



**ACADEMIA  
NACIONAL DE  
MEDICINA**

**COMITÉ DE  
EVALUACIÓN  
CLÍNICA  
TERAPÉUTICA**

**Coordinador:**

Luciano Domínguez Soto

José Luis Arredondo García  
 Jorge Alberto Castañón González  
 Luciano Domínguez Soto  
 Emilio García Procel †  
 Julio Granados Arriola  
 Gerardo Guinto Balanzar  
 Luis Miguel Gutiérrez Robledo  
 Gerardo Heinze Martín  
 Enrique Hong Chong  
 Carlos Ibarra Pérez  
 Alberto Lifshitz Guinzberg  
 Armando Mansilla Olivares  
 Roberto Medina Santillán  
 Nahum Méndez Sánchez  
 Miguel Ángel Mercado Díaz  
 Manuel Morales Polanco  
 Jorge Moreno Aranda  
 Adalberto Mosqueda Taylor  
 Ricardo Plancarte Sánchez  
 Ma. Eugenia Ponce de León  
 Francisco T. Rodríguez Covarrubias  
 Miguel Ángel Rodríguez Weber  
 Juan José Luis Sierra Monge  
 Manuel Torres Zamora  
 Juan Urrusti Sanz †  
 Juan Verdejo Paris

# Boletín de Información Clínica Terapéutica®

**VOL. XXIV, NÚMERO 2 MARZO - ABRIL 2015**

## Contenido

Los donadores para el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas .....	1
Información reciente acerca de fármacos antiinflamatorios no esteroideos .....	5
Alteraciones en la percepción del color .....	6

## Los donadores para el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

El trasplante de células madre o progenitoras del tejido hematopoyético (TCPH) se concibió hace más de 50 años, después de numerosas investigaciones y trabajos de laboratorio en seres humanos, constituye hoy una opción de tratamiento potencialmente curativo en enfermedades hematológicas y de otros sistemas tanto malignas como benignas (Cuadro I).

**Cuadro I**

### ENFERMEDADES MÁS FRECUENTEMENTE TRATADAS CON TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (CPH)

#### TRASPLANTE AUTÓLOGO (Células del propio enfermo)

##### MALIGNAS

Mieloma múltiple  
 Linfoma maligno  
 Enfermedad de Hodgkin  
 Leucemia mieloide aguda  
 Neuroblastoma  
 Carcinoma de ovario  
 Tumores de células germinales

##### OTRAS CONDICIONES

Enfermedades autoinmunes  
 Amiloidosis  
 Terapia celular

#### TRASPLANTE ALOGÉNICO

(familiar, donador no relacionado o cordón umbilical)

Leucemia mieloide aguda  
 Leucemia linfoblástica aguda  
 Leucemia mieloide crónica  
 Síndromes mielodisplásicos  
 Neoplasias mieloproliferativas  
 Linfomas malignos  
 Enfermedad de Hodgkin  
 Leucemia linfocítica crónica  
 Mieloma múltiple  
 Leucemia mieloide crónica juvenil

Anemia aplásica  
 Hemoglobinuria paroxística nocturna  
 Anemia de Fanconi  
 Anemia de Blackfan-Diamond  
 Talasemia mayor  
 Anemia de células falciformes  
 Inmunodeficiencias graves  
 Síndrome de Wiskott-Aldrich  
 Errores innatos del metabolismo

Entre ellas están diversas formas de leucemia y linfomas, enfermedades mieloproliferativas, amiloidosis e incluso trastornos benignos con pronóstico muy pobre en cuanto a calidad de vida y supervivencia.

El trasplante entre individuos de la misma especie (allogénico), fue factible desde los años 60 al identificarse los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) cuyos genes se ubican en el brazo corto cromosoma 6 y se heredan en forma de bloques genéticos (haplotipos). Es por eso que en una familia sólo existe un 25 % de posibilidades de que dos hermanos sean HLA idénticos.

Antecedentes importantes en la evolución del procedimiento fueron los informes en 1968-69 de Good y ED Thomas que efectuaron los primeros TCPH entre hermanos compatibles; un niño con inmunodeficiencia congénita y un paciente con leucemia aguda (LA) respectivamente, lo que marcó el inicio de la era moderna del trasplante allogénico. En el primer caso, el trasplante de médula ósea (MO) se logró gracias a que el receptor no podía rechazar el injerto pues era inmunodeficiente y en el segundo, Thomas y su equipo abolieron la actividad hematopoyética e inmunológica del enfermo con quimioterapia (QT) letal lo que permitió eliminar la enfermedad residual y el implante del injerto.

Posteriormente se observó que cuando el trasplante se efectuaba durante la primera remisión de la LA, tenía éxito en más del 50 % de los pacientes; también se apreció que la aparición de una reacción o enfermedad del injerto en contra del hospedero (EICH), disminuía la incidencia de recaídas post-trasplante; así mismo se estableció que esta reacción en ocasiones intensa y hasta mortal, tenía efecto de injerto vs leucemia (tumor) y

finalmente, se erradicaba la enfermedad por un mecanismo inmune dependiente de las células del donador.

Con los años, la experiencia con el TCPH permitió modificar la selección de pacientes candidatos al mismo y a la fecha se aplica desde niños hasta ancianos; los métodos de preparación pasaron de ser mieloablativos a regímenes de intensidad reducida e inclusive no mieloablativos. Los esquemas para control o tratamiento de la EICH mejoraron y también los cuidados generales de los pacientes objeto del trasplante. Todo ello junto con otros avances, aumentaron y mejoraron los resultados, ampliándolo a más enfermedades, resultando en mayor número de curaciones y sobrevidas prolongadas. Tales logros fueron fruto del esfuerzo de diversos grupos de trabajo, en diferentes áreas y distintas partes del mundo y permitió que al menos cinco de los investigadores que los han encabezado, recibieran el premio Nobel entre ellos ED Thomas, ya mencionado.

Sin embargo, hasta hace relativamente poco tiempo una limitación importante para su aplicación era el escaso número de donadores de células progenitoras (CP) disponibles.

Ya se mencionó que entre hermanos, la posibilidad de que dos sean HLA idénticos es apenas de 25%, pero además, en un principio la obtención de CP sólo era posible en la MO del donante exponiéndolo a los riesgos de la anestesia general y múltiples punciones para obtener suficientes CP. Esta circunstancia limitó por un tiempo el número de donadores y de trasplantes y obligó a buscar fuentes alternativas, lo que se logró hace ya algunos años (Cuadro II).

**Cuadro II**

<b>VARIANTES DE DONADORES DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS</b>	
<b>1.- ALOGÉNICO.- LAS CPH SE OBTIENEN DE UN DONADOR HLA IDÉNTICO.</b>	
	a).- Hermano HLA idéntico
	b).- Individuo HLA compatible no emparentado.
	c).- Sangre de cordón umbilical. HLA compatible o con una a tres diferencias con el receptor en el sistema HLA
	d).- Familiar o donador emparentado HLA parcialmente compatible (Haploidéntico)
	e).- HLA parcialmente compatible no emparentado. CPH de un Donador no familiar, con diferencias HLA menores o mayores
<b>2.- AUTÓLOGO.- LAS CPH SE OBTIENEN DEL PROPIO INDIVIDUO ENFERMO.</b>	
<b>3.- SINGÉNICO.- LAS CPH PROVIENEN DE UN HERMANO GEMELO IDÉNTICO, UNIVITELINO.</b>	
	El trasplante se puede realizar sin condicionamiento previo, según la enfermedad

---

Al respecto, observación importante fue que las CP se desprenden intermitentemente de sus receptores en la MO, entran a la circulación sanguínea por un tiempo y regresan nuevamente. Ello permitió establecer que manipular la sangre periférica (SP) mediante aféresis sería un buen método para colectarlas. Lo anterior permitió obtenerlas con menor riesgo para el donante y así más personas participaran en la donación. Actualmente la SP es la fuente preferida para obtener CP en el trasplante alogénico, facilitó la realización de trasplantes autólogos (CP del propio paciente cuando está en remisión) y diferentes formas de terapia celular (Cuadros I y II).

Conviene mencionar que la cantidad de CP que se obtienen en SP aumenta de manera exponencial al estimular su movilización desde la MO mediante el Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (FECG) o con un inhibidor reversible del receptor que fija las células CD34+ a la MO, llamado plerixafor.

En los alotrasplantes la separación de las células se realiza cuando se tiene la certeza de que el paciente llenará los requisitos para recibir un TCPH en tanto que para el autotrasplante o la terapia celular, se colectan días antes de la aplicación de la QT de preparación y se almacenan a  $< 120^{\circ}\text{C}$ . En uno u otro caso, completado el esquema pretrasplante, se descongelan y se transfieren al paciente por la vía intravenosa prácticamente sin reacciones; en el caso del autotrasplante, no requiere esperar que ocurran rechazo o EICH.

También existe la donación de CP de individuos HLA idénticos no emparentados, (donador alogénico no relacionado) la que, con la mejoría de los esquemas de tipificación HLA, QT e inmunosupresión aumentó las probabilidades de injerto, disminuyó la frecuencia de rechazos y disminuyó la intensidad y consecuencias de la EICH (Cuadro II).

Sin embargo el número de donadores alogénicos no relacionados disponibles es limitado, sobre todo por el extenso polimorfismo de los genes HLA. A pesar de ello existen registros internacionales de donantes voluntarios (tipificados en el sistema HLA), con más de 10,000,000 de donadores registrados. Entre ellos es factible encontrar donatarios aceptables hasta para el 50 % de pacientes carentes de un hermano compatible, lo que aumenta las posibilidades de aplicar el TCPH a individuos que de otra manera no podrían acceder al mismo. Es de lamentar sin embargo que no existe en México ni en Latinoamérica un registro similar o

siquiera la iniciativa de las entidades gubernamentales o privadas para su formación.

La necesidad de aumentar la disponibilidad de CP sobre todo cuando el trasplante es urgente o no existe donador compatible en los registros aludidos, hizo que a finales de los años 80, Eliane Gluckman y colaboradores iniciaran y luego dieran auge al empleo de la sangre de cordones umbilicales (CU) como fuente de CP. Los CU se obtienen fácilmente, y se utilizan tanto para auto como alotrasplantes, se aplican con mucha seguridad y a la fecha, han beneficiado a más de 20,000 pacientes de todas las edades, en todo el mundo, con diferentes enfermedades, la mayoría no relacionados con el recién nacido del cual se obtuvo el CU (trasplante alogénico de CU).

Para el trasplante de CU no se requiere una similitud HLA estricta con el receptor pero a mayor semejanza, más posibilidades de éxito, a pesar de las diferencias es menor la frecuencia de EICH, sin perder el efecto injerto vs tumor. La sangre del CU y de la placenta es rica en células CD34+, se colecta de inmediato después del nacimiento y se almacena congelada, pero su volumen y por tanto el número de CP es escaso. La experiencia con su empleo en adultos ha establecido que la aplicación de dos unidades de CU es suficiente para lograr el injerto y a la fecha aproximadamente el 5 % de trasplantes alogénicos de donador no relacionado en adultos se efectúan con CU. En niños se prefiere utilizar CU en lugar de SP o MO de donadores no relacionados.

Cabe mencionar que en más de 20 países existen Bancos de Células de CU con más de 200,000 U almacenadas (Bone Marrow Donors Worldwide) y el hecho de que la compatibilidad HLA no tiene que ser exacta, permite entrever que aunque el número de unidades disponibles es limitado, en principio se pueden utilizar para casi todos los receptores posibles. Probablemente el hecho de que ni en México o en América Latina exista una propuesta similar se deba al desconocimiento de la utilidad terapéutica de las células del CU y también a que se guardan sin tipificar los genes del sistema HLA.

Se calcula que la probabilidad de encontrar un donador varía de 1:20,000 a 1:200,000, también se menciona que puede ser de 1:400, ello depende de los criterios empleados para su empleo (edad, padecimiento, tipo de trasplante). La Asociación Italiana de Donadores de Células Madre concluyó que la posibilidad de que cualquier neonato cuyo CU se guarde en Bancos Particulares para su empleo autólogo es de entre

---

1:75,000 a 1:100,000 por lo que los especialistas en el tema desconfían de la utilidad de Bancos Particulares de CU.

Enseguida nos referiremos al TCPH proveniente de donadores relacionados HLA parcialmente idénticos (donador relacionado que comparte un haplotipo) (Cuadro II) indicado en pacientes para los que definitivamente no existe donador HLA o en quienes urge realizar el trasplante por enfermedad recidivante o resistente.

En un principio este tipo de trasplante causó elevados índices de rechazo y EICH grave que en poco tiempo conducían a la muerte del receptor en proporción inaceptable. Pero después, los avances tecnológicos tales como la depleción linfocitaria del concentrado de CP por métodos in vitro pretrasplante o in vivo post-trasplante, además del empleo de concentrados con alto contenido de células CD34+ (mediante la aplicación del FECG) y la administración combinada de CP tanto de MO como de SP mejoraron discretamente sus resultados.

Como un cierto porcentaje de pacientes objeto de tales trasplantes permanecía en remisión al cabo de varios años, requirió aumentar los esfuerzos para efectuarlos con mayor seguridad. A la fecha los trasplantes haploidénticos tienen las siguientes ventajas:

a).- Proporcionan de inmediato un donador, cuando su empleo es urgente; b).- Permiten seleccionar de entre varios familiares, el mejor donador con base a la edad, sexo, parentesco materno o paterno y estado nutricional, c).- Se obtienen injertos de calidad óptima y d).- Facilitan de manera inmediata la terapia celular, con células del mismo donador en caso necesario (por ejemplo, obtención de linfocitos del donador post-trasplante, cuando ocurre recaída temprana de la enfermedad que motivó su aplicación o cuando el quimerismo es incompleto).

Lo anterior se debe a que se dispone simultáneamente de varios donadores ya que la selección se efectúa entre padres, hermanos, medios hermanos e hijos y más recientemente, de acuerdo con investigadores de la Universidad de Peking, la búsqueda se puede extender a tíos y sobrinos.

El donante es aquel semejante al paciente en un haplotipo HLA ya en forma total o inclusive parcial y con ello se acorta el tiempo de localización del donador. Es importante mencionar que se han iniciado e informado

experiencias muy favorables con el empleo de las CP de tales donantes sin disminuir su contenido de linfocitos lo que evita su manipulación, disminuye costos, acelera su aplicación y permite aumentar el número de pacientes trasplantados.

Por último, conviene mencionar que también existen los trasplantes singénicos (entre gemelos idénticos) (Cuadro II), en cuyo caso las CPH se obtienen de un hermano univitelino por lo que las condiciones del trasplante son iguales a las de un trasplante autólogo y el implante se puede realizar sin que se requiera preparación previa si el paciente tiene alguna enfermedad benigna, como ocurre en pacientes con anemia aplásica.

## CONCLUSION

En un principio el TCPH era considerado como el último recurso para tratar pacientes sobre todo con enfermedades malignas del tejido hematopoyético, ahora se utiliza más tempranamente en la evolución de diferentes enfermedades (Tabla I). Su aplicación requiere conocer las indicaciones para aplicarlo, los resultados y las complicaciones. Es necesaria la intervención de seres humanos dispuestos a participar como donadores voluntarios quienes pueden ser útiles para el trasplante alogénico, también es útil el hermano HLA compatible, el donador voluntario no relacionado con el paciente pero similar en los genes HLA o un familiar que comparta con el enfermo solo un haplotipo HLA. De todos ellos se obtendrán las CP por aféresis de la SP y excepcionalmente mediante punción de la MO.

Otra posibilidad para obtener CP se sustenta en la generosidad de los padres de recién nacidos que al momento del parto, donen a los centros de almacenamiento las células del CU de sus hijos para guardarlos y se disponga de ellos para cualquier enfermo, con la ventaja de que, en caso de existir en la familia del recién nacido otro infante emparentado que padezca alguna enfermedad genética, hemoglobinopatía o condición hematológica grave, también se podrá utilizar.

El propio enfermo interesado en su recuperación o el hermano gemelo idéntico, cuando la evolución de la enfermedad indique intensificar el tratamiento, deberán estar dispuestos a que se estimule y movilicen sus CP con la finalidad de aumentar la supervivencia e incluso la curación.

## Información reciente acerca de fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) han sido utilizados ampliamente por varias décadas, especialmente en pacientes con problemas inflamatorios. En el estudio de vigilancia ambulatoria nacional de los EUA en 2013, reportaron que de los casi 7 millones de pacientes entrevistados, el 95 % de ellos habían utilizado por lo menos un AINE para el dolor crónico; el fármaco siguiente en la lista solo se usó por el 25 % de los pacientes, esto indica la falta de conocimiento en relación con la seguridad y el uso apropiado de estos medicamentos; se percibe un cambio desde la encuesta anterior publicada hace casi una década.

Recientemente se reportó que los AINES pueden casi duplicar el riesgo de padecer una trombosis venosa (TVE), incluyendo tromboembolia venosa profunda y embolismo pulmonar. Los resultados en un meta-análisis demuestran un aumento estadísticamente significativo del riesgo de sufrir una TEV entre los usuarios de los AINES. Esto debería ser bien conocido por los médicos con objeto de usarlos con precaución, especialmente en pacientes con alto riesgo de TEV.

Para tener evidencia suficiente, es indispensable recurrir a meta-análisis ya que en la mayoría de las pruebas clínicas controladas, el número de pacientes es pequeño e impide tener resultados definitivos. Por lo tanto, de los 597 estudios publicados, la investigación incluyó a 6, en éstos se representan 21,401 casos de TVEs para el análisis final. El análisis incluye varios parámetros tales como riesgos relativos, cocientes estandarizados de incidencia de los TVE, comparando “usuarios” de AINES con “no usuarios”.

Los estudios muestran una cohorte de 19,293 con 215 eventos de TVE y cinco estudios de caso control 21,186 casos con 110,824 realizados en el Reino Unido, Francia, Holanda, Dinamarca y Suecia entre 2007 y 2013. El cociente de riesgo entre usuarios de AINES fue de 1.8 (IC 95%: 1.28-2.52) para TEV. Entre los pacientes que usaron inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa2 (COX-2), el cociente del riesgo fue de 1.99 (IC 95%: 1.44-2.75). Ambas mediciones alcanzaron significado estadístico. Por lo tanto, el riesgo principal está en los inhibidores de COX-2, mientras que la aspirina, un inhibidor de COX1 mostró ser efectivo en la prevención de la TEV. El mecanismo que incrementa el riesgo de la TEV no se conoce con precisión, sin embargo, el hecho de que la COX-2 inhiba la síntesis de la prostaciclina, y a su vez también lo haga con la activación y agregación plaquetaria podría a su vez inducir la formación del coágulo.

Por otra parte, el estudio publicado en 2007 que buscó la asociación de eventos cardiovasculares tales como infarto del miocardio, trombosis y accidentes vasculares

cerebrales reveló que no es posible obtener conclusiones de un AINE en particular, sin embargo, parece claro que los inhibidores de la COX2 producen mayor riesgo de desarrollar un evento cardiovascular. En dicho estudio, el naproxen parece ser menos dañino que los inhibidores de la COXIB-2, esto probablemente debido a las distintas propiedades farmacológicas, donde uno de ellos se comporta de manera semejante a la aspirina en algunos individuos, aunque tanto la dosis, como la cinética pueden cambiar el cuadro.

Un estudio en donde se extendieron los datos a las observaciones acerca del riesgo de los AINES en mujeres postmenopáusicas pertenecientes a una cohorte del hospital Brigham and Women's Hospital en Boston MA fue además de útil, confirmatorio. Este estudio soporta la hipótesis de que mientras más selectivos sean los inhibidores de COX2, mayor es el riesgo cardiovascular. De hecho, a los pacientes cardiovasculares que tienen síndromes crónicos dolorosos y son usuarios regulares de los AINES, debe advertírseles del riesgo potencial de éstos fármacos en cuanto a producir eventos cardiovasculares y por lo tanto minimizar el uso de los AINES. Se les puede mencionar la posibilidad del uso del acetaminofen, a una dosis menor o usar los AINES menos frecuentemente.

El estudio incluyó 160,801 mujeres postmenopáusicas categorizadas como “usuarios” regulares de AINES sin aspirina comparando con “no usuarios” el análisis relacionó como covariable al tiempo, así enfatizó la exposición a AINES y permitió compararlo con casos de uso intermitente.

El seguimiento de 11 años en más de 53,000 mujeres con uso regular de AINES en algún tiempo y con análisis ajustado para cada variable mostró que el uso regular de AINES se asoció con 10% de aumento en muertes de causa cardiovasculares, infarto del miocardio no fatal o accidente vascular cerebral no fatal ( $p < 0.001$ ) comparado con no usuarios regulares de AINES. El riesgo de eventos cardiovasculares varió de acuerdo con cada una de las tres categorías de AINES; en el grupo 1 se consideraron los fármacos selectivos de la COX2 (los coxibs), en el grupo 2, los no selectivos de COX2, pero con mayor selectividad para COX2 que para COX1, (incluyendo naproxen y diclofenac) y el grupo 3, los no selectivos para COX2, con mayor selectividad para COX1 que para COX2, tales como ibuprofen y al ketoprofen). El riesgo cardiovascular aumentó 13% en el grupo 1 ( $p=0.004$ ) y 17% en el grupo 2 ( $p<0.001$ ), mientras que no hubo elevación significativa en los fármacos del grupo 3.

Las personas con uno o más factores de riesgo gastrointestinal (duración prolongada del uso, edad mayor a 60, historia de úlcera péptica, ingesta de alcohol, uso

concomitante de corticoesteroides o anticoagulantes o fragilidad general) deberían tomar la dosis más baja de los AINES o ingerir el fármaco intermitentemente, o no tomarlo en absoluto. Sin embargo, si fuese imprescindible la ingesta de AINES, deberán acompañarse con gastroprotectores (inhibidores de la bomba de protones).

Cabe recordar que la mayoría de los AINES son asequibles para venta libre sobre el mostrador y que los adultos mayores son muy susceptibles a tomarlos por lo que conviene advertirlos de la ingestión innecesaria de AINES, o de dosis altas.

Es importante mencionar que el uso de sustancias herbolarias puede modificar el efecto de muchos fármacos y por lo tanto, disminuir el efecto de algunos AINES (por aumentar su metabolismo en el hígado), propiciando que el paciente ingiera dosis mayores de AINES al no sentir alivio alguno.

La recomendación actual para el uso de los AINES es que se intente utilizarlos solo cuando sea absolutamente necesario, que se use la menor dosis posible y que se evite el tratamiento prolongado.



## Alteraciones en la percepción del color

La importancia de este tema para el médico, estriba en la elevada frecuencia de pacientes que sin percatarse y desempeñar una vida familiar y laboral aparentemente normales, cursan con alteraciones en la recepción y percepción del color. Algunos autores afirman que la prevalencia de este grupo de enfermedades entre la población general, puede alcanzar hasta un 4.4%.

Ante esta circunstancia y la relativa facilidad con la que se puede establecer el diagnóstico, los médicos, sobre todo aquellos que tienen contacto con la población pediátrica, deberían tener presente esta posibilidad nosológica; la que si bien no cuenta con un tratamiento específico, los expertos pueden orientar al paciente en cuanto al desarrollo de habilidades futuras y/o descartar y tratar otras enfermedades que pudieran estar relacionadas con el problema de base.

### RECEPCIÓN DEL COLOR

El primer paso que se lleva a cabo para capturar las características del medio ambiente a través de la vía visual es la fotorecepción, resultado de la activación bioquímica de neuronas que en esta capa de la retina se denominan conos y bastones. A pesar de que los bastones contienen mayor cantidad de pigmento visual que los conos y que como resultado son más sensibles que éstos, su función se circunscribe a la fotorecepción acromática de los grandes objetos (visión escotópica), amplificando considerablemente el estímulo luminoso, a tal grado que un bastón puede responder satisfactoriamente ante la presencia de un sólo fotón, mientras que el cono requiere de cientos de ellos, antes de iniciar una respuesta específica. De hecho, los conos procesan la visión a color (visión fotópica), permitiendo una mejor y más fina resolución de los cambios que sufre la imagen, al modificar su posición frente a la retina, por lo que se considera a ésta, como cono-dominante.

Cada ojo contiene 100 millones de bastones y 3 millones

de conos que confluyen en 1.6 millones de células ganglionares, con las que se forma el nervio óptico. De tal manera que debe de existir una interrelación celular muy estrecha entre cada una de las diez capas de la retina, ya que 62.5 bastones y 1.8 conos interactúan por cada célula ganglionar, antes de que el nervio óptico conduzca la señal a centros sub-corticales que procesarán el estímulo, hasta integrar la imagen en la corteza cerebral.

La rodopsina, pigmento visual que pertenece al grupo de las proteínas G, forma parte de uno de los componentes de la unidad inducto-receptora de las neuronas fotosensibles, que al ser estimulada por los fotones, da lugar a procesos químicos que transforman el estímulo visual, en potenciales eléctricos que se propagan a través de las células ganglionares que conforman el nervio óptico. De acuerdo con su actividad receptora, espectro de absorción, características cromatográficas, MacNicholl demostró que existen tres tipos diferentes de conos: 1. C/A (C=Longitud de onda corta, A= Color Azul).- Sensible a longitudes de onda del rango de los 420 nm, lo que permite la recepción del color azul; 2. I/V (I= Longitud de onda intermedia, V= Color verde).- Sensible a longitudes de onda del orden de los 531 nm, lo que permite la recepción del color verde; 3. L/R (L = Longitud de onda larga, R= Color rojo ).- Sensible a longitudes de onda del orden de los 558 nm, que permite capturar la tonalidad roja. La ley de la univarianza señala que la respuesta eléctrica del cono a los fotones es siempre la misma, independientemente de la longitud de onda del fotón o grupo de fotones que estimulan a la retina; sin embargo, cada cono absorbe diferente número de fotones, de acuerdo con la sensibilidad intrínseca y específica del pigmento fotosensible que lo compone y a la longitud de onda con la que un haz de fotones incide sobre la retina. De tal manera que los conos C/A absorben dos veces más fotones cuya longitud de onda se encuentra alrededor de los 420 nm, en comparación con los conos I/V y los L/R, cuya especificidad está diseñada para otras longitudes de onda;

de la misma manera sucede con los conos pertenecientes a los demás grupos.

Cada bastón está conformado por una serie hasta de 1000 discos membranosos apilados, dentro de los cuales se encuentra el pigmento fotosensible rodopsina, proteína de estructura cuaternaria constituida por una porción proteica denominada opsina y por un grupo prostético, el 11-cis retinal o grupo cromóforo. Cuando los fotones inciden a lo largo de la superficie de la retina, desencadenan un movimiento atómico que culmina con la isomerización del 11-cis retinal, transformándolo en 11-cis transretinal, por lo que la rodopsina pasa a formar la fotorodopsina (Opsina + 11-cis transretinal).

## PERCEPCIÓN DEL COLOR

Al capturar las neuronas fotosensibles el patrón de fotones que genera una imagen sobre la superficie de la retina, lo organizan en campos receptores circulares constituidos tanto por conos como por bastones, que transmiten la señal a través de una célula bipolar a una sola célula ganglionar. De tal forma que cada célula ganglionar responde al estímulo luminoso de un área específica de la retina constituida por grupos de conos y bastones, a la que se le denomina campo receptor, el que en este caso específico, adopta la forma de un círculo cuyo centro se encuentra rodeado por una periferia antagonista, ya que su estimulación provoca la respuesta opuesta a la que se obtiene cuando se estimula su centro. El campo receptor entonces, se define como el área de la retina en la que la estimulación luminosa de los fotorreceptores provoca incremento o decremento en la frecuencia de descarga. La dimensión de estos campos receptores circulares varía de acuerdo a su localización anatómica. En la fovea por ejemplo, donde la calidad de la imagen es mucho más detallada, los campos receptores circulares son más pequeños y abundantes, alcanzando diámetros menores a 60 min o su equivalente 1°; mientras que en la periferia, en donde se capturan las características menos finas de la imagen, los campos receptores circulares son más grandes, por lo que llegan a alcanzar diámetros hasta de 3 o 4°. Un arco en la retina de 60 min equivale a 1° y éste a su vez equivale a 0.25 mm.

Si bien es cierto que el proceso inicial es el de la recepción del color, parecería evidente que la percepción principia desde la interacción que se lleva a cabo entre el fotón y su receptor en la capa de conos y bastones de la retina, dada la complejidad del proceso que se inicia con un fenómeno de selectividad, con el que la respuesta eléctrica del cono es siempre la misma, independientemente de la longitud de onda del fotón. Todos los potenciales generados en los conos especializados C/A, I/V y L/R se combinan produciendo 3 grandes vías, canales o grupos de potenciales que definen el color dentro de su propio eje espacial. Ahora bien, los estímulos cromáticos que rebasan los espectros comprendidos por las vías o canales

previamente señalados, estimulan la actividad de más de un canal. Toda esta información es almacenada y nuevamente procesada en 3 diferentes subsistemas contenidos en el Núcleo Geniculado Lateral (NGL).

## ALTERACIONES EN LA VISIÓN DEL COLOR

Las discromatopsias son alteraciones bioquímicas o estructurales que impiden o alteran parcialmente la recepción y como consecuencia, la percepción y reconocimiento de un color específico. Las causas que las desencadenan son habitualmente de naturaleza congénita, pero existen algunos procesos adquiridos que las pueden provocar de manera uni o bilateral. Estas alteraciones se clasifican en función del comportamiento colorimétrico, de la capacidad de discriminación cromática o de los mecanismos de la visión.

A pesar de que las discromatopsias adquiridas repercuten sobre la función de las células fotosensibles de la retina de ambos ojos, por lo general predominan en uno de ellos, desencadenando alteraciones irreversibles o reversibles, como sucede con el uso esporádico de algunos fármacos como el sildenafil, el que en ocasiones provoca la sensación de un halo azulado que rodea al campo visual, predominantemente en uno de los dos ojos; este fenómeno desaparece paulatinamente, a medida que el efecto farmacológico se atenúa. También se han descrito factores desencadenantes orgánicos como la esclerosis múltiple, la neuritis óptica, la ambliopía tóxica; farmacológicos como el tabaco, el alcohol, los inotrópicos positivos, los estrógenos y los antibióticos; degenerativos, los que por el paso del tiempo, provocan cambios en la coloración de algunas estructuras transparentes del ojo; e infecciosos como la sífilis, que lesiona la función de conos y bastones.

## ALTERACIONES EN EL COMPORTAMIENTO COLORIMÉTRICO

Las alteraciones congénitas son las más frecuentes y pueden ser el resultado de la disfunción en la recepción y por ende en la percepción del color rojo “protos” (primero), del color verde “deuteros” (segundo) o del color azul “tritros” (tercero). Cuando esta deficiencia es total, se le agrega el término “-anopia” y cuando es parcial, se le agrega el término “-anomalía”.

De acuerdo con el número de fotorreceptores afectados, esta alteración puede ser: **1. Dicromatopsia.-** Cuando el paciente cuenta exclusivamente con dos tipos diferentes de conos normofuncionantes, lo que le produce un espectro de dos colores separados por una cinta acromática o punto neutro; **2. Monocromatopsia.-** Cuando el paciente solo tiene un tipo de cono normofuncional, percibiendo solo tonalidades de gris; y **3. Tricromatopsia anómala.-** Se trata de pacientes con los tres tipos de conos, pero todos ellos con alteraciones severas e irregulares de su funcionamiento, lo que sobrecarga considerablemente la función de uno o dos de ellos. Con base en lo anterior y

de acuerdo con el tipo de cono afectado, las dicromatopsias se subclasifican en: **a) Protanopia o protanomalia** de acuerdo a si es parcial o total; **b) Deuteranopia o deuteranomalia**, de acuerdo a si es parcial o total; y **c) Tritanopia o tritanomalia**, de acuerdo a si es parcial o total.

Pongamos como ejemplo los dicromatismos, en los que los los pacientes no sintetizan adecuadamente la rodopsina I/V, la L/R o la C/A, por lo que al faltar uno de estos pigmentos, las tonalidades de luz que deberían ser captadas por el cono afectado, son capturadas por el otro, como si se tratara de un solo color. Por ejemplo, las dicromatopsias que afectan a los conos I/V, permiten que los conos L/R reciban las longitudes de onda que capturarían los conos I/V, provocando que el color verde se perciba como tonalidades del rojo. Es por ello que cuando el cono afectado es el C/A, el paciente dicromatópsico no puede discernir entre el azul y el amarillo.

Los genes que codifican para la síntesis de los pigmentos I/V y L/R se localizan en el cromosoma "X", mientras que los que codifican para la rodopsina C/A, se localizan en el cromosoma 7. Por lo que no obstante que estas mutaciones son de naturaleza recesiva, para que un hombre padezca la enfermedad, basta con que un cromosoma X presente la mutación, mientras que una mujer tendrá que presentar la alteración en ambos cromosomas X. Es por ello que la enfermedad la padecen prácticamente los hombres y la transmiten las mujeres. Es en esta forma que los hijos de un prota o de un deuteranopa que se case con una mujer normal, no padecerán de la enfermedad; sin embargo sus hijas serán portadoras, aunque la mitad de los hijos varones de estas últimas, la padecerán. La tritanopia en cambio, que afecta la función de los conos C/A, al involucrar a los genes del cromosoma 7, provoca por igual la enfermedad, tanto en hombres como en mujeres.

## ALTERACIONES EN LA CAPACIDAD DE DISCRIMINACIÓN CROMÁTICA

Se trata de tres diferentes tipos:

### 1. Deficiencias Rojo-Verde

Protan.- En la que los rojos se ven como verdes

Deuteran.- En la que los verdes se ven como rojos.

**2. Deficiencias Amarillo-Azul** en la que los pacientes confunden el amarillo con el azul; y el púrpura azulado y el amarillo verdoso con el gris.

**3. Acromatopsia.-** Incapacidad de discriminación

cromática, en la que solo ven un lado claro y un lado oscuro.

## ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN DEL MECANISMO VISUAL

En este caso, son tres los niveles de afección:

**1. Absorción.-** Se presenta por el bloqueo de los fotones antes de alcanzar la retina, por diferentes pigmentaciones en el cristalino, el humor vítreo y en el acuoso.

**2. Reducción.-** Se trata de las discromatopsias ya descritas.

**3. Función alterada.-** Alteraciones en los mecanismos de neurotransmisión, por lesiones vasculares o anatómicas.

## MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

La prueba de Ishihara es el método más utilizado por su sencillez y fácil aplicabilidad, por lo que se encuentra al alcance del médico general. Se trata de láminas pseudocromáticas de dos pigmentos en forma de puntos coloreados de tamaño e intensidad variable, que delimitan números o líneas que el ojo normal percibe pero el patológico no, ya que los funde con los diversos puntos pseudocromáticos. Se aplica monocularmente a una distancia de 75 cm, bajo luz natural, exponiendo ante los ojos del observador, cada una de las láminas de la prueba, durante no más de 3 segundos.

La prueba completa consta de 38 láminas divididas en dos grupos, el primero de la 1 a la 25 y el segundo de la 26 a la 38. Dentro del primer bloque, la 1 es introductoria; de la 2 a la 9 se comienzan a detectar los déficit de la gama rojo-verde; de la 10 a la 17, el observador normal puede percibir los números ocultos, pero el discromatópsico no lo logra; de la 18 a la 21 los números no son detectados por el observador normal pero sí por el que presenta déficit en la percepción de la gama rojo-verde; de la 22 a la 25 se detectan las alteraciones de tipo protan y deutan. Finalmente, el segundo grupo es similar al primero, pero está diseñado para pacientes analfabetas.

Existe otra serie de pruebas más especializadas, cuyo alcance rebasa los límites de la intención de este escrito. A pesar de que actualmente no se cuenta con un tratamiento específico para cada una de las discromatopsias, el paciente debe ser remitido al especialista para su estudio integral, orientación y en su caso, rehabilitación.



### Mesa Directiva 2015 - 2016

Dr. Enrique Graue Wiechers  
*Presidente*

Dr. Armando Mansilla Olivares  
*Vicepresidente*

Dr. Fabio Salamanca Gómez  
*Secretario General*

Dr. Germán E. Fajardo Dolci  
*Tesorero*

Dra. Gloria Soberón Chávez  
*Secretaria Adjunta*

### Editor

Dr. Juan Urrusti Sanz †

*Diseño y Formación*  
Luis Roberto Vidal Gómez

*Impresión y Difusión*  
Germán Herrera Plata

*Asistente Editorial*  
Enequina Cruz Jaimes

R.04-2007-062510263000-106

Boletín  
I.C.T.  
2015  
Vol. XXIV  
No. 2