

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11234

FACULTAD DE MEDICINA

43

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

SERVICIO DE OFTALMOLOGIA

TESIS DE INVESTIGACION:

EVALUACION DEL POTENCIAL TERAPEUTICO DE LA FORMULA
TAURINA-VITAMINA E-DILTIAZEM EN PACIENTES CON RETINO-
SIS PIGMENTARIA.

AUTOR:

DR. VICTOR MANUEL NOLASCO GARCIA.

ASESOR:

290248

DR. LUIS PORFIRIO OROZCO GOMEZ.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

43



Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"



[Signature]

DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
Subdirector de Enseñanza e Investigación.



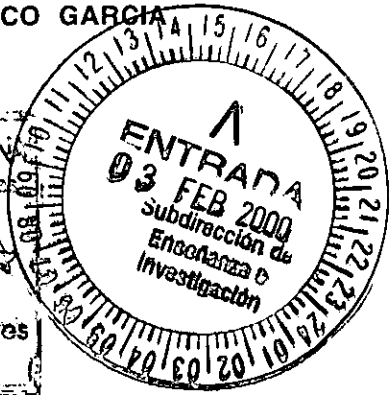
[Signature]

DR. SERGIO MARTINEZ OROPEZA
Profesor titular del curso de oftalmología.

[Signature]

DR. VICTOR MANUEL NOLASCO GARCIA
Autor de tesis.

ESCUELA DE MEDICINA
Sec. de Servs. Escolares
MAR 12 2000
Servicios Escolares
Escuela de Posgrado



INDICE:

INTRODUCCION.....PAGINA 1,2,3,4,5 Y 6.

OBJETIVO.....PAGINA 6.

MATERIAL Y METODOS.....PAGINA 7.

RESULTADOS.....PAGINA 8.

ANALISIS ESTADISTICO.....PAGINA 8.

DISCUSION.....PAGINA 9 Y 10.

BIBLIOGRAFIA.....PAGINA 11 Y 12.

TABLA 1.....PAGINA 13.

TABLA 11.....PAGINA 14.

FIGURA 1.....PAGINA 15.

FIGURA 2.....PAGINA 16.

FIGURA 3.....PAGINA 17.

FIGURA 4.....PAGINA 18.

INTRODUCCION.

La retinosis pigmentaria está incluida en una familia de enfermedades degenerativas de la retina que muestra un patrón de expresión clínica común y que tiene su origen en alteraciones genéticas localizadas en distintos cromosomas, éste es un padecimiento progresivo. (1)

La sintomatología de la retinosis pigmentaria aparece entre la niñez y la adolescencia e incluye problemas de adaptación a la obscuridad, ceguera nocturna y dificultad en la percepción periférica del campo visual, al presente no existe ninguna alternativa terapéutica ni preventiva para combatir ésta enfermedad. Los distintos tratamientos, desde los bioquímicos y farmacológicos hasta los quirúrgicos han resultado infructuosos. (9,10)

La retinosis pigmentaria tiene una incidencia en la población de 1 de 4,000 habitantes, desde el punto de vista clínico en el fondo de ojo existe una triada característica (triada de Hutchinson) caracterizada por pigmentación en espículas óseas, atenuación arteriolar y palidez de papila. Histológicamente se caracteriza por pérdida de fotorreceptores con sustitución de los mismos por tejido glial, atrofia del epitelio pigmentado de la retina y pérdida de coriocapilar. (4,5)

El tipo de herencia más frecuente de la retinosis pigmentaria es la autosómica recesiva, la cual se caracteriza por pérdida rápida de campos visuales y formación de cataratas, el segundo tipo de herencia es la autosómica dominante, ésta tiene un curso más benigno que la anterior con pérdida de campo visual mas lento y a edades mas avanzadas, existe un tercer tipo de herencia de pronóstico variable siendo ésta recesiva ligada al sexo. (6)

Existen presentaciones atípicas de la retinosis pigmentaria clínicamente como la retinosis pigmentaria en sector en donde las espículas óseas se localizan solo en cuadrantes nasales inferiores, por lo tanto la sintomatología clínica es mínima y el pronóstico benigno. (1,4)

La retinosis pigmentaria inversa o central es otra variante clínica, el daño se inicia en el polo posterior con baja de agudeza visual importante por lesión macular. (1,4)

Otra variedad es la retinosis pigmentaria pericentral en donde el área afectada inicia alrededor del nervio óptico y se extiende a través de las arcadas temporales alrededor de la mácula, ésta forma de retinosis tiene buen pronóstico, se hereda en forma autosómica recesiva, se asocia a hipermetropía baja y el electroretinograma permanece registrable. (4)

La retinosis pigmentaria unilateral tiene las mismas características de la retinosis pigmentaria clásica solo que afecta únicamente a un ojo. (1,4)

Otra variedad la retinosis pigmentaria sin pigmento se caracteriza por que la sintomatología y los resultados de las pruebas de electrofisiología son idénticas a las que se encuentran en la retinosis pigmentaria clásica pero no presentan en la retina hiperpigmentación en espículas óseas. (1,4)

La última variedad la representa la retinosis pigmentaria paravenosa, ésta se hereda en forma autosómica recesiva es de inicio temprano, mal pronóstico y se caracteriza por áreas de no afectación del epitelio pigmentado siguiendo el trayecto de las arteriolas, afectando sólo el trayecto de venas. (1,4)

Existen síndromes asociados a retinosis pigmentaria, estos son: el síndrome de Usher que cursa con sordera de tipo neurosensorial, el síndrome de Refsum que cursa con neuropatía periférica, ataxia cerebelar y acumulación de ácido fitánico, el síndrome de Cockayne que cursa con enanismo, el síndrome de Kearns Sayre Daroff que cursa con oftalmopléjia externa progresiva y bloqueo cardíaco y por último el síndrome De Laurence-Moon-Biedl que cursa con retraso mental, polidactilia, obesidad e hipogonadismo. (1)

Los estudios útiles en el diagnóstico de retinosis pigmentaria son: el estudio de fluoroangiografía en donde observamos hiperfluorescencia por fenómeno en ventana por atrofia del epitelio pigmentado, observamos el efecto pantalla creado por las espículas óseas, pudiendo haber atrofia coroidea y en estadios avanzados edema macular quístico. (3).

El electroretinograma es el estudio fundamental para confirmar el diagnóstico de retinosis pigmentaria ya que puede ser anormal antes de que el paciente presente sintomatología. El electroretinograma hace tres mediciones que son la respuesta escotópica dada por los bastones, la respuesta fotópica dada por los conos y la respuesta mesópica dada por ambos, en la retinosis pigmentaria tiende a afectarse primariamente la respuesta escotópica de bastones y posteriormente la fotópica de conos, con el tiempo el electroretinograma se hará no registrable aún con buena agudeza visual, lo que ayuda a confirmar el diagnóstico. (14)

El estudio de campos visuales es otro elemento para el diagnóstico y evolución del padecimiento, en un inicio se afecta el campo periférico entre los 30 y 40 grados, con disminución concéntrica progresiva hasta afectar todo el campo central, quedando algunas lagunas de visión en periféria. (2, 8)

Desde el punto de vista fisiológico Los fotorreceptores de la retina tiene la función de convertir el estímulo luminoso en lenguaje iónico y eléctrico para que éste estímulo sea reconocido por las neuronas, una región de los fotorreceptores llamada segmento externo esta constituido por discos membranosos en donde se encuentra un pigmento fotosensible llamado rodopsina, ésta característica sin embargo hace vulnerable a las membranas de los discos del segmento externo a procesos de oxidación lipídica y daño a la membrana, a esto se suma el que en el curso de la actividad fisiológica de los fotorreceptores se lesionan por deficiencias nutricionales y padecimientos degenerativos como la retinosis pigmentarias. Estudios acerca de la retinosis pigmentaria han concluido que el daño se circunscribe a los fotorreceptores. Existen evidencias de que el daño es a nivel del segmento externo. (7,11,12)

La taurina y la vitamina E se encuentran fisiológicamente en concentraciones muy elevadas en los fotorreceptores la disminución en sus niveles normales conduce a la destrucción de los fotorreceptores y la pérdida de la capacidad visual éste efecto se ha observado en el gato, en la rata y en primates incluyendo al hombre. (12)

La propuesta del uso de la taurina , la vitamina E y el diltiacem como posible tratamiento para la retinosis pigmentaria se fundamenta en estudios que demostraron concentraciones elevadas de taurina en la retina, su liberación de los fotorreceptores en respuesta a estimulación luminosa, su movilización en relación con incrementos en los flujos iónicos, y la existencia de sistemas de captación específicos y de alta afinidad por la taurina en la retina de distintas especies. (12)

En todas las condiciones en las que se han observado efectos protectores de la taurina, la alteración de la estructura celular se caracteriza por un aumento muy marcado en el volumen celular, éste aumento en el volumen es dependiente de la presencia de sodio y cloro en el medio de incubación lo cual sugiere que el daño celular se debe a una alteración en los fluidos iónicos acompañada de una entrada de agua para mantener el balance osmótico. (12)

El diltiacem es un bloqueador de los canales de calcio en tejido nervioso y muscular, tiene en los fotorreceptores un efecto inhibitor sobre la corriente de sodio que constituye la señal en respuesta a la luz en el segmento externo. (11,12)

Algunas condiciones patológicas de la retina como la retinosis pigmentaria se encuentran asociadas a edema celular , por lo que la posibilidad de que algunos de los compuestos estudiados contribuyan a control de dicho fenómeno resulta de particular interés desde el punto de vista clínico. (11,12)

El diltiacem al reducir la corriente de sodio en los fotorreceptores podría evitar la sobrecarga iónica y de agua que ocurre en las células alteradas. Los tres compuestos, en tanto que actúan a través de mecanismos distintos, tienen efectos aditivos, como ha sido demostrado experimentalmente. (11,12)

OBJETIVO:

El objetivo de nuestro trabajo es desarrollar un tratamiento que controle y detenga el avance del proceso degenerativo que ocurre en la retinosis pigmentaria.

El diltiacem es un bloqueador de los canales de calcio en tejido nervioso y muscular, tiene en los fotorreceptores un efecto inhibitor sobre la corriente de sodio que constituye la señal en respuesta a la luz en el segmento externo. (11,12)

Algunas condiciones patológicas de la retina como la retinosis pigmentaria se encuentran asociadas a edema celular , por lo que la posibilidad de que algunos de los compuestos estudiados contribuyan a control de dicho fenómeno resulta de particular interés desde el punto de vista clínico. (11,12)

El diltiacem al reducir la corriente de sodio en los fotorreceptores podría evitar la sobrecarga iónica y de agua que ocurre en las células alteradas. Los tres compuestos, en tanto que actúan a través de mecanismos distintos, tienen efectos aditivos, como ha sido demostrado experimentalmente. (11,12)

OBJETIVO:

El objetivo de nuestro trabajo es desarrollar un tratamiento que controle y detenga el avance del proceso degenerativo que ocurre en la retinosis pigmentaria.

MATERIAL Y METODOS:

Se incluyeron 15 pacientes en el estudio con diagnóstico de retinosis pigmentaria, 11 de ellos con retinosis pigmentaria típica, 2 asociada a síndrome de Usher, uno con retinosis pigmentaria paravenosa, otro con retinosis pigmentaria paracentral. Los pacientes fueron reclutados de la consulta externa de nuestro hospital y algunos referidos por otros hospitales incluyendo pacientes no derechohabientes. El estudio se realizó en el periodo del 1 de julio de 1997 al 31 de julio de 1999. A todos los pacientes se les practicó estudio de angiografía con fluoresceína al inicio del estudio, se realizó en todos los casos, estudio de campos visuales al inicio del protocolo y posteriormente cada 4 meses durante dos años, de igual manera se valoró agudeza visual y revisión de segmento anterior con lámpara de hendidura y segmento posterior con oftalmoscopio indirecto durante el mismo periodo. Se excluyeron paciente que padecían alguna enfermedad sistémica, aquellos que habían sido sometidos a cirugía ocular o tenían algún padecimiento oftalmológico. Las edades de los pacientes fluctuaban entre los 30 y 50 años, se incluyó un paciente de 16 años. De los 15 pacientes 10 eran mujeres y 5 hombres los medicamentos administrados fueron taurina a dosis de 400mg diarios tomados por la mañana, 600mg de vitamina E (tocoferol) y 30 mg de diltiacem por la noche, a dosis diarias. El equipo utilizado para el estudio fluoroangiografico fue un imagenet computarizado, se utilizaron 3cc de fluoresceína sódica al 20% vía intravenosa. El estudio de campos visuales fue realizado con equipo computarizado tipo Humphrey, la prueba realizada fue la 30-2 con umbral completo, la toma de agudeza visual se realizó siempre en el mismo consultorio por el mismo médico utilizando los optotipos de Snellen.

RESULTADOS:

La agudeza visual no mostró cambios en 5 pacientes (33%), 8 mejoraron su agudeza visual dos líneas (53%), 2 pacientes perdieron una línea durante el estudio (15%) tabla I.

De los 15 pacientes estudiados, 8 mostraron mejoría importante de los campos visuales de 2 a 5 grados(53%) , 2 mostraron empeoramiento de los campos visuales de 5 grados(15%), 5 no mostraron cambios en el campo visual (33%) tabla II, fig 1 y 2.

El segmento anterior y segmento posterior no mostró cambios durante el estudio, fig 3 y 4.

Análisis estadístico:

Se realizó prueba estadística de Xi cuadrada, encontrando resultado de < 0.005 por lo que consideramos que nuestros resultados son estadísticamente significativos.

RESULTADOS:

La agudeza visual no mostró cambios en 5 pacientes (33%), 8 mejoraron su agudeza visual dos líneas (53%), 2 pacientes perdieron una línea durante el estudio (15%) tabla I.

De los 15 pacientes estudiados, 8 mostraron mejoría importante de los campos visuales de 2 a 5 grados(53%) , 2 mostraron empeoramiento de los campos visuales de 5 grados(15%) , 5 no mostraron cambios en el campo visual (33%) tabla II, fig 1 y 2.

El segmento anterior y segmento posterior no mostró cambios durante el estudio, fig 3 y 4.

Análisis estadístico:

Se realizó prueba estadística de Xi cuadrada, encontrando resultado de < 0.005 por lo que consideramos que nuestros resultados son estadísticamente significativos.

DISCUSION:

Tradicionalmente la retinosis pigmentaria ha sido una enfermedad que no tiene tratamiento, sin embargo se han hecho varios intentos de encontrar tratamiento tales como el uso de vitamina A y E como lo reporta Berson en un estudio que incluyo 80 pacientes en donde se encontró mejoría de los campos visuales y agudeza visual en el 10% de ellos. (7)

Se han utilizado mejoradores de la circulación como la nicergolina y la alfa-metoxiergolina ya que estos medicamentos aumentan el flujo sanguíneo a nivel cerebral y retiniano, esto basado en estudios que muestran que en la retinosis pigmentaria existe disminución en la velocidad del flujo sanguíneo retiniano y disminución del diámetro vascular. (3,10)

Existen tratamientos quirúrgicos reportados en la literatura como el descrito por Kaplan quien transplanto fotorreceptores humanos a el espacio subretiniano de dos pacientes con retinosis pigmentaria mediante retinotomía logrando con ello mejoría de la agudeza visual según lo reporta el autor. (13)

Otro tratamiento quirúrgico es el realizado por el Dr. Orfilio Pélaez en Cuba llamado cirugía revitalizadora, Es un procedimiento quirúrgico que consiste en un implante de tejido adiposo-vascular orbitario en el espacio supracoroideo y que, por un mecanismo de angiogénesis según menciona el autor contribuye a mejorar la función de los fotorreceptores aún activos. Los resultados reportados por ésta técnica en 195 pacientes operados mostrarán mejoría de los campos visuales y de la agudeza visual en el 43% de ellos. (15)

Nuestro protocolo plantea el uso de taurina, vitamina e y diltiacem en el tratamiento de la retinosis pigmentaria para detener su progresión, sabemos que la taurina y la vitamina E se encuentran en concentraciones elevadas en la retina donde intervienen en los flujos iónicos y son elementales en la integridad de los fotorreceptores, existe un estudio previo realizado por Pasante—Morales y Quezada usando estas sustancias encontrando mejoría de la agudeza visual y campos visuales en el 60% de los 65 pacientes incluidos en el estudio.(12)

El diltiacem al ser un bloqueador de los canales de calcio podría reducir la corriente de sodio en los fotorreceptores evitando la sobrecarga iónica y de agua que ocurre en éstos, por lo que decidimos agregarlo al protocolo de estudio aunque no existen reportes previos del uso de éste medicamento en retinosis pigmentaria.(11)

Los resultados obtenidos con el uso de la mezcla taurina, vitamina E y diltiacem en nuestro estudio mostraron mejoría de la agudeza visual y los campos visuales en el 53% de los pacientes por lo que consideramos que es una mezcla útil en la estabilización campimétrica y visual de los pacientes con retinosis pigmentaria basandonos en la historia natural de la enfermedad reportada por el estudio de Berson y Coworkers en 92 pacientes observandolos durante tres años, encontrando que el 30% experimentó pérdida de agudeza visual y deterioro campimétrico, mientras que el 70% permaneció sin cambios.(7)

Las dosis utilizadas en nuestro estudio no mostraron reacciones adversas y el resultados visual y campimétrico fue notable.

Consideramos que pueden ser utilizadas de manera segura en pacientes con retinosis pigmentaria logrando estabilizar el avance de la enfermedad en la mayoría de ellos.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Gartner S, Henkind P. 1982. Pathology of retinosis pigmentaria. *Ophthalmology*. 89: 1425-1432.
- 2.- Grover S, Gerald A, Brown J. 1998. Patterns of Visual Field Progression in Patients with Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology*. 105: 1069-1075.
- 3.- Grunwald J, Maguire A, Dupont J. 1996. Retinal hemodynamics in Retinitis Pigmentosa. *American Journal of Ophthalmology*. 122: 502-508.
- 4.- Stone J, Barlow W, Milan A. 1992. Morphometric analysis of vascular photoreceptors and ganglion cells in retinas with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* . 110: 1634-9.
- 5.- Li ZY, Possin B, Milam A. 1995. Histopathology of bone spicule pigmentation in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 102: 605-16.
- 6.- Nakazawa M, Kikawa E, Kamio K. 1994. Ocular findings in patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa and transversion mutation in codon 244 of the peripherin RDS gene. *Arch Ophthalmol*..112: 1567-1573.
- 7.- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA. 1993. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 111: 761-72.

- 8.- Grover S, Fishman GA, Anderson RJ. 1997. Rate of visual field loss in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*. 104: 460-5.
- 9.- Holopigian K, Greenstein V, Seiple W, Carr RE. 1996. Rates of change differ among measures of visual function in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* . 103: 398-405.
- 10.- Szlyk JP, Alexander KR, Severing K. 1992. Assessment of driving performance in patients with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 110: 1709-1713.
- 11.- Robinson WC, Kuwabara T, Bieri GJ. 1982. The roles of vitamin E and unsaturated fatty acids in the visual process. *Retina*. 2: 263-281.
- 12.- Pasantes-Morales H, Quezada O, Quiroz H. 1990. Therapeutic effects of taurine and vit-E in retinitis pigmentosa. *Amino Acids: Chemistry, Biology and Medicine*. 697-703.
- 13.- Tezel TH, Berger AS, Wolf ML. 1997. Human photoreceptor transplantation in retinitis pigmentosa *Arch Ophthalmol*. 115(9):1168-72.
- 14.- Berson EL, Simonoff EA. 1979. Dominant retinitis pigmentosa with reduce penetrance: further studies of the electroretinogram. *Arch Ophthalmol*. 97: 1286-1291.
- 15.- Pelaez O. 1997. Evaluation of patients with retinitis pigmentosa and ocular surgery in Cuba. *Archives of Ophthalmology*. 115: 336-9.

TABLA 1. Cambios en la agudeza visual después de dos años de tratamiento.

No caso	Edad	Sexo	Agudeza visual al inicio		Agudeza visual a los 2 años.	
1.	45	F	20 40 OD	20 50 OI	20 60 OD	20 70 OI
2.	39	F	20 50 OD	20 80 OI	20 30 OD	20 50 OI
3.	33	F	20 70 OD	20 60 OI	20 50 OD	20 40 OI
4.	16	M	20 50 OD	20 50 OI	20 30 OD	20 30 OI
5.	50	F	20 200 OD	20 80 OI	20 100 OD	20 60 OI
6.	41	F	20 70 OD	20 60 OI	20 50 OD	20 50 OI
7.	46	M	20 100 OD	20 70 OI	20 80 OD	20 50 OI
8.	48	M	20 50 OD	20 60 OI	20 30 OD	20 40 OI
9.	39	F	20 40 OD	20 30 OI	20 40 OD	20 30 OI
10.	42	M	20 60 OD	20 60 OI	20 60 OD	20 60 OI
11.	47	M	20 80 OD	20 40 OI	20 80 OD	20 40 OI
12.	45	F	20 40 OD	20 40 OI	20 40 OD	20 40 OI
13.	36	F	20 50 OD	20 25 OI	20 50 OD	20 25 OI
14.	38	F	20 60 OD	20 40 OI	20 70 OD	20 50 OI
15.	34	F	20 40 OD	20 50 OI	20 50 OD	20 50 OI

TABLA II. Cambios en los campos visuales después de dos años de tratamiento.

Caso	Evolución de los campos visuales
1	Mejoría de 2 a 5 grados
2	Mejoría de 2 a 5 grados
3	Mejoría de 2 a 5 grados
4	Mejoría de 2 a 5 grados
5	Mejoría de 2 a 5 grados
6	Mejoría de 2 a 5 grados
7	Mejoría de 2 a 5 grados
8	Mejoría de 2 a 5 grados
9	Permanecieron sin cambios
10	Permanecieron sin cambios
11	Permanecieron sin cambios
12	Permanecieron sin cambios
13	Permanecieron sin cambios
14	Pérdida de 5 grados
15	Pérdida de 5 grados

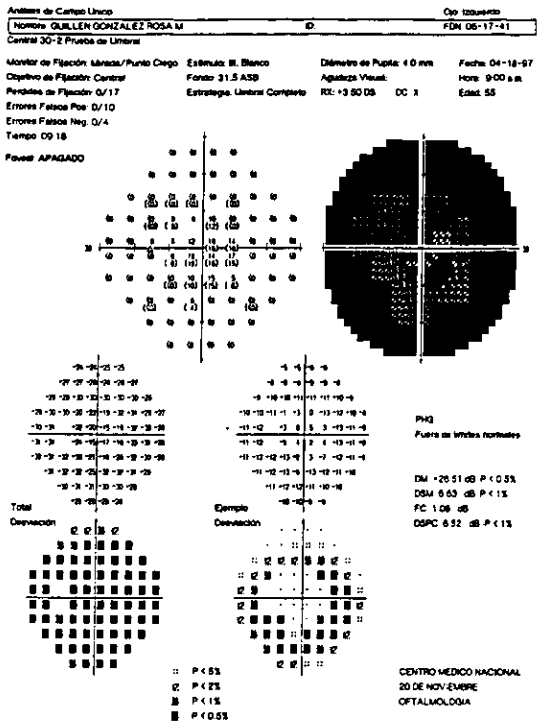


Figura 1. Estudio de campos visuales en una paciente al inicio del protocolo.

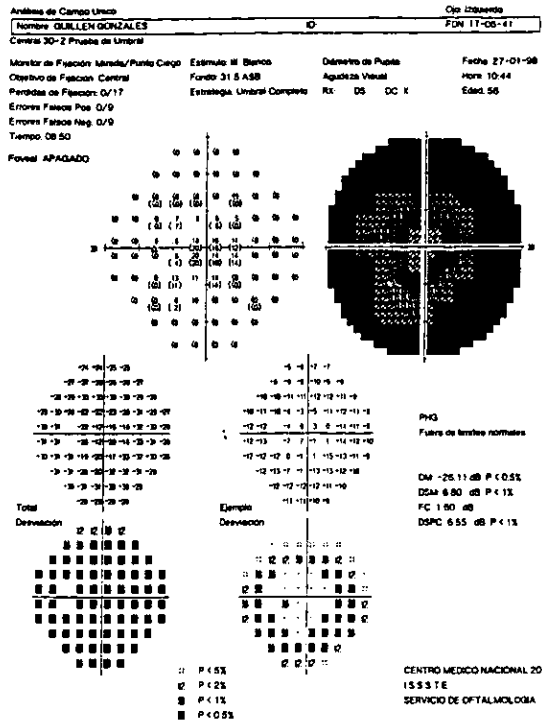


Figura 2. Estudio de campos visuales en la misma paciente después de un año de tratamiento, donde se observa mejoría de 5 grados en el campo visual.