedad, algunos autores reportan cifras cercanas al 10% de todos los recién nacidos ciegos, y en países como Suiza han sido reportadas incidencias de hasta 3 casos por cada 100 000 habitantes.

La primera descripción de la enfermedad fue realizada por Theodore Leber en 1869, y recibió el nombre de “retinopatía pigmentaria con amaurosis congénita”. En 1950, Alstrom y Olson evidenciaron el carácter autosómico recesivo propio de esta enfermedad.⁶

La clasificación actual busca diferenciar los verdaderos casos de amaurosis congénita de los casos de degeneraciones retinianas de inicio temprano. Teniendo en cuenta lo anterior se realizó una subdivisión en 4 grupos que comparaba la edad de inicio de los síntomas visuales, la severidad de la pérdida de campo y agudeza visual, y la presencia o ausencia de alteraciones extraoculares.

GRUPO 1: AMAUROSIS CONGÉNITA DE LEBER NO COMPLICADA. Se caracteriza por ceguera congénita, E.R.G. extinguido, Reacción pupilar lenta con la luz, y nistagmus de búsqueda. Algunas características diferenciales de este grupo son la ausencia de alteraciones sistémicas y la presencia de hipermetropía alta, generalmente superior a 5 dioptrías.

Generalmente los síntomas son evidentes antes del séptimo mes y el examen es llevado a cabo en el primer año de vida del paciente.

GRUPO 2: AMAUROSIS CONGÉNITA DE LEBER COMPLICADA. En este grupo, la evidencia de alteraciones visuales generalmente se hace notoria para la edad de un año. Sin embargo la primera valoración oftalmológica no se realiza hasta años después, ya que la pérdida visual es atribuida a alteraciones neurológicas asociadas. Algunas características que pueden ayudar al diagnóstico son la ausencia de fijación a objetos luminosos, un estado refractivo relativamente normal y los diferentes síndromes neurológicos asociados (Zellweger, Moore-Taylor, Saldino-Mainzer, etc.)⁶

GRUPO 3: RETINITIS PIGMENTOSA JUVENIL. Este grupo de niños muestra signos de déficit visual durante los primeros años de vida y desarrollan una pérdida severa de campo visual y degeneración retiniana antes de los 6 años de edad. Generalmente la fecha de su primer examen es cercana a los 3 años, aunque las primeras alteraciones visuales pueden ser notadas por los padres incluso desde los 6 meses. La progresión de la pérdida visual es progresiva, y usualmente conlleva a la ceguera entre la tercera y cuarta década.

El examen de fondo revela cambios pigmentarios de leves a moderados y el E.R.G. generalmente es plano. Estos pacientes se diferencian del grupo 1 por la ausencia de nistagmus de seguimiento, la relativamente buena agudeza visual central y una refracción que rara vez sobrepasa un par de dioptrías positivas.⁶

GRUPO 4: RETINITIS PIGMENTOSA DE INICIO TEMPRANO. Los niños en este grupo generalmente presentan nictalopia antes de los 6 años de edad. El curso clínico de la enfermedad es muy similar al de los adultos pero con un inicio más temprano. La agudeza visual generalmente es mejor a 20/50 y

rara vez es peor a 20/80. Se observa una constricción del campo visual de leve a moderada, con E.R.G. que varían entre completamente extinguidos hasta registros parciales de las ondas.⁶

3.5.3 Otras Clasificaciones. Usualmente el diagnóstico de la Retinitis Pigmentosa conjuga el hallazgo de las alteraciones pigmentarias propias de la enfermedad, sumado a la historia de déficit visual nocturno atribuido a la pérdida progresiva del campo visual.¹¹ Con el advenimiento del electroretinograma en la década de los 50s, fue posible documentar de una forma más objetiva la pérdida funcional progresiva de los componentes retinianos.

Aunque durante muchos años la clasificación de la enfermedad se ha basado en la descripción fenotípica de múltiples degeneraciones tanto de fotorreceptores como del epitelio pigmentario; debemos reconocer que el gran adelanto en la genética molecular ha permitido concebir nuevas clasificaciones a partir del defecto genético de base; y seguramente en un futuro no muy lejano contaremos con clasificaciones más objetivas, que a pesar de su similitud fenotípica representarán defectos genéticos completamente diferentes.

La Retinitis Pigmentosa con patrón de herencia autosómico dominante ha tenido múltiples clasificaciones, una de las primeras fue propuesta por Massot y Finkelstein en 1981, pero al parecer la más consistente y más universalmente aceptada es la de Fishman y colaboradores donde se postulan los siguientes tipos de Retinitis:⁸

Tipo I: retinopatía pigmentaria severa difusa y reducción concéntrica del campo visual con ausencia de respuestas de conos y bastones en el E.R.G.. Corresponde al tipo 1 de Massot y al patrón D de Lyness.

Tipo II: sus signos son los cambios pigmentarios regionales, especialmente en la retina inferior, con su correspondiente defecto del campo visual. En cuanto al ERG, respuestas anormales pero no extinguidas de los conos; a ello se suma la elevación del umbral absoluto de los bastones. Es similar al tipo 2 de Massot y al patrón R de Lyness.

Tipo III: se caracteriza por los cambios fundoscópicos sectoriales con alteración del campo visual. En el E.R.G. se observa un tiempo de respuesta implícito normal en los conos y hay obtención de respuesta de los bastones.

Tipo IV: se caracteriza por los defectos pigmentarios fúndicos y su correspondiente escotoma con forma de herradura o anillo parcial o completo en el campo visual. Existe una respuesta relativamente bien conservada de conos y bastones en el E.R.G.⁸

Por su parte, Heckenlively plantea el siguiente esquema de clasificación para las formas primarias o aisladas:

- Degeneraciones Bastón-Cono:

- ✓ Autosómica dominante
- ✓ Autosómica recesiva
- ✓ Recesiva ligada a X
- ✓ Retinitis punctata albescens
- ✓ Retinitis con E.P.R. para-arteriolar preservado (PPRPE)
- ✓ Coroideremia
- ✓ Formas simples/múltiples

- Degeneraciones Cono-Bastón:
 - ✓ Autosómica dominante
 - ✓ Autosómica Recesiva
 - ✓ Recesiva ligada a X
 - ✓ Formas simples/múltiples

- Inicio congénito:
 - ✓ Amaurosis congénita de Leber (forma típica)
 - ✓ Retinitis Pigmentosa congénita con coloboma macular
 - ✓ Amaurosis juvenil de Leber
 - ✓ Autosómica dominante.⁶

Según el tipo de compromiso retiniano existe una clasificación diferente:

Retinitis Pigmentosa sectorial: caracterizada por alteraciones pigmentarias localizadas en uno o dos cuadrantes, generalmente simétricas, con las alteraciones correspondientes en el campo visual. En el E.R.G. cuando presenta cambios, son muy leves y el resto del fondo ocular es de aspecto normal. Es de gran importancia descartar trauma, desprendimiento de retina, procesos inflamatorios, etc....antes de llegar a este diagnóstico que clínicamente guarda similitud con múltiples patologías.

El patrón de herencia generalmente es autosómico dominante o recesivo con un gran número de formas aisladas o simples.⁸

Retinitis Pigmentosa Inversa: generalmente se refiere a casos de Retinitis Pigmentosa con patrón cono-bastón. En el campo visual encontramos un escotoma pericentral parcial o completo, con una marcada reducción en la

agudeza visual central y una alteración en la visión de color. El E.R.G. puede ser normal en algunos casos o mostrar un compromiso igual para conos y bastones.

Retinitis Pigmentosa sin Pigmento: comprende el grupo de pacientes con diagnóstico de retinitis pigmentosa, pero sin alteraciones pigmentarias en el fondo ocular. Este término se considera más como un hallazgo temprano que como un diagnóstico definitivo, ya que la gran mayoría de estos pacientes con el paso del tiempo termina presentando las alteraciones pigmentarias descritas.

4. EXÁMENES PARACLINICOS

En la actualidad utilizamos adjunto a la valoración clínica cuatro exámenes en el diagnóstico y manejo de la Retinitis Pigmentosa: el electroretinograma (ERG), el campo visual, la agudeza visual mejor corregida y el análisis de pedigrí. Sin embargo exámenes complementarios como la prueba de adaptación a la oscuridad, la angiografía fluoresceínica, el electro-oculograma, las pruebas de visión de colores, y más recientemente la Tomografía Óptica de Coherencia nos ayudan en el seguimiento y nos proporcionan guías para ayudar a clasificar la enfermedad.

Aunque no es el motivo principal de este trabajo, a continuación resumiremos las principales características de algunas de estas ayudas diagnósticas.

4.1 ELECTRORETINOGRAFIA

Podemos considerar al Electroretinograma (E.R.G.) como el registro de una respuesta eléctrica difusa generada tanto por células neuronales como por aquellos componentes no neuronales dentro de la estructura de la retina. La respuesta ocurre como resultado de cambios inducidos por la luz en el movimiento de iones transretinianos, especialmente sodio y potasio, en el espacio extracelular.

4.1.1 Historia del Electroretinograma

- **1865 Frithiof Holmgren** (Suiza): primer registro de un ERG en ojos de peces. Su interpretación fue errónea pensando que se originaba a partir del nervio óptico.

- **Dewar** (Escocia): registro de los potenciales en humanos. Su utilización se vuelve popular cuando Riggs introduce un electrodo con terminal en lente de contacto.

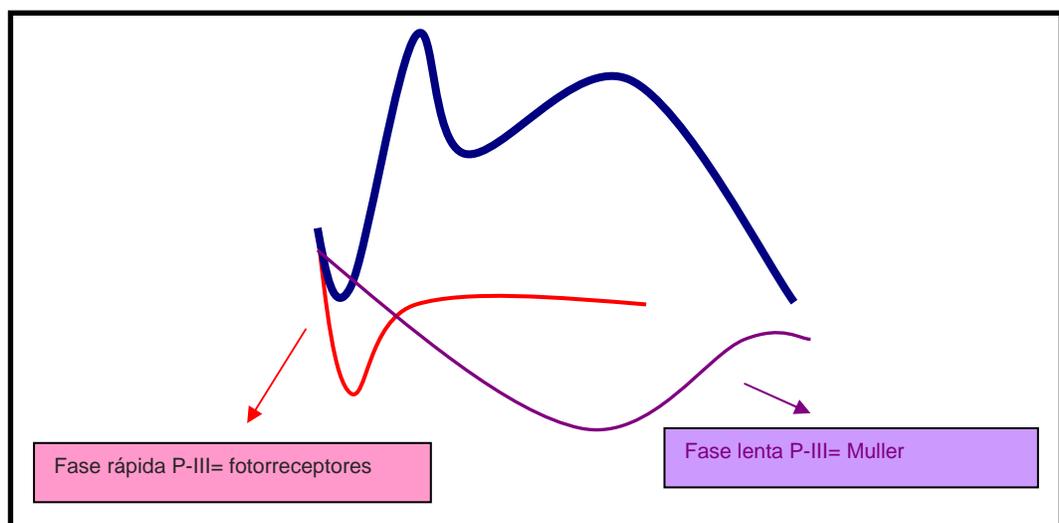
- **1908 Einthoven y Jolly:** Describieron los tres componentes del ERG:

- ✓ Una onda negativa (onda "a").
- ✓ Componente positivo normalmente mayor en amplitud (onda "b").
- ✓ Componente prolongado positivo (onda "c").

- **1933 Granit:** trabajando con retinas de gatos con un alto predominio de bastones, y adaptándolas a la oscuridad, demostró que el ERG constaba de tres procesos independientes apropiadamente llamados P-I, P-II y P-III. Los números romanos designaban el orden el cual un incremento gradual en la narcosis con éter iba suprimiendo los componentes ¹⁶.

El componente P-I corresponde a la onda "c", P-II corresponde a "b", y el proceso p-III a la onda "a".

Figura 1. Componentes del E.R.G.



Fuente: autor

El componente P-III (a) a su vez está conformado por dos fases cuyo origen proviene de dos diferentes tipos de células retinianas: la fase inicial (receptor potencial o *P-III rápida*), comprende el primer componente que conforma la onda "a", refleja la actividad de los fotorreceptores y se origina por el cierre que genera la luz en los canales de sodio a lo largo de la membrana plasmática de los segmentos externos de los fotorreceptores.

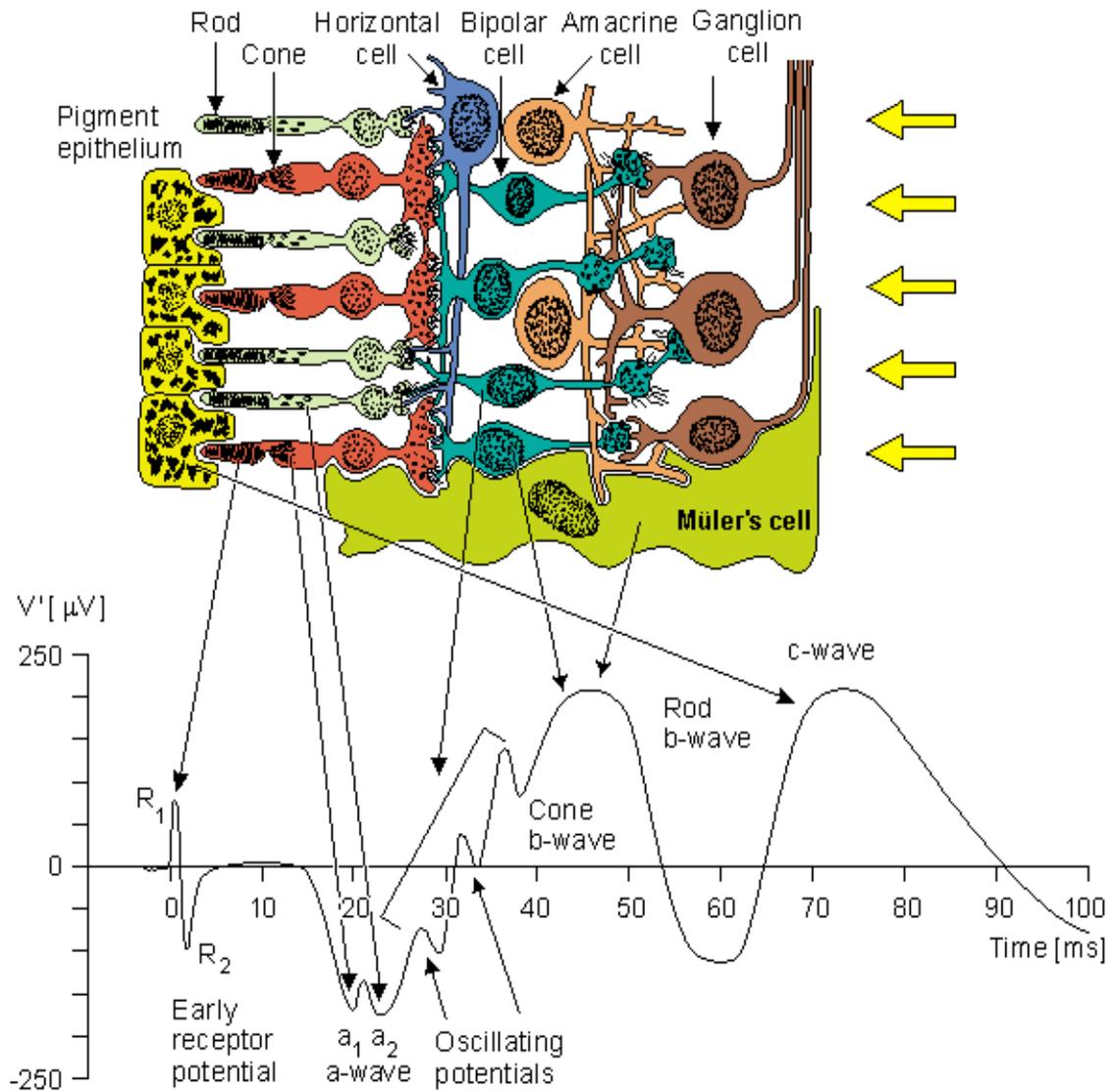
La segunda fase, que es más pausada, llamada la "*P-III lenta*" tiene su origen probablemente en las células de Muller. Se cree que esta respuesta es debida a la disminución inducida por la luz en la concentración de potasio de la vecindad de las células fotorreceptoras, lo cual lleva a una hiperpolarización secundaria de las células de Muller.

4.1.2 Componentes y Origen del ERG. En vertebrados la onda "a" se forma por la hiperpolarización de los fotorreceptores.

La rodopsina activada, a su vez inicia la activación de la Proteína-G (transduccina), y por medio de esta, se induce la fosfodiesterasa- GMP cíclico. Esta secuencia produce la disminución de la concentración de GMP cíclico en los fotorreceptores, promoviendo el cierre de los canales de sodio en los segmentos externos con una hiperpolarización del potencial eléctrico intracelular . Este cambio eléctrico puede ser medido como una onda "a" negativa en el ERG.²¹⁻²⁴

La hiperpolarización de los fotorreceptores disminuye la liberación del neurotransmisor en las terminaciones sinápticas, y esto hace que se produzca la despolarización de las neuronas bipolares e hiperpolarización de las horizontales.

Figura 2. Origen de las ondas del E.R.G



Fuente: autor

La despolarización de las bipolares causa un aumento del potasio extracelular dentro de la capa plexiforme externa post-receptora, y a su vez causa una despolarización de las células de Muller, originando una onda positiva "b".

La disminución del potasio extracelular alrededor de los segmentos externos de los fotorreceptores también afecta el epitelio pigmentario de la retina. Un flash de luz induce la hiperpolarización transitoria en la superficie apical del EPR.

La onda "c" representa una sumatoria algebraica de una onda positiva originada por la hiperpolarización del EPR y del componente negativo de la onda P-III lenta de las células de Muller.

Es por esto que cualquier proceso degenerativo del EPR disminuye la amplitud de la onda c en el ERG, y de la misma forma una degeneración difusa de los fotorreceptores causa reducción de la onda c del ERG.²¹

Para lograr el registro de la onda c se requiere una pupila completamente dilatada y un ojo adaptado a la oscuridad. La onda presenta un pico de 2 a 10 segundos posterior al estímulo, aunque esto depende de la intensidad y duración del flash.

Tanto la amplitud de la onda c como el tiempo implícito desde el estímulo al pico de respuesta, se aumentan con la intensidad o la duración del estímulo. El registro de esta onda esta sujeto a interferencia por movimientos del electrodo, movimientos de los ojos o el parpadeo, ya que su registro dura varios segundos. Para un registro óptimo de la onda c se requiere de electrodos especiales (DC en lugar de los standard AC), y de un flash que tenga la intensidad y la duración adecuadas.²⁴

Debido a estas dificultades y a la amplia variabilidad fisiológica de la amplitud de la onda c (ausente casi completamente en la mayoría de individuos normales), sumado a la morfología de la de la onda, su aplicación clínica en la actualidad es muy limitada.

La onda b del ERG es una deflexión positiva generada por las células de Muller pero representa procesos que ocurren a nivel de la región de las células bipolares. La amplitud de la onda b es medida verticalmente desde el pico de la onda a hasta el pico de la onda b. La onda b está conformada por dos subcomponentes b1 y b2. El primero probablemente representa la actividad conjunta de conos y bastones, mientras que b2 probablemente represente la actividad aislada de los conos.

La amplitud de la onda b aumenta tanto con adaptación a la oscuridad como con el aumento del estímulo luminoso.²¹

Los eventos eléctricos dentro de las células ganglionares o en las fibras del nervio óptico no contribuyen a las ondas a o b del ERG, por eso las alteraciones como glaucoma o atrofia óptica no reducen ordinariamente la amplitud de las ondas a o b.

Debido a que la onda "b" depende de eventos que previamente han generado la onda a, cualquier alteración retiniana que evite la generación de una onda a normal, también afectará la onda b. Ejemplos de esto son la Retinitis Pigmentosa, el desprendimiento de retina y la oclusión de la arteria oftálmica.

El caso contrario generalmente no se presenta, enfermedades que causen degeneración de las células dentro de las capas nucleares internas (células de Muller o células bipolares) puede disminuir selectivamente la amplitud de la onda b, sin afectar la onda a. Un ejemplo es la oclusión de la arteria central de la retina.

Si tenemos en cuenta la extensión de una lesión, debemos entender que para reducir las amplitudes de las ondas a y b, debe existir un compromiso importante de una zona de la retina. Es así, como afecciones maculares

focales (aproximadamente 1.5 mm centrados en la foveola), no las afectarán. Cicatrices maculares hasta de tres diámetros de disco tampoco alteraran el ERG.

La pérdida del 50% de los fotorreceptores causará una disminución de aprox. Un 50% de la amplitud en el ERG.

Desde el año de 1945, Karpe¹⁸ reportó que los pacientes con Retinitis Pigmentosa avanzada presentaban electroretinogramas con trazados muy reducidos o prácticamente no registrables (menores a 10 μ V).

Posteriormente Henkes y Van Der Tweel demostraron que aquellos pacientes con Retinitis Pigmentosa temprana presentaban trazados disminuidos pero fácilmente detectables al amplificar la frecuencia obtenida por los equipos tradicionales.

El patrón en la Retinitis Pigmentosa no solo se encuentra disminuido en la amplitud de las ondas, sino que también presentan un retraso con respecto al intervalo entre el inicio del estímulo con el flash y la onda correspondiente (tiempo implícito).^{7, 19,20.} En busca de diferenciar patrones bastón-cono o cono-bastón, se recurre a analizar las amplitudes de las ondas; si la amplitud de la onda b fotópica, es mayor que la de la onda b escotópica, el paciente tiene una degeneración bastón-cono.

Si por el contrario es mayor la amplitud de la onda b escotópica que la de la onda b fotópica y ambas son anormales, se considera que el paciente tiene una degeneración cono-bastón.

En los casos en los cuales el ERG se encuentra extinguido, o las amplitudes de las ondas b fotópicas o escotópicas son muy similares, la prueba de adaptación a la oscuridad es útil en separar estos dos patrones. Generalmente los pacientes con alteración cono-bastón no presentan una

ceguera nocturna tan marcada hasta que no se encuentran comprometidos sus 10 grados centrales.⁶

Otra gran ventaja del electroretinograma en esta patología, es la capacidad de detectar cambios eléctricos incluso años antes de que se presenten las primeras manifestaciones clínicas en el fondo ocular.⁷

Existe una gran diferencia entre los E.R.G. obtenidos de pacientes con Retinitis Pigmentosa difusa, donde los trazados presentan una marcada reducción y retraso en el tiempo implícito, comparado a los trazados de pacientes con Retinitis sectorial donde aunque se encuentra una reducción global, los tiempos implícitos de la onda b permanecen normales.

La utilización del Electroretinograma no solo nos permite identificar cuales pacientes presentan variedades progresivas y difusas de Retinitis Pigmentosa, sino que además nos permite saber si sus familiares se encuentran comprometidos. Aquellos pacientes mayores de 6 años de edad, con amplitudes normales de conos y bastones y sin alteraciones en sus tiempos implícitos, han mostrado en el tiempo que no desarrollan formas difusas progresivas de Retinitis Pigmentosa.^{7, 20}

4.2 CAMPIMETRÍA VISUAL

La pérdida visual progresiva es una de las características primordiales de la retinitis pigmentosa y uno de los puntos indispensables para hacer su diagnóstico. La constricción del campo visual y la progresión a escotomas con patrón en anillo son hallazgos de etapas tardías de la enfermedad. A todo paciente con retinitis pigmentosa se le debe solicitar un campo visual para confirmar el diagnóstico, y a su vez para que nos sirva de base en el seguimiento de su pérdida visual.⁶⁻⁷

La primera persona en determinar alteraciones del campo visual en la retinitis pigmentosa fue Gonin en el año de 1901 quien evidenció que la pérdida del campo visual comenzaba como un escotoma anular de la periferia media con progresión tanto central como periférica. Los hallazgos campimétricos dependen del estadio en el cual se haga el diagnóstico de la enfermedad. Los primeros cambios corresponden a una pérdida leve de visión en el campo periférico superior con áreas escotomatosas correspondientes a la periferia media.

En las etapas intermedias, se observa una confluencia de múltiples áreas escotomatosas conformando un escotoma anular total o parcial. A medida que la enfermedad progresa, se produce una pérdida de los campos superior y nasal dejando como remanente una isla central de visión con una pequeña elongación a nivel temporal.

En la retinitis pigmentosa típica esta pequeña isla de visión es bastante resistente a los cambios degenerativos de las etapas tardías; ya sea por las propiedades fisiológicas únicas de la mácula o por la redundancia de fotorreceptores en esta zona.^{6,7,21.}

4.3 ANGIOGRAFÍA FLUORESCEÍNICA Y FOTOGRAFÍA DE FONDO DE OJO

El estudio angiográfico permite la visualización de la circulación retiniana tanto en estados normales como patológicos. Este examen consiste en la toma secuencial de fotografías de la retina después de la inyección intravenosa de un medio de contraste con características fluorescentes (fluoresceína). Un 70 a 85% de las moléculas de fluoresceína al entrar en la circulación se unen a proteínas séricas (principalmente la albúmina) y el resto permanece como fluoresceína no ligada o libre.²¹

La luz originada del flash de la cámara pasa a través de un filtro de color azul que le proporciona una longitud de onda de 490 nm. , capaz de ser absorbida por las moléculas circulantes de fluoresceína en los vasos retinianos y coroideos; y a su vez estimular esta moléculas para emitir una longitud de onda mayor que entra dentro del rango amarillo-verde (530 nm.). Un filtro amarillo-verde bloquea la luz verde reflejada del fondo ocular y permite que se forme una imagen producida exclusivamente por la fluorescencia refleja de las moléculas, la cual puede ser gravada mediante fotografía de alta resolución y/o medio digitales.

La angiografía nos permite conocer el estado y la integridad de las barreras hemoretinianas interna y externa, lo cual nos da una idea general del estado del endotelio capilar y de la funcionalidad del epitelio pigmentario de la retina.²⁴

La angiografía fluoresceínica no es un examen rutinario dentro del diagnóstico y seguimiento de la retinitis pigmentosa; sin embargo existen algunas excepciones particulares: descartar la presencia de coroideremia, evidencia de edema macular cistoideo y evaluar la competencia del epitelio pigmentario de la retina.

Los primeros informes de angiografía en retinitis evidenciaron una reducción en el flujo vascular que no permitía una adecuada delimitación y visualización de los capilares retinianos.⁶

Independiente del tipo de retinitis pigmentosa, los hallazgos que más frecuentemente se observan a nivel angiográfico son la hipofluorescencia macular, defectos en ventana paramaculares y maculares, edema de las arcadas vasculares, peripapilar y del disco, telangiectasias en la cabeza del nervio óptico o dilatación de pequeños vasos ya existentes a nivel de la papila.²¹

4.4 ELECTRO-OCULOGRAFÍA

El electro-oculograma (EOG) es un dispositivo que permite la medición de los potenciales de acción entre la córnea eléctricamente positiva y el fondo del ojo eléctricamente negativo.

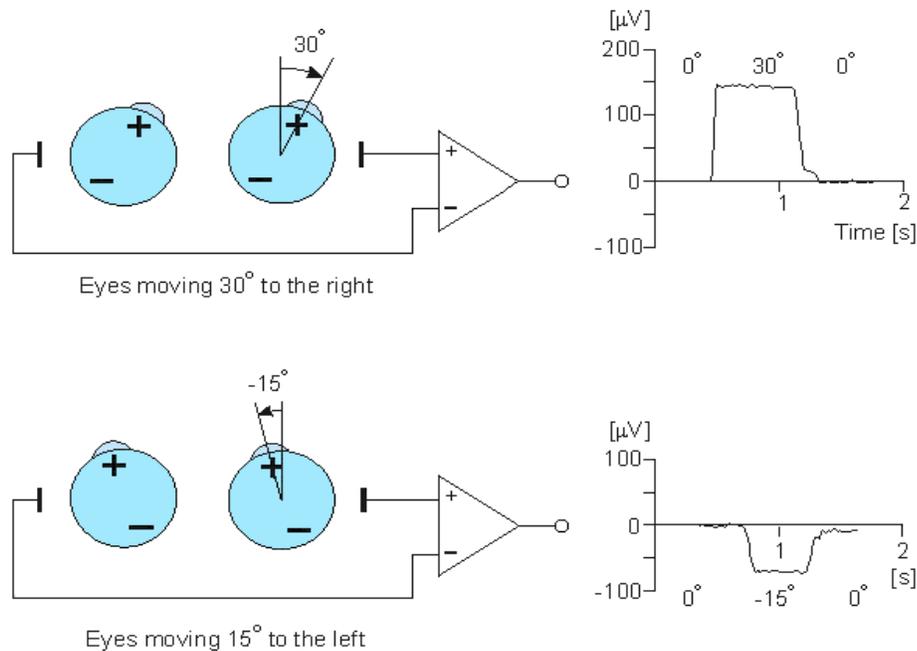
El procedimiento consiste en colocar electrodos adheridos a la piel de los cantos lateral y medial, y solicitar al paciente que realice movimientos rítmicos con sus ojos de un lado al otro, generando excursiones horizontales de amplitud constante. Cada vez que la córnea se mueve hacia un extremo vuelve positivo al correspondiente electrodo con respecto al otro. La diferencia de potenciales producida entre estos dos potenciales es amplificada y grabada para el análisis.²¹

El examen se realiza tanto en estado de adaptación a la luz, como en adaptación a la oscuridad. Teniendo en cuenta que existe una amplia variación en la amplitud de los EOG, los resultados se calculan dividiendo el nivel de altura máxima del potencial en la luz (pico de luz) en la altura mínima del potencial en la oscuridad. Esta razón es posteriormente multiplicada por 100 y presentada como un porcentaje. El valor normal es por encima de 185%.

El EOG refleja la actividad del epitelio pigmentario de la retina y de los fotorreceptores. Esto significa que un ojo con pérdida visual por lesiones proximales a los fotorreceptores tendrán EOG normales. En general se requieren enfermedades difusas con compromiso severo del EPR para alterar significativamente la respuesta del EOG.

En pacientes con Retinitis Pigmentosa generalmente encontramos una marcada disminución del porcentaje a expensas de una reducción o incluso la ausencia del pico de luz.⁷

Figura 3. Electro-oculografía: generación de potenciales²²



Fuente: <http://butler.cc.tut.fi/~malmivuo/bem/bembook/>

4.5 PRUEBA DE ADAPTACIÓN A LA OSCURIDAD

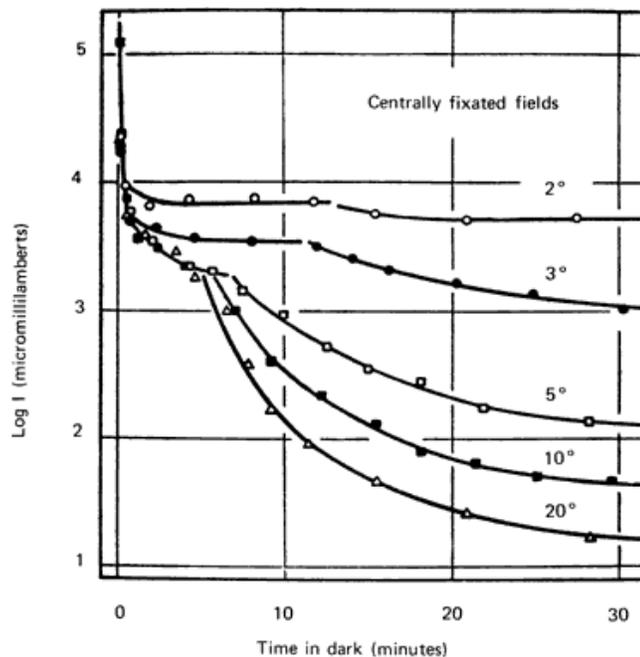
La adaptación a la oscuridad es el fenómeno por medio del cual tanto la retina como la pupila reaccionan a una disminución de luminosidad. La prueba de adaptación es particularmente útil en pacientes que refieren problemas de ceguera nocturna y es realizada utilizando el adaptómetro de Goldmann-Weekes.²¹

Podríamos resumir los pasos para realizar la prueba de la siguiente forma:

- ✓ Se realiza una pre-adaptación del paciente a una cantidad estándar de luz, y se le presentan una serie de flashes de luz localizados 11° por debajo del punto de fijación.

- ✓ La intensidad de los flashes es controlada por un filtro de densidad neutra y el umbral al cual el sujeto inicia la percepción de la luz es registrado en función del tiempo.
- ✓ La curva generada de sensibilidad es bipartita, el segmento rápido inicial representa la función de los conos y el segundo segmento más lento representa la función de los bastones.
- ✓ La inflexión sobre la curva donde inicia el segmento de los bastones se denomina punto de ruptura cono-bastón (punto alfa), y en un ojo normal ocurre después de 7-10 minutos de adaptación a la oscuridad.
- ✓ Si el flash es enfocado sobre la foveola (donde hay ausencia de bastones), solo se registrará una respuesta de conos (plato de conos). Si tenemos en cuenta que la prueba de adaptación a la oscuridad es una prueba focal, esta puede llegar incluso a ser más sensible que el ERG en la evaluación de ciertos desordenes.²¹

Figura 4. Prueba de adaptación a la oscuridad²³



Fuente: HECHT, S. The dark adaptation of retinal fields of different size and location. J Gen Physiol 19:321, 1935.)

En algunos casos no debe parecerse extraño, que pacientes con retinitis pigmentosa, en etapas medias o tempranas de su enfermedad no presenten ceguera nocturna y que tengan pruebas de adaptación a la oscuridad normales y prolongadas. En estos el fenómeno podría representar diversos grados de alteración en el metabolismo de la rodopsina. Otros autores consideran la edad subjetiva de aparición de la ceguera nocturna como factor pronóstico del riesgo de progresión y del patrón de herencia de la retinitis pigmentosa, datos especialmente útiles al momento de realizar consejería genética.

4.6 TOMOGRAFÍA ÓPTICA DE COHERENCIA (T.O.C.)

La T.O.C. es un instrumento óptico de precisión que genera imágenes de cortes seccionales (tomogramas) de la retina con una resolución axial cercana a las 10 μm .

Utiliza una técnica denominada interferometría de coherencia baja.⁹⁻¹⁷

El principio de operación de la interferometría es análogo al del ultrasonido, excepto que en lugar de sonido se utilizan rayos de luz. Teniendo en cuenta que la velocidad de la luz es cerca de un millón de veces más rápida que la del sonido; esta diferencia nos permite realizar medidas de estructuras y distancias en una escala inferior a las 10 micras, versus la escala de 100 micras utilizada por el ultrasonido. Otra diferencia importante es que la tomografía no requiere contacto con el tejido examinado, a diferencia de la ecografía convencional.¹⁷

La T.O.C. contiene un interferómetro capaz de lograr resoluciones de las estructuras retinianas midiendo el tiempo de retraso del eco de la luz que es reflejada por diferentes características microestructurales de la retina.⁹

La T.O.C. proyecta en la retina un haz de luz ancho con una longitud de onda cercana al infrarrojo (820 nm) a partir de un diodo luminiscente. Posteriormente se realiza una comparación entre el tiempo de desfase de la luz reflejada por la retina con el tiempo del mismo haz de luz reflejado por un espejo de referencia que se encuentra a una distancia conocida.

La interferencia ocurre cuando el interferómetro de la T.O.C. combina los pulsos de luz reflejados por la retina y por el espejo de referencia.

Un fotodetector detecta y mide esta interferencia. Aunque la luz reflejada por la retina contiene múltiples ecos, la distancia recorrida por varios ecos es determinada por medio de la variación de la distancia al espejo de referencia. Esto produce un rango de diferentes retrasos de tiempo de la luz de referencia que permite la comparación.

El interferómetro de la T.O.C. detecta electrónicamente, colecciona, procesa y guarda los patrones de desfase de los ecos generados en la retina. Con cada barrido, la T.O.C. captura de 128 a 768 muestras en un rango longitudinal (axial). Cada barrido-A consiste en 1024 datos de puntos con una profundidad de dos mm.⁹

A partir de lo anterior la T.O.C. integra desde 131,072 hasta 786,432 puntos para construir una imagen cruzada seccional (tomograma) de la anatomía de la retina.

La representación del tomograma se realiza en tiempo real utilizando una escala falsa de colores que representa el grado de dispersión de la luz producido por los diferentes tejidos a diferentes profundidades en la retina. El sistema almacena cada barrido que se seleccione para los diferentes análisis.

La T.O.C. delinea la anatomía intraretiniana con una resolución axial menor o igual a 10 um y una resolución transversal de 20 um. El software de la T.O.C. incluye 18 protocolos de adquisición de barrido (scan) y 18 protocolos de análisis. Juntos permiten realizar el análisis del nervio óptico, la capa de fibras nerviosas de la retina y la mácula.

La video cámara de la T.O.C. permite ver el fondo de ojo del paciente mientras se trabaja y permite grabar conjuntamente el video y las imágenes escaneadas.

No existe mucha información en la literatura correspondiente a los hallazgos tomográficos de pacientes con Retinitis Pigmentosa; sin embargo los casos publicados reportan una disminución severa del espesor del neuroepitelio retiniano tanto a nivel macular como a nivel periférico.^{12, 13,14}

Esta atrofia y pérdida de tejido retiniano permite una mayor penetración de la luz a zonas más externas de la coroides, y a su vez nos proporciona una imagen de marcada hiporeflectividad de los grandes vasos coroideos por debajo de la banda hiper-reflectiva correspondiente al complejo Membrana de Bruch- coriocapilaris - epitelio pigmentario de la retina.¹⁵

5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Antes de enumerar algunas de las características clínicas de la retinitis pigmentosa, debemos reconocer que son múltiples las entidades y cuadros clínicos que cumplen los criterios de la enfermedad. Existen múltiples patologías hereditarias que presentan una degeneración progresiva de los fotorreceptores y del epitelio pigmentario de la retina sin que sean clasificadas dentro del grupo de la retinitis pigmentosa; de la misma forma hay hallazgos que son más característicos de un tipo de retinitis, y que puede ser casi imperceptible o no presentarse en otros subtipos. A continuación se describirán algunos hallazgos clínicos y características que podemos considerar como similares independiente del tipo de retinitis pigmentosa.

5.1 ETAPAS TEMPRANAS

La característica temprana más frecuentemente observada en los pacientes con compromiso difuso de los bastones, o alteración bastón-cono es la ceguera nocturna o nictalopía, que incluso puede ser referida por los padres antes de completar el primer año de vida. Se ha observado que en un 75 % de los casos los pacientes refieren esta sintomatología antes de llegar a sus treinta años de edad.

Ambos tipos de degeneración bastón-cono y cono-bastón presentan una despigmentación difusa generalizada del epitelio pigmentario de la retina, patrón que en múltiples publicaciones ha recibido el nombre de fondo atigrado.

Cronológicamente en esta etapa se puede presentar granularidad y pequeños puntos o manchas hipopigmentadas a nivel del EPR ecuatorial con hiperpigmentación alrededor de sus bordes.

La gran mayoría de los pacientes presentan una apariencia relativamente normal de los vasos retinianos en estas etapas iniciales, sin embargo, el Electroretinograma generalmente se encuentra anormal y una cuidadosa campimetría puede documentar las primeras alteraciones en el campo visual.^{6, 21}

5.2 ETAPAS INTERMEDIAS

A medida que el proceso degenerativo continúa, los principales cambios se observan a nivel del E.P.R. Algunos pacientes presentan pérdida focal o en parche del epitelio, mientras otros presentan cuadros más severos con atrofia difusa.

Un hallazgo clínico bastante frecuente corresponde a los procesos de *dispersión pigmentaria*, en los cuales el pigmento se adhiere a los vasos arteriulares más pequeños creando el patrón característico de pigmentación retiniana en “espícula de hueso”.

Un menor número de pacientes presentan acúmulos subretinianos de pigmento, y otros presentan una mezcla entre espículas de hueso y acúmulos pigmentarios.

Estos cambios pigmentarios generalmente inician su progresión desde la periferia media y se van extendiendo lentamente hacia el polo posterior y la ora serrata.⁶

Prácticamente todos los pacientes alcanzan en algún momento de esta etapa un estado en el cual no existe o solamente hay un mínimo depósito pigmentario. Algunos pacientes permanecen en esta fase más tiempo que otros, y pueden persistir varios años con todas las manifestaciones de la retinitis pigmentosa, a excepción de las alteraciones pigmentarias del fondo. Cuando la enfermedad se presenta de esta forma recibe el nombre de “retinitis pigmentosa sine pigmento” para diferenciarla como una presentación atípica de la patología.⁶

En estas etapas intermedias, empieza a evidenciarse el adelgazamiento vascular, especialmente de las arterias en las zonas afectadas por los cambios pigmentarios. *La retinitis pigmentosa con preservación del epitelio pigmentario para -arteriolar de la retina* es un tipo de retinitis poco frecuente, en la cual el epitelio pigmentario se mantiene intacto en las zonas de alteración pigmentaria y sin evidencia de la atrofia vascular propia de estas etapas.

En las etapas tempranas e intermedias, la papila del nervio óptico mantiene su color rosado normal, aunque puede presentar una discreta apariencia en vidrio esmerilado o un aspecto denominado como “cremoso”.

Los capilares del disco se encuentran frecuentemente dilatados o telangiectásicos, lo cual puede ser fácilmente documentado mediante la angiofluoresceinografía. La mayoría de los pacientes presentan relaciones copa-disco menores y mayor pérdida de capa de fibras que los pacientes normales.

A nivel vítreo, uno de los primeros hallazgos puede corresponder a la presencia de partículas pigmentadas en el espacio vítreo anterior acompañadas o no de sinéresis vítrea temprana. El examen biomicroscópico

puede revelar la presencia de cataratas subcapsulares posteriores en algunos de los pacientes afectados.

En esta etapa, la campimetría visual usualmente revela un anillo escotomatoso parcial o absoluto, que se puede acompañar de aumento de la mancha ciega, defectos pseudoaltitudinales, escotomas arqueados o constricción generalizada sin escotoma en anillo⁶.

5.3 ETAPAS TARDÍAS

A medida en que continúa la degeneración de la retina, muchos pacientes presentan áreas de moteado del epitelio pigmentario con un apariencia estructural lobular o reticular que asemejan los “flecks” observados en el fundus flavimaculatus. Este patrón de disposición del E.P.R. – Coriocapilares fue mejor explicado por los estudios de Hayreh en animales, reportando que cada arteriola coroidea central suple un segmento independiente de coriocapilaris que a su vez es drenado por vénulas de la periferia de este segmento. Estos segmentos son poligonales y forman un patrón de irrigación en el mosaico, seguido a su vez por los cambios migratorios de las células pigmentarias.⁶

En esta etapa los vasos retinianos generalmente presentan una constricción severa especialmente confinada al área del polo posterior. La cabeza del nervio óptico desarrolla una apariencia de palidez cerúlea más evidente en la oftalmoscopía directa que en la indirecta, y presentan un anillo blanquecino delgado que puede rodear la papila parcialmente o en sus 360°. Este anillo puede corresponder a una pérdida sutil del epitelio pigmentario y la coroides o a una atrofia peripapilar con acúmulo de un material granular blanquecino alrededor del disco que presenta ausencia de llenado en la fases tempranas de la angiografía con hiperfluorescencia en las etapas tardías.

La biomicroscopía generalmente revela progresión de la catarata subcapsular posterior con presencia de sinéresis vítrea. Los campos visuales muestran pequeños remanentes de visión central con islas de visión temporal, que corresponden en algunos casos a incluso menos de 10° centrales de visión.⁶

Los cambios vítreos descritos en la retinitis pigmentosa fueron reportados y clasificados en el estudio de 58 pacientes realizado por Pruet en el año 1975.

La degeneración vítrea fue clasificada en cuatro estadios:

1. Pequeñas partículas reflectivas similares al polvo, uniformemente distribuidas en el gel vítreo.
2. Las partículas vítreas descritas sumado a un desprendimiento vítreo posterior completo.
3. Los cambios anteriormente anotados junto con la formación de una matriz posterior de opacidades blancas densas y fibras interconectoras.
4. Los hallazgos previos, mas la presencia de un colapso de la matriz posterior y una reducción del volumen del gel residual.

5.4 EDEMA MACULAR EN RETINITIS PIGMENTOSA

La prevalencia del edema macular en los pacientes con retinitis pigmentosa es bastante controversial. En general, se estima que la frecuencia del edema macular de tipo cistoideo (E.M.C.) se encuentra cercana al 10%,^{8,27} aunque

existen reportes de estudios angiográficos donde estas cifras ascienden al 50% de los casos.²⁵

Es más frecuente encontrar un patrón de hiperfluorescencia *difusa* en el estudio angiográfico, que el patrón clásico demarcado por la fluorescencia de los quistes con el medio de contraste presente en el E.M.C³¹.

Análisis estadísticos realizados por Heckenlively y colaboradores revelaron una mayor frecuencia de E.M.C. en los casos de R.P. con patrón autosómico dominante y en las formas aisladas de degeneración bastón-cono.⁶

El diagnóstico clínico del E.M.C es complejo, ya que a pesar de la utilización de biomicroscopía con lentes de contacto, las alteraciones pigmentarias propias del fondo en esta patología y la marcada atrofia del neuroepitelio en etapas tardías suelen enmascarar el aspecto clásico del edema. De la misma forma, es de gran importancia descartar este tipo de complicación especialmente en pacientes con R.P. que refieren una disminución súbita de su agudeza visual central.

Desde años atrás se ha propuesto la utilización de la fotocoagulación láser focal o difusa para el tratamiento del E.M.C. Esta conducta resulta controversial, reconociendo el hecho de que la gran mayoría de pacientes que presentan edema macular se encuentran en fases avanzadas de la enfermedad con pérdidas severas del campo visual periférico. La aplicación del láser podría en algunos casos no ser beneficiosa, e incluso, podría afectar este pequeño remanente de visión central.⁶

Los inhibidores de la anhidraza carbónica (I.A.C.) del tipo de la acetazolamida y la metazolamida suministrados en forma sistémica han demostrado ser capaces de lograr una reducción del edema macular

cistoideo.²⁵⁻²⁹ Sin embargo, su utilización se ha visto limitada por los efectos secundarios inherentes como la pérdida de apetito, fatiga, sensaciones de “hormigueo” en las extremidades, y menos frecuentemente el desarrollo de cálculos renales y una forma severa de anemia.

La utilización de I.A.C. tópicos como la dorzolamida ha sido motivo de polémica en los últimos años. Es claro que los efectos secundarios indeseables han sido de una mínima relevancia clínica y por lo tanto superan marcadamente en tolerabilidad a los I.A.C sistémicos; pero en estudios comparativos evaluando agudeza visual y disminución clínica y angiográfica del edema, los resultados reportados son poco satisfactorios. Después de la aplicación de varios esquemas de dorzolamida versus placebo o acetazolamida se evidenció una mínima mejoría angiográfica del escape sin mejoría visual en los pacientes que utilizaron I.A.C. tópicos.²⁷ Es claro que hasta el momento la gran mayoría de estudios se limitan a pequeños reportes de series aisladas de casos que requieren estudios prospectivos más amplios que nos permitan sacar conclusiones al respecto.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

Todos los participantes en el estudio asistieron a evaluación oftalmológica en el departamento de retina y vítreo del Hospital General de las Fuerzas Armadas No1 del Ecuador durante un período de 12 meses entre febrero del 2004 y enero del 2005.

El diagnóstico de retinitis pigmentosa se realizó teniendo como base una historia de problemas de adaptación a la oscuridad acompañada por una restricción del campo visual y los hallazgos oftalmoscópicos propios de la enfermedad. Los pacientes presentaban alteraciones pigmentarias bilaterales difusas o focales que comprendían zonas de hipopigmentación en áreas atróficas y redistribución del pigmento en el clásico patrón de espículas de hueso, atenuación de las arteriolas retinianas y palidez del disco.

Aquellos pacientes que cumplían los criterios diagnósticos y que no presentaban patología ocular o sistémica adicional fueron invitados a participar en el estudio.

Ambos ojos de cada paciente podían ser elegidos para participar en el estudio y ser evaluados con angiografía, electroretinograma y tomografía de coherencia óptica (T.O.C. 3-4) después de la anamnesis y el examen clínico.

Los criterios de exclusión comprendían cualquier enfermedad retiniana o coroidea que de alguna forma pudiera afectar los resultados del espesor macular o algún tipo de opacidad en los medios que impidiera realizar adecuadamente una valoración clínica y/o adquisición de imágenes con el tomógrafo.

Las características demográficas incluían la edad, raza, sexo, región y/o país de procedencia; los parámetros clínicos evaluados fueron: mejor visión corregida utilizando la cartilla de Snellen, defecto refractivo, estado del cristalino, presión intraocular, y se recolectaron datos correspondientes a los antecedentes patológicos, familiares y farmacológicos que pudieran tener alguna relevancia para el estudio.

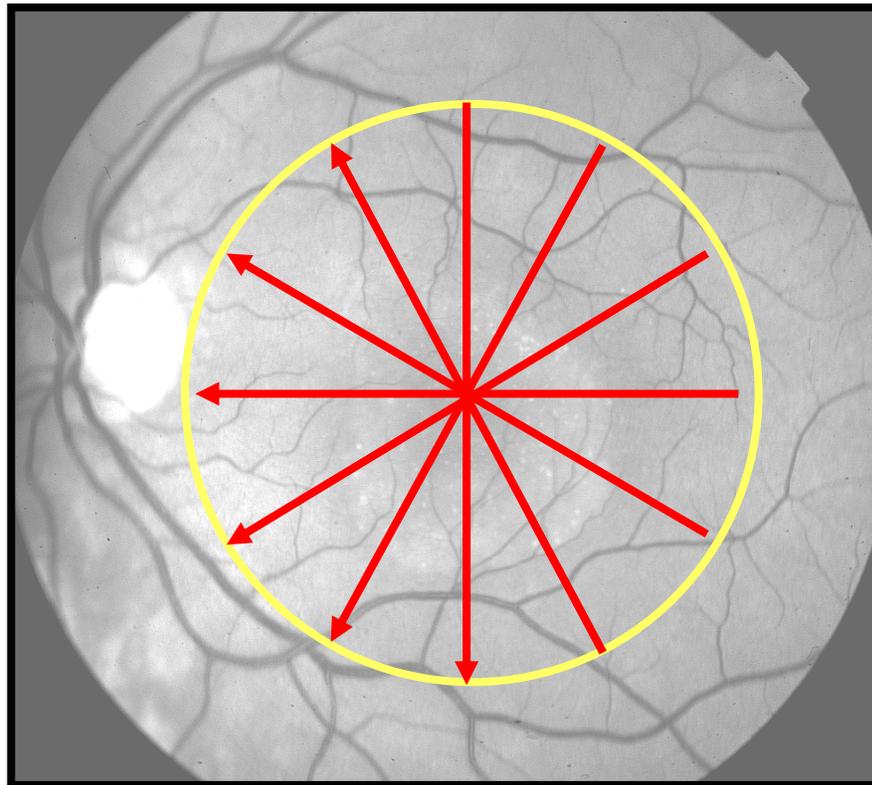
Después del examen oftalmológico y revisión de la historia clínica de cada paciente; se procedió a realizar la tomografía de coherencia óptica (T.O.C. 3 o 4; Zeiss-Humphrey Systems, Dublín) por parte de alguno de los especialistas del departamento con experiencia en la adquisición de tomogramas.

Para cada ojo, la T.O.C. realiza 6 barridos consecutivos (protocolo de adquisición: *Espesor retiniano* convencional) igualmente separados el uno del otro por un ángulo de 30° siguiendo un patrón radial centrado a nivel del punto de fijación de cada sujeto examinado, que en este caso era más difícil de definir, puesto que en algunos ojos la mala agudeza visual de muchos de los pacientes les impedía fijar su mirada en los puntos de referencia de la pantalla del tomógrafo, y en otros casos el nistagmus era de tal amplitud que impedía realizar los barridos en la zona deseada. En aquellos pacientes que no nos colaboraban adecuadamente, o que el nistagmus les impedía una adecuada fijación, proseguimos a realizar el protocolo de adquisición de *Espesor retiniano rápido* (ver figura 1).

Para el análisis de los datos utilizamos el protocolo de *Mapa retiniano* de la T.O.C. que nos presenta los resultados de dos formas diferentes. Una presentación numérica de los grosores retinianos utilizando las nueve áreas empleadas para la evaluación angiográfica en el Estudio del tratamiento temprano para la retinopatía diabética (E.T.D.R.S).³³ Este esquema nos

presenta el promedio individual del grosor retiniano utilizando una zona central de 500 μm de diámetro donde se intersectan los diferentes barridos y dos anillos, uno interno y otro externo que se subdividen en 4 subáreas cada uno (ver figura 2).

Figura 5. Patrón radial de barrido²²



Fuente: autor

La segunda presentación se realiza utilizando una escala falsa de colores asignada en forma arbitraria para expresar los diferentes espesores retinianos. Esta escala presenta con colores “cálidos” como amarillos y rojos las áreas de engrosamiento y/o elevación retiniana y con colores “fríos” que incluyen diferentes tonos de azul y negro, las zonas de adelgazamiento del neuroepitelio.

El segundo protocolo de procesamiento de imágenes utilizado fue el de *Normalización y alineación* que nos permite visualizar las características estructurales del neuroepitelio y parcialmente de la región más interna de la coroides.

En caso de requerir medidas adicionales utilizamos el compás proporcionado por el sistema en el protocolo de análisis de *Espesor retiniano* que nos permite conocer la distancia exacta entre dos puntos seleccionados.

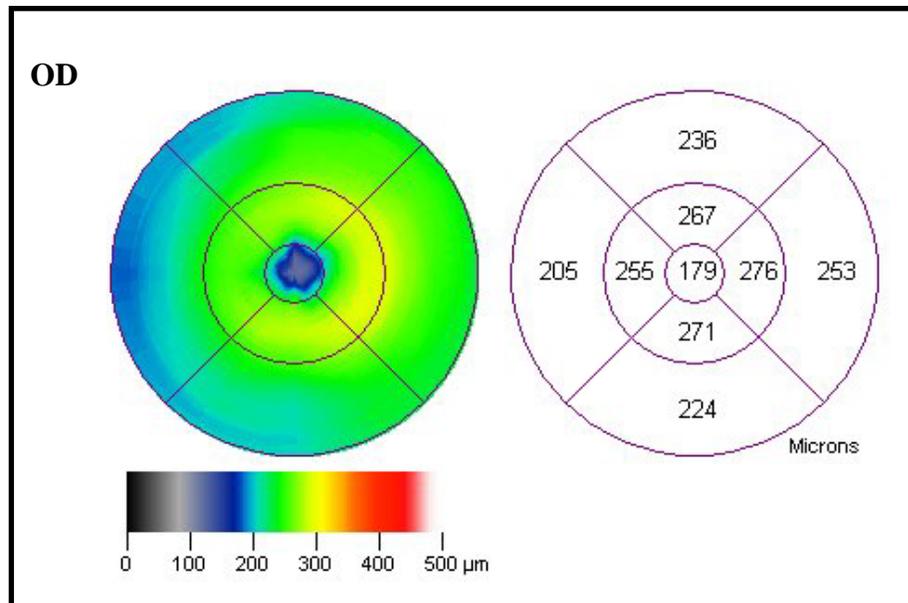
La utilización del compás fue muy útil en la medición de los quistes intraestromales encontrados en los pacientes con edema macular cistoideo. Una vez evaluada la calidad de los 6 barridos, procedimos a determinar cual era el quiste de mayor tamaño, y registramos su longitud horizontal y vertical medida en micras.

Durante la adquisición de imágenes el operador monitorizaba bajo visualización directa la fijación del paciente, y en caso de que fuera necesario, se repetía el barrido hasta que se lograra una fijación a nivel foveal o lo más cercano posible al sitio donde anatómicamente debería encontrarse la fovea no reconocida por los cambios pigmentarios severos del fondo y la mala fijación del paciente.

El protocolo de *Espesor retiniano* nos muestra la proporción de señal a ruido (SNR) en decibeles y el porcentaje de barridos A aceptados para evaluar la calidad técnica de cada barrido en concreto.

En nuestro protocolo solo utilizamos barridos que tuvieran una proporción SNR igual o inferior a 30 dB y un porcentaje alto de barridos A aceptados.

Figura 6. Esquemas de presentación de datos: escala falsa de colores y representación numérica²²



Fuente: autor

El estudio angiográfico se practicó en aquellos pacientes que habían sido diagnosticados con edema macular por medio del examen clínico o aquellos con evidencia de cavidades quísticas hiporefectivas en la T.O.C. las imágenes obtenidas en el estudio fueron evaluadas por alguno de los instructores del Departamento de retina para determinar si existía evidencia de edema macular ya fuera en patrón quístico o difuso, y/o evidencia de escape del medio de contraste.

7. RESULTADOS

7.1 ANÁLISIS UNIVARIADO

Se seleccionaron 35 pacientes que cumplían los criterios diagnósticos con un seguimiento promedio de 60.3 meses, una desviación estándar (DS) de: 50.2 meses, y valores que van desde 1 hasta 149 meses.

Del total de pacientes que participaron en el estudio (35), se seleccionaron al azar 13 ojos derechos y 22 ojos izquierdos para realizar el análisis estadístico.

La totalidad de los pacientes tenían nacionalidad ecuatoriana. El 17.1% de los pacientes era proveniente de la Sierra y el 82.9% de la Costa del Ecuador.

El promedio de edad para esta muestra es de 33.4 años con una desviación estándar (DS) de: 11.7 años, siendo 6 años la mínima edad y 49 la máxima. La mitad de los pacientes tienen menos de 35 años de edad. El 14.3% tienen menos de 20 años, el 48.6% entre 20 y 39 años y el 37.1% restante son de 40 y más años.

El 51.4% de los sujetos (18) es de sexo masculino y el 48.6% (17) de sexo femenino.

Además de la Retinitis Pigmentosa y el Edema Macular, se presentaron otros 27 diagnósticos de los cuales el más frecuente fue el Nistagmus presente en 9 pacientes (33.3%), seguido del estrabismo (11.7%) encontrado en 7 pacientes. (Ver cuadro 1).

Cuadro 1. Otros diagnósticos oculares presentes en los pacientes

DIAGNÓSTICOS OCULARES	n	%
Nistagmus	9	33.3
Estrabismo	7	25.9
MER	1	3.7
Nevus de Ota	1	3.7
Agujero Macular	1	3.7
Glaucoma	1	3.7
Otros	7	25.9
TOTAL	27	100.0

Fuente: autor

Se realizó una impresión diagnóstica de edema macular utilizando biomicroscopía y lente de contacto en el 25.7% de los pacientes (9); presencia de membrana epiretiniana en los dos ojos de un mismo paciente (3.7%) y agujero macular en 1 paciente(3.7%)

Cuando evaluamos el estado del cristalino en esta serie encontramos que el grupo más frecuente fue el de pacientes fáquicos sin catarata (71%), seguido por Catarata (16.13%), pseudofacos (9.7%) y en menor proporción áfacos (3.2%).

El promedio de la presión intraocular fue de 15.3 mmHg con DS: 0.8 mmHg, siendo 10 mmHg la presión mínima y 20 mmHg la máxima. La mitad de los pacientes presentó una presión entre 10 y 12 mmHg, y no se encontró una diferencia estadística al analizar en forma separada aquellos que recibían algún tipo de medicación.

Otros antecedentes patológicos encontrados en 5 pacientes fueron: Hipoacusia, Hipotensión, Gastritis, Diabetes Mellitus, Trombocitopenia y

Tiroiditis. Solo 2 de 32 pacientes presentaban Hipertensión Arterial (6.25%). 2 pacientes tenían antecedentes de haber sido intervenidos quirúrgicamente. Uno de ellos había sido llevado a extracción extracapsular bilateral y al otro se le practicó corrección de estrabismo.

El 40.64% de los 32 pacientes utiliza algún medicamento o lo utilizó en los 12 meses previos al examen . Entre los 22 medicamentos utilizados, la mayoría corresponde al Diamox (Acetazolamida, 250 mg) suministrada 2 veces al día (40.9%), seguido de Trusopt Bid (27.3%). (Ver cuadro 2)

Cuadro 2. Medicamentos utilizados por los pacientes

MEDICAMENTO	n	%
Diamox Bid	9	40.9
Diamox 1/2 Bid	1	4.5
Trusopt Bid	6	27.3
Travatan	1	4.5
Aldomet	1	4.5
Decadron 4 mg st	1	4.5
Flumex	1	4.5
Voltarem c/8h	1	4.5
Timolol	1	4.5
TOTAL	22	100.0

Fuente: autor

En el cuadro 3 se puede apreciar la distribución de la mejor agudeza visual con corrección lograda en los pacientes.

Cuadro 3. Agudeza visual con corrección

AGUDEZA VISUAL CORREGIDA	n	%
20/40	1	5.56
20/50	1	5.56
20/60	1	5.56
20/70	1	5.56
20/100	2	11.11
20/200	3	16.67
20/400	3	16.67
20/700	1	5.56
20/800	2	11.11
CD	1	5.56
MM	2	11.11
TOTAL	18	100.0

Fuente: autor

El cuadro 4 presenta los valores promedio encontrados en el análisis de mapa retiniano de la tomografía óptica de coherencia.

Encontramos un valor promedio central de 188.2 μm con una desviación estándar de 48.9 μm y un rango que fluctuaba entre 117 y 301 μm .

Teniendo en cuenta las sub-áreas de la T.O.C. encontramos que el mayor espesor pertenecía a la región nasal del anillo interno con un promedio de 225.6 μm .

Cuadro 4. Promedios del espesor de las diferentes áreas de la T.O.C

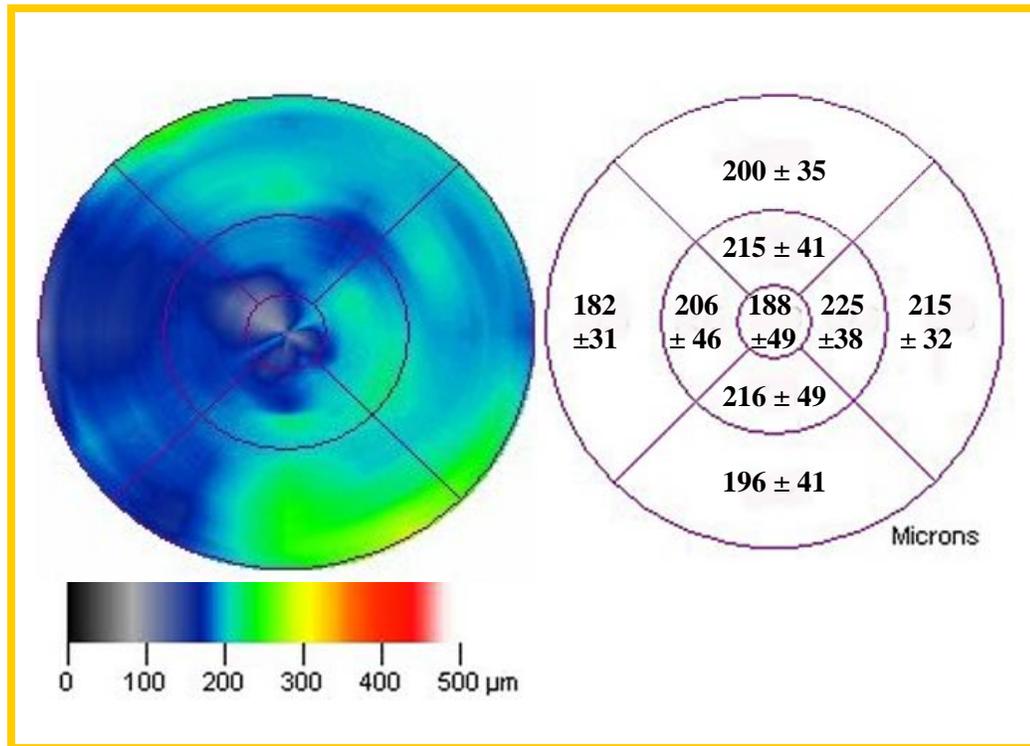
ZONA	PROMEDIO	D.S.	MINIMO	MÁXIMO
Central	188.2	48.9	117	301
Interno Superior	215.7	41.3	124	322
Interno Nasal	225.6	38.3	150	331
Interno Inferior	216.5	49.5	111	313
Interno Temporal	206.8	46.2	119	310
Externo Superior	200.9	35.4	126	284
Externo Nasal	215.0	32.8	152	282
Externo Inferior	196.1	41.9	120	316
Externo Temporal	182.6	31.0	106	250

Fuente: autor

El promedio del Espesor Foveal Mínimo fue de 173.6 micras, con D.S: 54.4 μm y valores que van desde 91 a 279 μm .

El Volumen Macular Total presentó un promedio de 5.683 mm^3 con D.S: 0.854 mm^3 , y un volumen mínimo de 3.644 mm^3 y máximo de 7.510 mm^3 .

Figura 7. Mapa retiniano con promedio de espesores de pacientes con RP

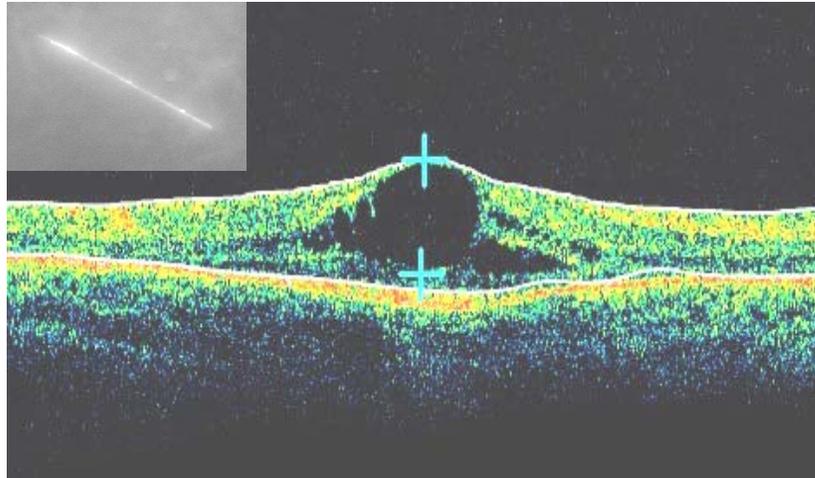


Fuente: autor

Valorando las características individuales del neuroepitelio y su relación con la interface vítreo-retiniana, se obtuvieron los siguientes resultados: Ausencia completa de contorno foveal en 26 ojos (37.14%) y de alteración en la estructura normal del contorno en 44 ojos (62.85%). La presencia de edema macular de aspecto quístico o difuso estuvo presente solo en 4 (12.5%) pacientes de los 32 en los que fue medido. El hallazgo tomográfico de membrana epiretiniana se realizó en el 25 % de los pacientes (8) y se evidenció la presencia de agujero macular en 1 paciente.

El promedio de la altura máxima vertical de los quistes medidos utilizando el compás de la T.O.C. fue de 223 μm con valores entre las 114 y las 478 μm (ver figura 8)

Figura 8. Medición de la altura máxima vertical de los quistes utilizando el compás de la T.O.C.



Fuente: autor

Los promedios del Espesor Central, Volumen Macular Total y Espesor Foveal Mínimo para cada uno de los ojos se presentan en el cuadro 5. No se encontraron diferencias significativas en los promedios del espesor según la lateralidad.

Cuadro 5. Promedios del espesor central, volumen macular total y espesor foveal mínimo para cada ojo

OJO	CARACTERÍSTICA	PROMEDIO	D.S.	MÍNIMO	MÁXIMO
DERECHO	Espesor Zona Central	187.7	65.9	117	471
	Volumen Macular Total	5.526.	0.850	3.644	7.808
	Espesor Foveal Mínimo	177.5	70.6	95	464
IZQUIERDO	Espesor Zona Central	186.7	41.5	122	301
	Volumen Macular Total	5.715	0.883	3.770	7.510
	Espesor Foveal Mínimo	174.3	48.3	91	279

Fuente: autor

7.2 ANÁLISIS BIVARIADO

El cuadro 6 presenta los datos correspondientes al promedio de los espesores central, foveal mínimo, y del volumen macular total de acuerdo a la región de procedencia de los pacientes.

El volumen macular total para los pacientes de la sierra ecuatoriana es de 5.995 y de la costa 5.618, lo cual no representa una diferencia estadística significativa.

Cuadro 6. Promedios del espesor central, volumen macular total y espesor foveal mínimo según la procedencia de los pacientes

PROCEDENCIA	CARACTERÍSTICA	PROMEDIO	D.S.	MÍNIMO	MÁXIMO
SIERRA	Espesor Zona Central	180.6	73.7	122	301
	Volumen Macular Total	5.995	0.945	4.880	7.445
	Espesor Foveal Mínimo	162.8	67.6	91	257
COSTA	Espesor Zona Central	189.8	44.2	117	288
	Volumen Macular Total	5.618	0.841	3.644	7.510
	Espesor Foveal Mínimo	175.9	52.7	95	279

Fuente: autor

De acuerdo a la edad de los pacientes, se escogieron grupos representativos y se analizaron por separado los espesores y volúmenes retinianos. Se encontró como era de esperar un adelgazamiento progresivo del neuroepitelio, que refleja el aumento del proceso atrófico en el curso de la enfermedad. El valor macular promedio en el grupo de menores de 20 años es de 6.183 mm³ comparado a 5.558 mm³ en el grupo de mayores de 40 años (cuadro 7). Tampoco se encontraron diferencias significativas al realizar la comparación de acuerdo al sexo de los pacientes (cuadro 8).

Cuadro 7. Promedios del espesor central, volumen macular total y espesor foveal mínimo según grupos de edad de los pacientes

GRUPO DE EDAD	CARACTERÍSTICA	PROMEDIO	D.S.	MÍNIMO	MÁXIMO
Menores de 20	Espesor Zona Central	218.8	63.3	142	288
	Volumen Macular Total	6.183	0.8055	5.537	7.510
	Espesor Foveal Mínimo	207.8	65.4	135	279
De 20 a 39	Espesor Zona Central	194.9	44.7	117	301
	Volumen Macular Total	5.598	0.943	3.644	7.445
	Espesor Foveal Mínimo	181.2	47.2	95	257
De 40 y más	Espesor Zona Central	168.7	41.7	120	261
	Volumen Macular Total	5.558	0.770	4.512	6.702
	Espesor Foveal Mínimo	151.8	51.4	91	262

Fuente: autor

Cuadro 8. Promedios del espesor central, volumen macular total y espesor foveal mínimo según el sexo de los pacientes

SEXO	CARACTERÍSTICA	PROMEDIO	D.S.	MÍNIMO	MÁXIMO
MASCULINO	Espesor Zona Central	191.9	51.9	117	288
	Volumen Macular Total	5.639	0.849	3.644	7.510
	Espesor Foveal Mínimo	180.1	56.4	95	279
FEMENINO	Espesor Zona Central	184.2	47.2	122	301
	Volumen Macular Total	5.739	0.888	4.420	7.445
	Espesor Foveal Mínimo	166.7	53.4	91	262

Fuente: autor

Cuando quisimos comparar si la característica de presentar membrana epiretiniana asociada influía en el espesor y volumen total de la retina encontramos los siguientes resultados: El promedio del Espesor de la Zona

Central en los pacientes con membrana epiretiniana fue 199.4 micras (IC(95%) 164.5 ; 234.3) comparado a 185.0 micras (IC(95%) 161.4 ; 207.7) en pacientes sin evidencia de M.E.R., lo cual no representa una diferencia estadísticamente significativa.

El promedio del Volumen Macular Total en los pacientes con Membrana Epiretiniana fue 5881.7 mm³ (IC(95%) 5323.6 ; 6439.9) y en los pacientes sin esta condición fue 5619.9 mm³ (IC(95%) 5210.5 ; 6029.3).

El promedio del Espesor de la Zona Central en los pacientes con Edema Macular según el diagnóstico clínico fue 187.4 micras (IC(95%) 133.7 ; 241.0) y en los pacientes sin esta condición fue 188.5 micras (IC(95%) 169.0 ; 208.4), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto al Volumen Macular Total, el promedio en los pacientes con Edema Macular según el diagnóstico clínico fue 5714.6 mm³ (IC(95%) 4682.5 ; 6746.7) levemente superior al promedio de los pacientes sin edema que tuvieron un promedio de 5671.1 mm³ (IC(95%) 5352.9 ; 5989.3)

Se realizaron 9 angiografías fluoresceínicas que evidenciaron la presencia de edema macular en 3 pacientes (patrón quístico en 2 pacientes y difuso en 1 paciente).

Teniendo en cuenta que el “gold estándar” para el diagnóstico de edema macular es la clínica, se determinó la validez diagnóstica de la T.O.C. Se encontró una sensibilidad para la prueba del 12.5% (IC(95%) 0.03% ; 52.7%), una especificidad del 87.5% (IC(95%) 67.6% ; 97.3%), un valor predictivo positivo del 25% (IC(95%) 0.06% ; 80.6%) y un valor predictivo negativo del 75% (IC(95%) 55.1% ; 89.3%). (Ver cuadro 9).

Cuadro 9. Validez de la TOC para el diagnóstico de edema macular en pacientes con retinitis pigmentosa

EDEMA MACULAR CLINICO	EDEMA MACULAR TOC		Total
	Ausente	Presente	
Ausente	21	3	24
Presente	7	1	8
Total	28	4	32

Fuente: autor

8. ANÁLISIS

Hasta hace pocos años los únicos métodos disponibles para determinar y monitorizar el espesor macular eran la biomicroscopía con lámpara de hendidura y la fotografía estereoscópica. Estos métodos al ser cualitativos presentan algunas desventajas, pues dependen del entrenamiento y experiencia del observador, y por otra parte tienen poca sensibilidad para determinar pequeños cambios en el espesor retiniano.

En la actualidad el examen biomicroscópico con lente de contacto y en menor grado la fotografía estereoscópica bajo dilatación pupilar constituyen los pilares básicos para el diagnóstico de la enfermedad macular, sin embargo cuentan con los inconvenientes propios de estos procedimientos, como la necesidad de contar con un equipo que permita la adquisición de las imágenes y personal capacitado para su posterior interpretación.

Hace poco tiempo una publicación de Strom et al³⁴ reportó una buena correlación entre las fotografías a color del fondo ocular y la T.O.C para demostrar la presencia de edema macular. Brown et al.³⁵ evidenció una concordancia del 69% entre la valoración clínica con biomicroscopía utilizando lente de contacto y la medición del espesor macular con la T.O.C. para determinar la presencia de engrosamiento macular. Sin embargo esta correlación disminuía a 23% cuando el engrosamiento foveal se encontraba entre 200 y 300 μm evidenciando la dificultad que existe para determinar edemas maculares clínicamente cuando el aumento que se presenta es leve.

La determinación clínica del edema en pacientes con este tipo de degeneraciones retinianas se torna incluso más complicada, si se tiene en

cuenta que el grosor del neuroepitelio se encuentra marcadamente disminuido secundario al proceso atrófico y que las alteraciones pigmentarias propias de este tipo de patologías pueden llegar a enmascarar edemas leves.

A diferencia de otras publicaciones, este estudio reporta un mayor número de pacientes diagnosticados con edema macular por medio del examen biomicroscópico en relación a los diagnósticos angiográficos y tomográficos. Estos resultados deben ser analizados detalladamente, si tenemos en cuenta varios factores: el primero es que no conocemos la sensibilidad y especificidad que tienen el diagnóstico clínico y la angiografía para determinar la presencia de edema macular en pacientes con retinitis pigmentosa. Lo segundo es que las alteraciones oculares asociadas a esta patología como la presencia de nistagmus, opacidades en los medios y cambios pigmentarios en el fondo, dificultan la valoración detallada de las características coroideas y retinianas.

En años anteriores, Fishman y colaboradores³² trataron de comparar el examen oftalmoscópico directo e indirecto con los resultados angiográficos, encontrando una buena correlación, sin embargo, el tamaño de muestra era escaso y los resultados obtenidos no eran estadísticamente significativos. En este estudio se utilizó biomicroscopía con lente de contacto buscando mejorar la capacidad diagnóstica del procedimiento como ha sido reportado en otras publicaciones.³⁵

El estudio de Strom y colaboradores³⁵ demostró los beneficios diagnósticos de la utilización del lente de contacto y lo comparó con el diagnóstico tomográfico; sin embargo, aunque estos datos pueden ser útiles debemos tener en cuenta que la mayoría de estudios de espesor y volumen macular se

han realizado en pacientes con edema secundario a retinopatía diabética y no en patologías degenerativas como el caso de la retinitis pigmentosa.

Desde años atrás, los estudios de Hirakawa y colaboradores³⁶, y de Apushkin y colaboradores³⁷ comprobaron que la tomografía podía detectar el edema macular cistoideo en ojos cuya angiografía mostraba mínimo escape o incluso *ausencia* de escape de fluoresceína en tiempos tardíos, resaltando nuevamente la limitación de la angiografía en más del 50 % de los casos para el diagnóstico del edema macular. Nuestro estudio tuvo la limitante de realizar el estudio angiográfico solo en los pacientes con diagnóstico clínico y/o tomográfico de edema macular y no a todos los pacientes con RP incluidos en el estudio, razón por la cual no reportamos resultados comparando la angiografía en forma individual con los otros métodos. Lo que si debemos tener en cuenta es que los pacientes con patrón angiográfico de edema macular (3) habían sido diagnosticados previamente mediante el examen clínico, a diferencia de 2 pacientes diagnosticados por la T.O.C que no mostraron evidencia de edema en la angiografía.

Estos hallazgos refuerzan el concepto de que algunos pacientes con retinitis pigmentosa pueden presentar disminución de su agudeza visual sin evidencia clínica ni angiográfica de edema, pero con la presencia de espacios quísticos utilizando la tomografía. Es difícil determinar cual sea el verdadero motivo de este comportamiento, aunque posiblemente el estado funcional del epitelio pigmentario remanente juegue un papel importante en este proceso. Probablemente se presenten dos mecanismos diferentes para explicar estos hallazgos: el primero ocurriría en aquellos casos en los cuales observamos escape del medio de contraste en la angiografía sin evidencia tomográfica del líquido, proceso en el cual el EPR aún competente es capaz de ayudar a reabsorber el medio de contraste sin permitir el proceso de depósito crónico que ocurre en la formación de espacios quísticos.

El caso contrario ocurre en aquellos pacientes con presencia de patrón quístico en la T.O.C. pero sin evidencia de escape en la angiografía. Un fenómeno que podría explicar este proceso es la capacidad de la angiografía para determinar el estado de la barrera hematoretiniana en el momento en que se realiza el examen, pero con limitaciones para detectar cambios crónicos, como la presencia de quistes, razón por la cual en un gran número de pacientes no se detecta el escape a pesar de la existencia del edema.

La prevalencia de edema macular en pacientes con RP en nuestro estudio varía de 22.85 % para el diagnóstico clínico y disminuye a 11.42% si se toma exclusivamente el diagnóstico tomográfico. Un aspecto importante de analizar es que tomográficamente es más fácil determinar en estos pacientes el edema cistoideo por la conformación típica de los quistes, que el edema difuso posiblemente enmascarado por las bandas y zonas hiperreflectivas de los acumulos pigmentarios.

En esta patología tampoco contamos con valores normales de espesor y volumen contra los cuales pudiéramos comparar nuestros datos; esto es especialmente importante en estos procesos degenerativos donde tanto la edad como el tiempo de evolución van a alterar considerablemente los resultados.

No evidenciamos diferencias estadísticamente significativas en los espesores y volúmenes de los pacientes que presentaban edema macular y/o M.E.R. con aquellos en los que no se presentaban estas condiciones. La razón más probable es que en una patología de poca prevalencia como es el edema macular este tamaño de muestra sea insuficiente para evidenciar pequeñas diferencias. Esperamos para próximos estudios contar con tamaños de muestra mayores y con el respaldo del diagnóstico y clasificación genética

que para el momento de la presentación de esta tesis aún no se encontraba disponible.

Para finalizar, el presente estudio ha demostrado que la tomografía óptica de coherencia es un instrumento que debe ser tenido en cuenta como examen suplementario para diagnosticar el edema macular en pacientes con retinitis pigmentosa, especialmente en pacientes que refieren alteraciones visuales que no puedan ser explicadas mediante el examen clínico o angiográfico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OVELGUN. Nyctalopia haerediotria. Acta Physico Med (Nuremburg) 7 : 76-77 obs 28, 1744.
2. SCHON, M. Handbuch der pathologischen anatomie des menschlichen Auges, p 202. Hamburg. 1828
3. VON AMMON, FA. Klinische Darstellungen der Krankheiten und Bildungsfehler des menschlichen Auges, vol1. Berlin, G Reimer, 1838
4. DONDERS, FC. Beitrage zur pathologischen Anatomie des Auges. Graefes Arch clin Exp ophthalmol 1(II):106-118, 1855; 3(i):139-165, 1857.
5. DONDERS, FC. Torpeur de la retine congenital e hereditary Ann Ocul (Paris) 34:270-273, 1855.
6. HECKENLIVELY, John R. Retinitis Pigmentosa. Filadelfia: J.B. Lippincott company. 1988. 269 p.
7. BERSON, Eliot L. Retinitis pigmentosa and allied retinal diseases in Tasman, William MD; Jaeger, Edward A. Duane's clinical ophthalmology on CD-ROM. Edición 2005. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins publishers, Inc. . 2005
8. TAMAYO, F. Martalucia; BERNAL VILLEGAS, Jaime. Alteraciones visuales y auditivas de origen genético: Aspectos oftalmológicos, audiológicos y genéticos. Bogotá: CEJA, 1998. p.231-265.

9. PAGON, R.A. Retinitis Pigmentosa – Mayor review. *Surv Ophthalmol* 1988. 33(3): 137-177.
10. HECKENLIVELY, J.R. Friederich Retinitis Pigmentosa in the Navajo, *metab. Pediatr.Ophthalmol* 5 201-206.
11. ULRICH, Kellner; *Hereditary Retinal Dystrophies on CD*. Stuttgart: ENKE, Georg Thieme Verlag. 2000
12. HEE, MR. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995;113:325–332.
13. SHAHIDI M. Foveal thickening in retinitis pigmentosa patients with cystoid macular edema. *Retina* 1994;14:243–247.
14. PULIAFITO CA. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995;102:217–229.
15. SCHUMAN, J.S.; PULIAFITO, C.A. *Optical coherence tomography of ocular diseases (segunda edición)*. Slack incorporated, 2004. 711 p.
16. GRANIT, R. The components of the retinal action potential and their relation to the discharge in the optic nerve. *J Physiol* 77:207, 1933
17. Carl Zeiss meditec inc. *Stratus OCT manual del usuario. Modelo 3000 en disco compacto*. Dublín, CA 94568: 2003.
18. KARPE G. The basis of clinical electroretinography. *Acta Ophthalmol* 1945;24(Suppl):84

19. BERSON, EL, Temporal aspects of the electroretinogram. Arch Ophthalmol 1969;81:207
20. BERSON, EL. Retinitis pigmentosa and allied diseases: Electrophysiologic findings. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1976;81:659
21. KANSKI, J.J. Clinical ophthalmology. Systematic approach (fourth edition). New Delhi: Butterworth-Heinemann, 2000. p.437-461.
22. Web-version of the book: Jaakko Malmivuo & Robert Plonsey: Bioelectromagnetism - Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields, Oxford University Press, New York, 1995.
<http://butler.cc.tut.fi/~malmivuo/bem/bembook/>
23. HECHT, S.The dark adaptation of retinal fields of different size and location. J Gen Physiol 19:321, 1935.)
24. American Academic Of ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. San Francisco: LEO. Section 12 Retina and Vitreous 1998 – 1999. 281p.
25. FETKENHOUR CL. Cystoid macular edema in retinitis pigmentosa. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 83: 515-521, 1977.
26. FISHMAN, GA. Acetazolamide for treatment of chronic macular edema in retinitis pigmentosa. Arch Ophthalmol 1989;107:1445–1452.

27. GROVER S. Efficacy of dorzolamide hydrochloride in the management of chronic cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Retina* 1997;17:222–231.
28. FISHMAN GA. Effect of methazolamide on chronic macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 1994;101:687– 693.
29. CHEN, JC. Long term effect acetazolamide in a patient with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:1914-1918.
30. FFYTCHÉ, TJ. Cystoid maculopathy in retinitis pigmentosa. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1972;92:265–283.
31. FISHMAN, GA. Macular lesions associated with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1977;95:798–803.
32. FISHMAN, GA. Foveal lesions seen in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1977;95:1993–1996.
33. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991;98:766–85.
34. STROM, C.; Sander B.; Larsen N.; Larsen M.; Lund-Andersen H. Diabetic macular edema assessed with optical coherence tomography and stereo fundus photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:241-245.

35. JUSTIN C.; BROWN, MD. Detection of Diabetic Foveal Edema Contact Lens Biomicroscopy Compared With Optical Coherence Tomography. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:330-335
36. HIRAKAWA H. Optical coherence tomography of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Am J ophthalmol* 1999; 128: 185-191.
37. APUSHKIN, Marsha. Monitoring cystoid macular edema by optical coherence tomography in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 2004;111: 1899-1904.

BIBLIOGRAFÍA

APUSHKIN, Marsha. Monitoring cystoid macular edema by optical coherence tomography in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 2004;111: 1899-1904.

American Academic Of ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. San Francisco: LEO. Section 12 Retina and Vitreous 1998 – 1999. 281p.

BERSON, Eliot L. Retinitis pigmentosa and allied retinal diseases in Tasman, William MD; Jaeger, Edward A. Duane's clinical ophthalmology on CD-ROM. Edición 2005. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins publishers, Inc. 2005

BERSON, EL, Temporal aspects of the electroretinogram. *Arch Ophthalmol* 1969;81: 207

BERSON, EL. Retinitis pigmentosa and allied diseases: Electrophysiologic findings. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1976;81: 659

Carl Zeiss meditec inc. Stratus OCT manual del usuario. Modelo 3000 en disco compacto. Dublín, CA 94568: 2003.

CHEN, JC. Long term effect acetazolamide in a patient with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:1914-1918.

DONDERS, FC. Beitrage zur pathologischen Anatomie des Auges. *Graefes Arch clin Exp ophthalmol* 1(II):106-118, 1855; 3(i):139-165, 1857.

DONDERS, FC. Torpeur de la retine congenital e hereditary Ann Ocul (Paris) 34:270-273, 1855.

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Ophthalmology 1991;98:766–85.

FETKENHOUR CL. Cystoid macular edema in retinitis pigmentosa. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 83: 515-521, 1977.

FFYTCHÉ, TJ. Cystoid maculopathy in retinitis pigmentosa. Trans Ophthalmol Soc U K 1972;92:265–283.

FISHMAN, GA. Acetazolamide for treatment of chronic macular edema in retinitis pigmentosa. Arch Ophthalmol 1989;107:1445–1452.

FISHMAN GA. Effect of methazolamide on chronic macular edema in patients with retinitis pigmentosa. Ophthalmology 1994;101:687– 693.

FISHMAN, GA. Macular lesions associated with retinitis pigmentosa. Arch Ophthalmol 1977;95:798–803.

FISHMAN, GA. Foveal lesions seen in retinitis pigmentosa. Arch Ophthalmol 1977;95:1993–1996.

GRANIT, R. The components of the retinal action potential and their relation to the discharge in the optic nerve. J Physiol 77:207, 1933

GROVER S. Efficacy of dorzolamide hydrochloride in the management of chronic cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Retina* 1997;17:222–231.

HECHT, S. The dark adaptation of retinal fields of different size and location. *J Gen Physiol* 19:321, 1935.)

HECKENLIVELY, J.R. Friederich Retinitis Pigmentosa in the Navajo, *metab. Pediatr.Ophthalmol* 5 201-206.

HECKENLIVELY, John R. *Retinitis Pigmentosa*. Philadelphia: J.B. Lippincott company. 1988. 269 p.

HEE, MR. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995;113:325–332.

HIRAKAWA H. Optical coherence tomography of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Am J ophthalmol* 1999; 128: 185-191.

JUSTIN C.; BROWN, MD. Detection of Diabetic Foveal Edema Contact Lens Biomicroscopy Compared With Optical Coherence Tomograph. *y Arch Ophthalmol*. 2004;122:330-335

KANSKI, J.J. *Clinical ophthalmology. Systematic approach* (fourth edition). New Delhi: Butterworth-Heinemann, 2000. p.437-461.

KARPE G. The basis of clinical electroretinography. *Acta Ophthalmol* 1945;24(Suppl):84

OVELGUN. Nyctalopia haerediotria. Acta Physico Med (Nuremburg) 7 : 76-77 obs 28, 1744.

PAGON, R.A. Retinitis Pigmentosa – Mayor review. Surv Ophthalmol 1988. 33(3): 137-177.

PULIAFITO CA. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. Ophthalmology 1995;102:217–229.

SCHON, M. Handbuch der pathologischen anatomie des menschlichen Auges, p 202. Hamburg. 1828

SHAHIDI M. Foveal thickening in retinitis pigmentosa patients with cystoid macular edema. Retina 1994;14:243–247.

SCHUMAN, J.S.; PULIAFITO, C.A. Optical coherence tomography of ocular diseases (segunda edición). Slack incorporated, 2004. 711 p.

STROM, C.; Sander B.; Larsen N.; Larsen M.; Lund-Andersen H. Diabetic macular edema assessed with optical coherence tomography and stereo fundus photography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43:241-245.

TAMAYO, F. Martalucia; BERNAL VILLEGAS, Jaime. Alteraciones visuales y auditivas de origen genético: Aspectos oftalmológicos, audiológicos y genéticos. Bogotá: CEJA, 1998. p.231-265.

ULRICH, Kellner; Hereditary Retinal Dystrophies on CD. Stuttgart: ENKE, Georg Thieme Verlag. 2000

VON AMMON, FA. Klinische Darstellungen der Krankheiten und Bildungsfehler des menschlichen Auges, vol1. Berlin, G Reimer, 1838

Web-version of the book: Jaakko Malmivuo & Robert Plonsey: Bioelectromagnetism - Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields, Oxford University Press, New York, 1995.
<http://butler.cc.tut.fi/~malmivuo/bem/bembook/>

