

01621
7



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
División de Estudios Profesionales

**ATROFIA PROGRESIVA DE RETINA EN PERROS:
FISIOPATOLOGIA, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO.
ESTUDIO RECAPITULATIVO.**

T E S I S
PARA LA OBTENCION DEL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
PRESENTA

JOSEFINA BARCENAS ORTIZ

Asesores:

MVZ. Esp. Cert. Fausto Reyes Delgado
MVZ. PhD. MSc. Gustavo Adolfo García Sánchez



MEXICO, D. F. 2003

a



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.

PAGINACIÓN DISCONTINUA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas
UNAM a difundir en formato electrónico e imp
contenido de mi trabajo recepci

NOMBRE Josefina Bárcenas
Ortiz

FECHA: 5/ Junio 103

FIRMA: [Firma]

**ATROFIA PROGRESIVA DE RETINA EN PERROS:
FISIOPATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.
ESTUDIO RECAPITULATIVO.**

Tesis presentada ante la
División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

de la

**Universidad Nacional Autónoma de México
para la obtención del título de
Médico Veterinario Zootecnista**

por

**Josefina Bárcenas Ortiz.
MVZ. Esp. Cart. Puerto Reyes Delgado.
MVZ. FND. MSc. Gustavo Adolfo García Sánchez.**

México, D.F., 2003.

DEDICATORIA

A ese ángel llamado Dutch, que me dio la oportunidad de estar a su lado y compartir su vida conmigo; que me enseñó, me apoyó y siempre tuvo tiempo para mí. Por brindarme su cariño y paciencia incondicional.

A mis hijas, que siempre tienen tiempo para mí y hacen que mi vida este completa.

A todos esos ángeles que nos dan la oportunidad de aprender y vivir, a ellos por permitir que esta noble profesión exista.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme un lugar y formar parte del cumplimiento de mis metas.

A la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia que me proporcionó un segundo hogar, donde aprendí y ame a mi profesión.

A todos los académicos por la paciencia, confianza, dedicación y apoyo que me otorgaron.

A los asesores, por haber aceptado colaborar en la realización de este trabajo.

Al MUZ Esp. Cert. Fausto Reyes Delgado, por ser mi maestro, compartir su experiencia clínica y ser mi amigo.

A la Dra. Silvia Elena Buntinx Dios por sus enseñanzas e instrucciones, por confiar en mí como estudiante. Por ser mi maestra, apoyarme y ser mi amiga.

A mi mamá, por su apoyo, confianza y dedicación incondicional, al proporcionarme un fuerte pilar que me sirvió de apoyo para terminar mi carrera y cumplir una de mis metas más importantes. Gracias por todo, sin ti no lo hubiera logrado.

A mi tío Alfredo, por confiar en mi trabajo, creer en mí y apoyarme a lo largo de mi carrera. Gracias por ser un padre para mí.

A la Sra. Paz por su paciencia, apoyo y confianza.

Al MUZ Dipl. Juan José Pérez Rivero Cruz y Celis y al MUZ Luis Antonio Guevara Salas por ser mis maestros y amigos.

Al MUZ Jorge L. Maldonado por su apoyo y confianza, por su trabajo en las cuestiones de diseño para la realización de este trabajo.

Al MUZ Juan Jesús Tadeo Trejo, a ti por ser mi maestro, por apoyarme incondicionalmente, por tu paciencia y cariño. Gracias a ti descubri que esta profesión es mi vida.

Gracias a todas las personas que me apoyaron y me instruyeron, gracias por confiar en mí.

INDICE

Página

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
CAPITULO 1	
Embriología Ocular y de la Retina.....	5
CAPITULO 2	
Anatomía Ocular y Retiniana.....	8
CAPITULO 3	
Histología de la Retina.....	10
3.1 Epitelio Pigmentario de la Retina (EPR).....	11
3.2 Capa de células visuales conos y bastones ó	
capa de fotorreceptores.....	13
3.2.1 Bastones.....	13
3.2.2 Conos.....	14
3.3 Membrana limitante externa.....	15
3.4 Capa nuclear externa.....	16
3.5 Capa plaxiforme externa.....	16
3.6 Capa nuclear interna.....	16
3.6.1 Células Bipolares.....	17
3.6.2 Células Horizontales.....	17
3.6.3 Células Amacrinas.....	17

	3.7 Capa plexiforme interna.....	18
	3.8 Capa de células ganglionares.....	18
	3.8.1 Células Ganglionares.....	18
	3.8.2 Células correspondientes a vasos sanguíneos.....	18
	3.9 Capa de fibras nerviosas.....	19
	3.10 Membrana limitante interna.....	19
CAPITULO 4		
	Irrigación de la Retina.....	20
CAPITULO 5		
	Fisiología de la Visión.....	22
CAPITULO 6		
	Atrofia Progresiva de Retina.....	26
	6.1 Historia.....	28
	6.2 Etiología y Fisiopatología.....	29
	6.3 Signología.....	30
	6.4 Diagnóstico.....	33
	6.4.1 Diagnóstico Diferencial.....	36
	6.5 Tratamiento.....	36
	ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.....	37
	LITERATURA CITADA.....	39
	Figura 1. Tubo neural y ectodermo.....	5
	Figura 2. Evaginación del tubo neural.....	5
	Figura 3. Invaginación de la parte distal de la vesícula.....	6

Figura 4. Desprendimiento del ectodermo.....	6
Figura 5. Diferenciación de las capas de la copa óptica.....	7
Figura 6. Anatomía microscópica de la retina.....	15
Figura 7. Anatomía e Histología de la retina.....	21
Figura 8. Secuencia de la fototransducción.....	23
Figura 9. Cascada de la fototransducción.....	25
Figura 10. Ondas normales del Electroretinograma.....	34
Cuadro 1. Clasificación de Atrofia Progressiva de retina.....	28
Cuadro 2. Presentación de APR.....	32
Cuadro 3. Presentación de signos y diagnóstico por ERG.....	35
Apéndice I. Signología clínica de APR.....	44

RESUMEN

BARCENAS ORTIZ JOSEFINA. Atrofia Progresiva de Retina en perros: Fisiopatología, Diagnóstico y Tratamiento. Estudio Recapitulativo (bajo la dirección del MVZ.Esp.Cert. Fausto Reyes Delgado y el MVZ. Ph.D. MSc. Gustavo Adolfo García Sánchez).

La Atrofia Progresiva de Retina (APR) es un término general que describe degeneraciones hereditarias en la retina que afectan a un gran número de razas caninas. La importancia de la enfermedad radica en su resultado final, causado por el desarrollo anormal o por el deterioro progresivo del tejido retiniano que origina ceguera bilateral en los perros. Los tipos más importantes de APR se caracterizan por las anomalías irreversibles y progresivas de los fotorreceptores, con degeneración secundaria de los componentes retinianos restantes. Se han determinado una serie de grupos principales: APR generalizada y APR central. El diagnóstico de la enfermedad está dado por las manifestaciones clínicas y por el progreso de esta, evaluado mediante el examen oftalmoscópico y confirmado por la Electroretinografía (ERG). Los signos clínicos que se observan más comúnmente son: reflejo pupilar retardado y cambios en el ERG. La confirmación del diagnóstico se realiza por medio de la ERG, la cual, ofrece información sobre la actividad fotosensible de los fotorreceptores, epitelio pigmentario y células transmisoras.

Introducción

El ojo es un órgano de gran precisión y extremadamente eficaz cuando está en perfecto estado, lo que implica que la calidad óptica depende de la conservación de sus estructuras anatómicas, así como de su fisiología¹. Particularmente, la retina es una de las estructuras sensoriales más complejas del sistema nervioso; convierte la energía luminosa de un estímulo visual en energía química, necesaria para generar señales eléctricas que son conducidas a la corteza visual del cerebro².

En animales con ceguera repentina e inexplicable, donde la retina aparece normal o no es visible del todo, es deseable determinar más específicamente la integridad funcional de la retina³. Algunas enfermedades oculares asociadas con la pérdida de la función de una o más estructuras del ojo pueden ocasionar lesiones o daños permanentes e irreversibles, una de ellas es: la *Atrofia Progresiva de Retina*¹.

La retina forma parte de la capa nerviosa del ojo, tiene 10 capas que pueden ser identificadas en un examen histológico, dentro de las cuales se encuentran, de afuera hacia adentro^{4,5}:

1. Epitelio pigmentario de la retina.
2. Capa de células visuales (capa de conos y bastones) ó capa de fotorreceptores.
- 3.- Membrana limitante externa.
- 4.- Capa nuclear externa.
- 5.- Capa plexiforme externa.
- 6.- Capa nuclear interna.
- 7.- Capa plexiforme interna.
- 8.- Capa de células ganglionares.

9.- Capa de fibras nerviosas.

10.- Membrana limitante interna^{4,5}.

La **Atrofia Progresiva de Retina (APR)** es un término general que describe degeneraciones hereditarias en la retina, que afectan a un gran número de razas caninas⁶. Cada subtipo de APR representa una degeneración única de fotorreceptores, genéticamente diferente en algunas razas, aunque compartan lesiones oftalmoscópicas similares⁷. Fue descrita por primera vez en 1911 en perros de la raza Setter Gordon y para 1975 se da la primera definición de la enfermedad de conos y bastones, así como la caracterización del único gen específico de raza, en esta enfermedad⁸. La cual se registró en 1988 en 86 razas, incluyendo perros mestizos. La APR pertenece a un grupo de enfermedades hereditarias de la retina, ligada a un gen autosómico recesivo en perros, cuya clasificación incluye la edad, presentación y rango de progresión^{4,5,7,9}. La importancia de la enfermedad radica en su resultado final, causado por el desarrollo anormal o por el deterioro progresivo del tejido retiniano que origina ceguera bilateral en los perros². En los humanos la enfermedad se conoce como Retinitis Pigmentosa ¹⁰.

Los tipos más importantes de APR se caracterizan por las anomalías irreversibles y progresivas de los fotorreceptores, con degeneración secundaria de los componentes retinianos restantes. Se han determinado una serie de grupos principales¹:

- **Atrofia Progresiva de Retina generalizada (APRg):** Afecta principalmente a las células fotorreceptoras con tres presentaciones:
 - Temprana de rápida progresión.
 - Temprana de progresión lenta.

- Tardía de lenta progresión^{4,5,9}.
- Atrofia Progresiva de Retina central (APRC): Las anomalías se presentan en el Epitelio pigmentario de la retina, con degeneración eventual de las células; también es llamada Distrofia del Epitelio Pigmentario de la Retina^{4,5,9}.

El diagnóstico de la enfermedad está dado por las manifestaciones clínicas y por el progreso de esta, evaluado mediante el examen oftalmoscópico y confirmado por la Electrorretinografía (ERG)^{1,2}. Los signos clínicos que se observan más comúnmente son: reflejo pupilar retardado y cambios en el ERG³. En el diagnóstico diferencial, la enfermedad podría confundirse con degeneraciones retinianas progresivas, difusas, bilaterales, no hereditarias. Su diferenciación es difícil, en especial en los estadios finales⁴.

La ERG está indicada cuando se sospecha de una enfermedad retiniana, y cuando los resultados del examen oftalmoscópico no revelan si existe una adecuada función de la retina, pero que detectan cambios en la misma^{11,12}. La ERG es el mejor examen para un diagnóstico clínico temprano, si se compara el tiempo de diagnóstico en el examen oftalmoscópico, contra la ERG, se reduce mucho el tiempo para el mismo, por ejemplo: Cocker Spaniel, examen oftalmoscópico de 4 a 8 años; ERG de 2 a 2.5 años².

Considerando la importancia que tiene la retina dentro de la fisiología ocular, así como la fisiopatología de la Atrofia Progresiva de Retina; el objetivo de este estudio es proporcionar información actualizada sobre el tema y sobre los avances científicos que se están realizando para su diagnóstico y control, y además dar a conocer la información obtenida a MVZ's, estudiantes, Asociaciones de registro y Criadores.

CAPITULO 1

EMBRIOLOGÍA OCULAR Y DE LA RETINA.

El ojo se forma a partir del neuroectodermo del tubo neural y del mesodermo y ectodermo superficial que lo rodean y lo cubren. El neuroectodermo aporta la retina y el nervio óptico, mientras que el mesodermo forma la estructuras remanentes, con excepción del cristalino, las glándulas lagrimales y los epitelios del saco conjuntival, así como los párpados, los cuales provienen del ectodermo superficial^{4,9,13,14}.

Las tres capas del globo ocular -retina, coroides y esclerótica- reflejan el origen del ojo como una proliferación del encéfalo embrionario; la retina corresponde al tejido encefálico y se continúa con él; la coroides corresponde a la ploaracnoides y la esclerótica, a la duramadre. El desarrollo empieza con una evaginación lateral (vesícula óptica) en el extremo rostral del tubo neural, que toma contacto con el ectodermo que lo cubre y lo estimula para que se engruese^{4,9,13,14}. (Ver Figura 1 y Figura 2)

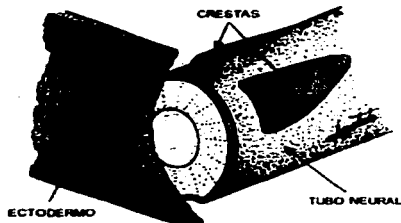


FIGURA 1. TUBO NEURAL Y ECTODERMO
 (Elaborado por: Médico Ilustrador Juan Jesús Tadeo T.)

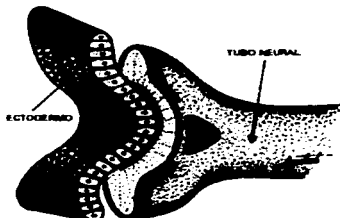


FIGURA 2. EVAGINACIÓN DEL TUBO NEURAL
 (Elaborado por: Médico Ilustrador Juan Jesús Tadeo T.)

Poco después, la parte distal (anterior) de la vesícula se invagina para formar una copa (óptica) de doble pared. La invaginación es incompleta en su lado ventral y deja una fisura^{4,9,13,14}. (Ver Figura 3)

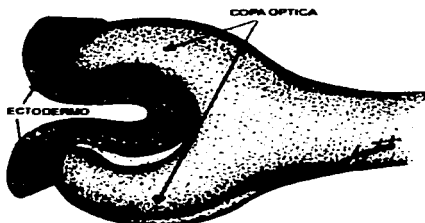


FIGURA 3. INVAGINACIÓN DE LA PARTE DISTAL DE LA VESÍCULA
(Elaborado por: Médico Ilustrador Juan Jesús Tello T.)

El ectodermo engrosado (plácoda del cristalino) que cubre la copa se invagina, se desprende y se redondea para formar una vesícula más pequeña (vesícula del cristalino) que ocupa la boca de la copa óptica^{4,9,13,14}. (Ver Figura 4)

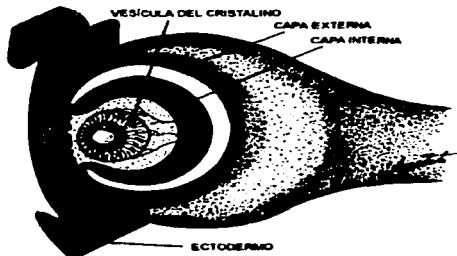


FIGURA 4. DESPRENDIMIENTO DEL ECTODERMO, CON
FORMACIÓN DE LA VESÍCULA DEL CRISTALINO
(Elaborado por: Médico Ilustrador Juan Jesús Tello T.)

Las dos paredes de la copa óptica dan origen a la capa pigmentada y a la capa sensitiva de la retina. La capa externa (que sigue siendo fina) no tarda en adquirir gránulos de pigmento. La capa interna, se engruesa y sus células forman unos estratos. Las células más externas, que están más cerca de la capa pigmentada, se diferencian en conos y bastones. Las células que están más adentro forman las células ganglionares y gliales. La copa se agranda mientras tienen lugar estos cambios; sus bordes se desplazan sobre la superficie anterior de la vesícula del cristalino y finalmente delimitan la pupila. El mesénquima (cuerpo vítreo primario) que ocupa la copa óptica es invadido a través de la fisura óptica por vasos sanguíneos (hialoideos) ^{4,9,13,14} (Ver Figura 5).

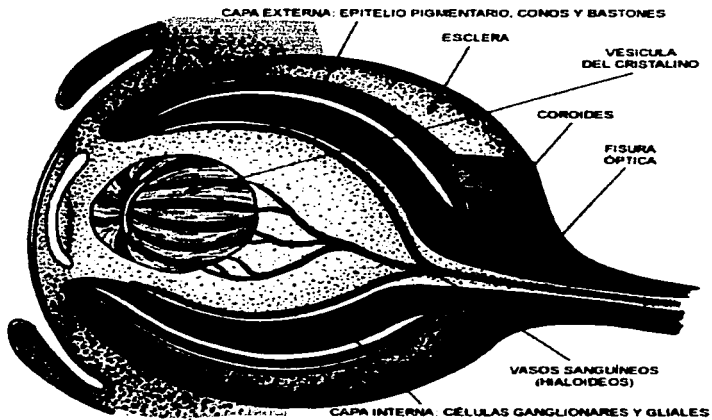


FIGURA 5. DIFERENCIACIÓN DE LAS CAPAS DE LA COPA ÓPTICA
(Elaborada por: Médico Ilustrador Juan Jesús Tadeo T.)

CAPITULO 2

ANATOMÍA OCULAR Y RETINIANA.

Los ojos se encuentran localizados en la región ocular, su posición en la cabeza está en relación con el ambiente (orientados hacia adelante en perros y gatos). El ojo, órgano de la visión, está compuesto de un globo ocular y diversos anexos (estructuras accesorias) como son: músculos oculares que mueven al globo ocular, los párpados que lo protegen y el aparato lagrimal que mantiene húmedas las partes expuestas^{13,14}.

El ojo está compuesto de tres capas o túnicas que rodean y encierran los componentes de refracción o dióptricos y son: túnica fibrosa, túnica vascular y túnica nerviosa^{13,14,15}.

La túnica fibrosa consiste de tejido colágeno denso y se divide en la esclerótica, la cual es la parte opaca de la túnica fibrosa y la córnea que representa la cuarta parte de la túnica y sobresale hacia delante y constituye la porción transparente de esta^{13,14,15}.

La túnica vascular, también conocida como uvea, está en contacto con la esclerótica y consta de tres zonas: la coroides que tapiza la esclerótica desde el nervio óptico casi hasta el limbo, seguida por el cuerpo ciliar que tiene forma triangular, como una zona engrosada frente al limbo y por el iris y el Iris, suspendido entre la córnea y el cristalino, que se inserta hacia la periferia en la esclerótica y en el cuerpo ciliar; la abertura que tiene al centro se conoce como pupila^{13,14,15}.

La túnica nerviosa o interna contiene las células fotorreceptoras y se conoce como retina^{13,14,15}. La retina es la capa interna sensible a la luz que tapiza el segmento posterior del globo ocular. Su cara interna está en contacto con el humor vítreo y su cara externa con la coroides; está firmemente adherida a la *ora ciliar retinae* así como alrededor del margen del disco óptico (*papila óptica*)^{16,17}. La retina se extiende desde la papila óptica, hasta el cuerpo ciliar¹ donde se continúa como una capa no nerviosa (no fotosensible) de células epiteliales y epitelio pigmentado. El punto de transición de células epiteliales no fotosensibles a fotosensibles se llama *ora ciliar retinae*; en este punto las células epiteliales no fotosensibles y las células pigmentadas están colocadas como una doble capa celular, que en relación con el cuerpo ciliar se denomina "parte ciliar de la retina"; la continuación caudal es la *parte irídica retinal*¹⁵. La retina se mantiene en el lugar mediante la presión del humor vítreo y líquido acuoso¹ (Ver Figura 6).

CAPITULO 3

HISTOLOGÍA DE LA RETINA.

Histológicamente, la retina está formada por 10 capas, nueve de las cuales forman parte de la retina sensora interna y la última capa es el soporte (epitelio pigmentario). La retina óptica se extiende del disco óptico a la *ora ciliar retinae*, en la cual se reduce a 2 capas celulares epiteliales del cuerpo ciliar. Al ser un órgano sensorial muy especializado consta de una unidad sensora de tres neuronas, que procesa el estímulo y lo envía al cerebro para la respuesta visual. Las 10 capas de adentro hacia afuera son^{4,5,9,14}:

1. Epitelio pigmentario de la retina (EPR).
2. Capa de células visuales (capa de conos y bastones) ó Capa de fotorreceptores.
3. Membrana limitante externa.
4. Capa nuclear externa.
5. Capa plexiforme externa.

6. Capa nuclear interna. **Neurona I**
7. Capa plexiforme interna.

8. Capa de células ganglionares. **Neurona II**
9. Capa de fibras nerviosas.
10. Membrana limitante interna.

Neurona III

Modificado de Gelatt, 1999; Severin, 1995 y Slatter, 1990^{4,5,9}.

3.1 Epitelio pigmentario de la retina (EPR).

Es la capa más alejada de la retina, está pigmentada en la parte no-tapetal del fondo dándole un color café homogéneo⁹. Esta capa es adyacente al complejo basal coroideo, sus células son cúbicas y tienen núcleos parabasales y gránulos pigmentados dispuestos centralmente. Los procesos celulares alargados se extienden entre los fotorreceptores; el contacto estrecho de las células pigmentadas con los fotorreceptores en apariencia es necesario para la síntesis del pigmento visual. La evidencia sugiere que las células epiteliales pigmentadas constituyen un sitio de almacenamiento de vitamina A¹⁵. A partir de este, se suministra la energía necesaria a los segmentos externos de los bastones mediante capilares y a través de los cuales se disuelven y reabsorben las láminas gastadas¹.

Las células del EPR, se organizan como una sola capa de células que reposan sobre una membrana basal (participando en la constitución de la membrana de Bruch's). Se caracterizan por la presencia de gránulos de melanina en su citoplasma, que absorben la luz que llega hasta su nivel; como las Células de Müller^{14,16}.

Las células de Müller son células gliales especiales, cuyos núcleos se sitúan en la capa nuclear externa y cuyas prolongaciones se extienden a través de todas las capas, desde la limitante externa a la limitante interna. La membrana limitante externa esta formada por uniones adherentes entre estas células de Müller y los segmentos internos de los fotorreceptores. La membrana limitante interna, está formada por uniones de las prolongaciones terminales de las células de Müller, que se extienden lateralmente y una membrana basal^{14,16}.

Los discos membranosos que contienen los pigmentos visuales están renovándose continuamente en el caso de los bastones. Nuevos discos se añaden a nivel de la unión de los segmentos interno y externo, que van desplazando hacia la zona del EPR a los discos viejos. Estos discos más externos son fagocitados por las células del epitelio pigmentario durante el ciclo diurno y convertidos en fagosomas¹⁹.

En el caso de los conos las células del EPR también fagocitan sus porciones más externas durante el ciclo diurno, pero en diferentes períodos del día. Así, en el caso de los bastones, la fagocitosis se produce fundamentalmente hacia la hora de la salida del sol, mientras que en el caso de los conos los procesos de fagocitosis aumentan cuando se acerca la puesta de sol¹⁹.

Conos y bastones se desprenden de la membrana fija de los paquetes de discos del segmento externo. Estos son fagocitados (fagosomas) subsecuentemente por el epitelio pigmentario retiniano y degradados enzimáticamente por el sistema lisosomal²⁰.

Las anomalías en el proceso de renovación del segmento externo han sido demostradas en enfermedades hereditarias, afectando el complejo EPR-células visuales. En los perros y ratones, ocurre primariamente en los bastones. Los conos son solo afectados en los procesos degenerativos de células visuales, pero no es posible determinar si las anomalías de renovación existen²⁰.

3.2 Capa de células visuales conos y bastones ó capa de fotorreceptores.

Consiste de segmentos internos y externos de los conos y bastones⁵. Son células neuroepiteliales modificadas para recibir, transducir y transmitir el estímulo visual¹⁵.

Los segmentos internos de los bastones son más delgados que los de los conos. A nivel de la unión entre los segmentos internos y externos de los fotorreceptores existe un cilio de unión. A partir de estos cilios se producen una serie de evaginaciones e invaginaciones de la membrana plasmática de los fotorreceptores que dan lugar a los segmentos externos. Esta es la porción de los fotorreceptores donde se encuentran los pigmentos visuales¹⁸.

Los segmentos externos de los conos y bastones derivan de repliegues de la membrana plasmática. Al final a nivel de los bastones, los segmentos externos están constituidos por discos membranosos aislados de la membrana plasmática donde se encuentran inmersos los pigmentos sensibles a las radiaciones luminosas. Por contra, en los conos no existen discos membranosos aislados, sino múltiples repliegues de la membrana plasmática¹⁸.

3.2.1 Bastones

Los bastones son más sensibles a la luz y el movimiento. Son de importancia especial para la visión en la oscuridad (visión escotópica)⁵. Estas células están formadas por un segmento externo, cilio de conexión, segmento interno, fibra externa del bastón, pericarion, fibra interna del bastón y esférula del bastón. El segmento externo es un

proceso celular alargado que contiene muchas láminas de doble membrana y el pigmento visual "*rodopsina*"¹⁵.

La "*rodopsina*" esta formada por una molécula proteica, la "*opsina*", que se fabrica en el aparato de Golgi (situado en los segmentos internos) y el retinal. La *opsina* se dirige hacia la zona del cilio de unión gracias a la acción de proteínas G y desde ahí pasa hacia el segmento externo¹⁸.

La otra parte del pigmento visual, el retinal (derivado de la vitamina A) es proporcionada a los discos desde el epitelio pigmentario a través de proteínas transportadoras (proteínas IRPB) que se encuentran a nivel de la matriz que existe entre los distintos fotorreceptores¹⁸.(Ver Figura 6).

3.2.2 Conos

Son similares a los bastones y poseen láminas segmentarias externas, que contienen "yodopsina". Los cilios de conexión están constreñidos, y tanto el segmento interno como el externo, tienen apariencia en forma de cono. Un cono no contiene cromatina tan densa como la de un bastón; los cuerpos celulares se localizan en la capa nuclear externa¹⁵. Los conos son usados para la discriminación del color, la visión con la luz brillante (visión fotópica) y la visión focal aguda^{2,12}.

Algunas especies de mamíferos, poseen una visión dicromática debida a la presencia de sólo dos tipos de conos: los sensibles a las longitudes de onda medias y cortas¹⁸.

Junto con los conos y bastones encontramos cuatro tipos de neuronas: células bipolares, ganglionares, horizontales y amacrinas ²¹(Ver figura 6).

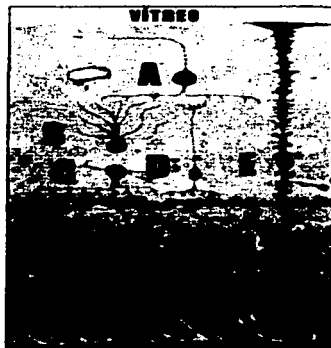


Figura 6. Anatomía microscópica de la retina.

- A. Células Ganglionares.
- B. Células Amacrinas.
- C. Células Horizontales.
- D. Células Bipolares.
- E. Células de Müller.
- F. Bastones.
- G. CONOS. (Modificado de Peterson-Jones y Crispin²²)

3.3 Membrana limitante externa.

Los segmentos internos de la capa de células visuales son separados del núcleo de los fotorreceptores por esta membrana, compuesta de las densidades de la unión celular y las adherencias zonulares que están firmemente atadas al segmento interno de conos y bastones por las células de Müller. Tienen como función ayudar a mantener la localización

del núcleo del fotorreceptor lejos del alto metabolismo del segmento interno, reduciendo el potencial del daño oxidativo ⁴.

3.4 Capa nuclear externa.

Contiene el soma de los cuerpos celulares de los fotorreceptores. La capa nuclear externa se adelgaza gradualmente en la retina periférica y disminuye la densidad de los conos y bastones. Las estructuras adicionales de esta capa son: fibras externas de conos y bastones, axones de conos y bastones y los procesos de las células de Müller. Los axones de los núcleos de conos y bastones se extienden dentro de la capa plexiforme externa para hacer sinapsis con las células bipolares y horizontales⁴.

3.5 Capa plexiforme externa.

Está compuesta por las extensiones axonales de los fotorreceptores encerrados en el citoplasma de las células de Müller, para una expansión sináptica con las dendritas de las células bipolares y horizontales³.

3.6 Capa nuclear interna.

Compuesta por el soma de las células horizontales, bipolares, amacrinas y células de Müller. Las neuronas en esta capa mantienen conexiones entre la capa de células visuales y la capa de células ganglionares; estas células envuelven la modificación e integración del estímulo⁴.

3.6.1 Células Bipolares

Conectan con las terminaciones sinápticas de los fotorreceptores y transmiten las señales hacia las células ganglionares. Presentan un cuerpo celular situado en la capa nuclear interna, desde donde parte una expansión externa dendrítica, que se dirige hacia la capa plexiforme interna o axón más larga que termina a nivel de la capa plexiforme interna, haciendo sinapsis con las células ganglionares¹⁸.

3.6.2 Células Horizontales

Son las mediadoras de las interacciones laterales entre los fotorreceptores y las células bipolares²². También responden a la luz con una hiperpolarización, pero a la vez, existen sinapsis recíprocas desde las células horizontales hacia los fotorreceptores. Estas sinapsis hacen que la información de las redes de células horizontales, que se encuentran extensamente acopladas a través de los contactos eléctricos que realizan una suma especial de los estímulos, colaborando en la organización centro/periférica de los campos receptores de las células ganglionares¹⁸.

3.6.3 Células Amacrinas

Estas presentan un cuerpo celular situado en la capa nuclear interna. No reciben conexiones directas de los fotorreceptores, sino sólo de células ganglionares, retroalimentando también a las células bipolares. Por lo tanto, forman la vía de asociación lateral a nivel de la plexiforme interna¹⁸.

3.7 Capa plexiforme interna.

Compuesta de los axones de las células bipolares, horizontales y amacrinas y las dendritas de las células ganglionares. Ocurriendo numerosas sinapsis. Estas conexiones laterales entre células, coordinan e integran la función retiniana⁹.

3.8 Capa de células ganglionares.

Contiene las células ganglionares y neurogliales y los vasos sanguíneos retinianos. Consiste de una sencilla capa de células, excepto en el área central y visual⁴.

3.8.1 Células Ganglionares.

Poseen un cuerpo celular voluminoso y ramificaciones dendríticas que forman sinapsis a nivel de la plexiforme interna, con las terminaciones de las células bipolares y amacrinas. Su axón se sitúa a nivel de la capa de fibras nerviosas y sólo se mieliniza a nivel del nervio óptico, por fuera ya del globo ocular. Este axón llega hasta el cuerpo geniculado externo, donde ocurre la siguiente sinapsis visual^{14,18}.

3.8.2 Células correspondientes a vasos sanguíneos.

Estos vasos se pueden encontrar a nivel de casi todo el espesor de la retina, desde la capa de fibras del nervio óptico, hasta la capa plexiforme externa e incluso la capa nuclear

externa. La delicada capa de los fotorreceptores se nutre directamente de ramas que provienen de la arteria coriocapilar^{14,18}.

3.9 Capa de fibras nerviosas.

Los axones de las células ganglionares se unen en esta capa⁴, estos axones no están mielinizados y se dirigen al disco óptico⁵. Los astrocitos se caracterizan por un cuerpo celular aplanado y una serie de procesos radiales llenos de filamentos intermedios; se encuentran casi exclusivamente a nivel de la capa de fibras del nervio óptico. Su morfología cambia según su localización, de manera que pasan de ser muy elongadas a nivel de la retina central, a una morfología estrellada a nivel de la retina periférica¹⁸.

3.10 Membrana limitante interna.

Formada por la fusión de las terminaciones de las células de Müller. En la sustancia interna vítrea de estas expansiones, una parte de la membrana basal comprende la membrana limitante interna, con la contribución de remanentes de la inserción de fibrillas vitreales⁴ (Ver Figura 7).

CAPITULO 4

IRRIGACIÓN DE LA RETINA.

El abastecimiento de sangre de la retina proviene de dos fuentes: 1) la lámina coriocapilar, que nutre al epitelio pigmentado, la capa de conos y bastones y la capa nuclear externa; y 2) la arteria retiniana, que atraviesa la papila óptica pasa junto a esta y continúa en la retina en la capa de fibras nerviosas, donde se ramifica conforme se extiende hasta la "ora ciliar retinae". Los capilares de este sistema se anastomosan solamente unos con otros y se reúnen en el sistema venoso retiniano¹⁷.

La arteria retiniana abastece las capas internas de la retina (fibras nerviosas, células ganglionares, capa plexiforme interna y capa nuclear interna). La arteria retiniana crece desde la papila en la retina hacia la "ora ciliar retinae" durante la vida embrionaria; los gatitos y cachorros recién nacidos y las ratas de cuatro días de edad tienen vasos retinianos que llegan a la mitad del camino de la "ora ciliar retinae"¹⁷.

Los perros y gatos poseen una serie de arteriolas cilio retinianas. Estas son arterias terminales que irrigan las capas anteriores de la retina. En los gatos las arterias y venas difunden desde el borde de la papila. En los caninos, las arterias difunden desde el borde de la papila; las venas pasan claramente hasta el centro, donde pueden anastomosarse en forma parcial. El patrón de los vasos principales de la retina es en forma de "T". En los perros la rama de la "T" apunta verticalmente hacia arriba. Los otros vasos abrazan el área central¹. (Ver Figura 7)

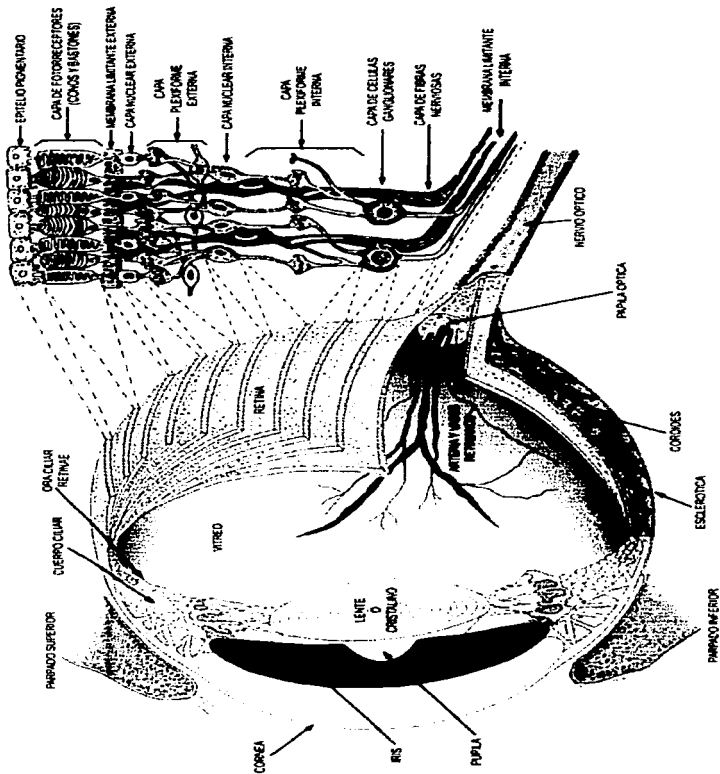


FIGURA 7. ANATOMIA E HISTOLOGIA DE LA RETINA

(Elaborado por: Médico Ilustrador Juan Jesús Tadeo T.)

CAPITULO 5

FISIOLOGÍA DE LA VISIÓN.

La Retina y el nervio óptico son derivados del cerebro anterior; consecuentemente, su morfología es similar al cerebro. La retina sensora está conectada al cerebro por el nervio óptico y el tracto óptico. Las células fotorreceptoras (conos y bastones) contienen foto pigmentos que al exponerse a un estímulo luminoso producen energía química¹. Iniciando una serie de reacciones químicas. La secuencia de estas reacciones propagan el impulso eléctrico², el cual es recibido y modificado en varias direcciones por células que se encuentran en la capa nuclear interna (amacrinas, bipolares y horizontales). El mensaje modificado es transferido a las células ganglionares, la capa de fibras nerviosas (axones) y se extiende a través del nervio óptico al cerebro. La visión actual toma lugar en la corteza visual³.

Los bastones son excitados por un estímulo luminoso que es absorbido por el grupo absorbente llamado cromóforo, el cual debe sufrir un cambio conformacional. La molécula fotosensible de los bastones es la rodopsina. La hiperpolarización en la membrana plasmática inducida por la luz se transmite pasivamente desde el segmento externo, hasta el cuerpo sináptico. La rodopsina foto excitada desencadena una cascada enzimática, cuyo efecto es la hidrólisis del GMPc ²⁴.

La transducina, proteína acopladora de señales de la excitación visual, es un miembro de las proteínas G. Esta proteína periférica de membrana sufre interconversión; la rodopsina foto excitada activa la transducina, la cual activa a la fosfodiesterasa, que a su vez hidroliza al GMPc ²⁴ (Ver Figura 8).

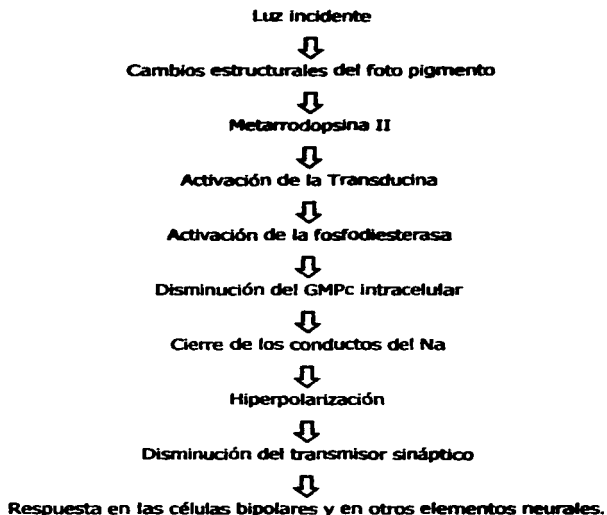


Figura 8. Secuencia de los cambios que ocurren en los bastones y conos durante la foto transducción. (Modificado de Genong, 1994¹¹)

El procesamiento de la información visual en la retina incluye la formación de tres imágenes, la primera es formada por la acción de la luz sobre los fotorreceptores, en las células bipolares se transforma una segunda imagen y ésta a su vez se convierte en una tercera imagen en las células ganglionares. En la formación de la segunda imagen, la señal es alterada por las células horizontales y en la formación de la tercera, es alterada por las células amacrinas. La activación de fotorreceptores produce hiperpolarización en la

célula horizontal, la cual a su vez inhibe la respuesta de los fotorreceptores centralmente activados ayudando a agudizar los bordes de un estímulo y mejorar la discriminación²¹.

El sistema visual canino es capaz de funcionar bajo un rango amplio de condiciones luminosas, un método usado por los perros con luz baja, es mediante el uso del "tapetum lucidum", que es una capa de células altamente reflectivas localizadas detrás de los fotorreceptores. Esta capa es responsable del brillo luminoso cuando una luz brillante golpea el ojo canino en la oscuridad²⁵.

Todas las capas celulares de la retina son potencialmente susceptibles a anomalías hereditarias. En el perro, esto representa un amplio rango de enfermedades hereditarias de la retina que afectan en forma compleja la capa de fotorreceptores y la del epitelio pigmentario⁴ (Ver Figura 9).

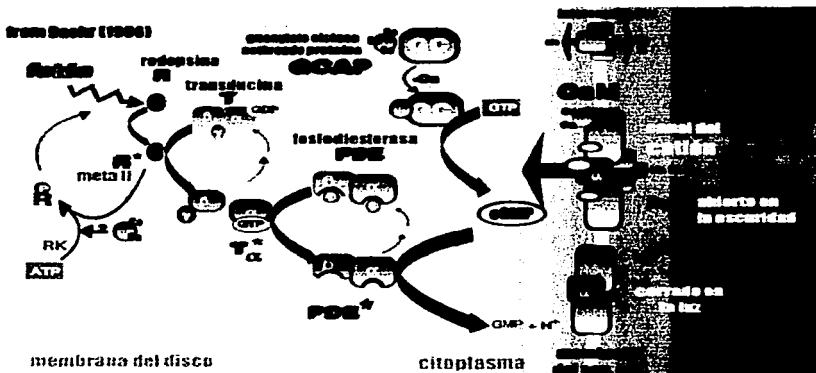


Figura 9. Cascada de la Fototransducción.

ATP: Adenosín Trifosfato.

GMP: Guanosín Monofosfato Fosfodiesterasa.

PDE: Enzima de la foto transducción.

GTP: Guanosín Trifosfato Fosfodiesterasa.

cGMP: Guanosín Monofosfato Fosfodiesterasa cíclico.

T α : Transducina subunidad alfa.

R* meta II: Metarodopsina II.

PDE*: Enzima de la fototransducina subunidad alfa y beta.

GC: Guanosín cíclasa.

(Modificado de Heíga Kolb, Eduardo Fernández y Ralph Nelson, 2002¹⁸)

CAPITULO 6**ATROFIA PROGRESIVA DE RETINA.**

La Atrofia Progresiva de la Retina (APR) comprende un diverso grupo de degeneraciones hereditarias de la retina⁷. La enfermedad afecta a muchas razas de perros, cada una de manera específica; en general se cree que esa condición es hereditaria, pero cada raza puede tener un modo de herencia especial e individual. Frecuentemente esta atrofia afecta a la capa de células visuales o fotorreceptoras, siendo los bastones los primeros en afectarse². Los signos clínicos y oftalmoscópicos son similares y eventualmente conllevan a la ceguera²⁶. La APR siempre puede presumirse a una característica recesiva autosomal la cual requiere de un par de cromosomas. El Husky Siberiano es la única raza que provee un modo diferente de heredabilidad, y está ligado al sexo. Un perro con una única copia del gen no manifestará APR, pero es capaz de pasar el gen defectuoso a su prole²⁷. La APR ha sido dividida en dos tipos: APR generalizada (APRg) y APR central (APRc) ⁴. De acuerdo a la edad de presentación y el rango de progresión de los signos clínicos, puede clasificarse en un amplio grupo: Uno de presentación temprana, y de rápida progresión; y un segundo grupo de presentación temprana, pero de lenta progresión. El tercer grupo es de presentación tardía, y de enfermedad degenerativa lenta⁷.

Algunos autores subdividen a la APR en enfermedades: degenerativas y del desarrollo. La clase de enfermedades del desarrollo representa un largo agregado de desórdenes genéticamente distintos, que se expresan citológicamente en el periodo postnatal, cuando las células visuales se diferencian. Estas incluyen: degeneración temprana de la retina-gen loci, displasia fotorreceptora y displasia de conos y bastones

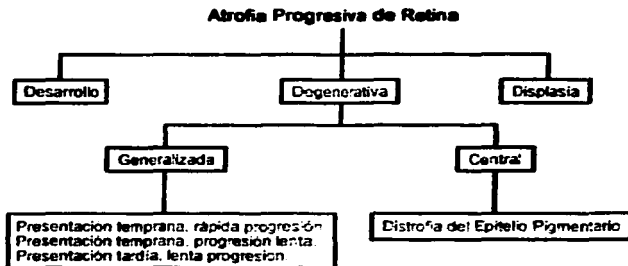
tipo 2. En contraste, la clase de enfermedades degenerativas representa defectos en las células fotorreceptoras degeneradas que incluyen mutaciones, como: degeneración progresiva de conos y bastones y APR ligada al gen loci X²⁸.

La APR comprende displasias y degeneraciones. La displasia se define como un desarrollo anormal del tejido retiniano. La degeneración ocurre cuando el tejido se desarrolla normalmente y se atrofia. Recientemente los oftalmólogos veterinarios han descrito una atrofia asociada con cambios en el apetito y en el consumo de agua, esta enfermedad se conoce como Ceguera Espontánea Súbita Adquirida (CESA), puede afectar cualquier raza de perros, incluyendo criollos o mestizos².

El término de displasia se emplea para designar un síndrome que consta de anomalías congénitas múltiples, incluyendo anomalías bilaterales oculares. Esta displasia se divide en cuatro categorías:

1. La que resulta de una extensión hiperplástica en el epitelio pigmentario de la retina²⁹.
2. En esta 2ª categoría hay daño secundario de la retina por el epitelio pigmentario²⁹.
3. Ocurre en una área normal del epitelio pigmentario²⁹.
4. Puede envolver a la retina entera o una pequeña porción de ésta²⁹.

Dentro del grupo de displasia y degeneración, la enfermedad se subdivide de acuerdo al tipo de célula primaria afectada⁴ (Ver Cuadro 1).

Cuadro 1. Clasificación de Atrofia Progresiva de Retina.


 Modificado de Gelatt 1999, Severin ^s 1995, y Slatter 1990^{43,9}.

6.1 Historia.

La APR se descubre por primera vez en 1911 en un criadero de Setter Gordon entonces se le denominó atrofia progresiva de la retina generalizada⁷⁰. De 1938 a 1955 se comprobó que la raza Setter Gordon esta predispuesta a padecer Atrofia Progresiva de Retina (APR). En 1975 se da la primera definición de la enfermedad de conos y bastones en diferentes formas de APR, así como la caracterización de enfermedad genética específica de raza. Posteriormente, en 1978, se menciona y estudia el defecto bioquímico en la degeneración de conos y bastones tipo 1 en perros de raza Setter Irlandés y en 1982, la del tipo 2 en Collies. Hacia 1986 los criadores de la raza Husky Siberiano & Dolly Trauner del Canine Eye Registration Foundation (CERF), reconocen que únicamente los machos padecen APR ^{4,71}.

En 1988, se advierte que la degeneración progresiva de conos y bastones en Poodles Miniatura, Cocker Spaniel, Cocker Spaniel Tipo Americano y el Cobrador de Labrador, representa mutaciones en el mismo locus. En 1993 se reporta una mutación del gen, en la degeneración de conos y bastones tipo 1, y la aplicación del examen de ADN para la degeneración de estos conos y bastones; finalmente para 1994 se publica el primer estudio de APRXL, estableciendo que en el Husky Siberiano la APR está ligada al cromosoma X⁴.

6.2 Etiología y Fisiopatología.

Los animales con APR presentan, no sólo una detención del desarrollo, sino una degeneración temprana de conos y bastones; donde el resultado final es la ceguera. Normalmente es un proceso hereditario autosómico recesivo. El mecanismo desencadenante es variado, pero puede deberse a la alteración de la función de una enzima o a la síntesis anómala de proteínas³².

En el Welsh Corgi Cardigan, la APR tiene un modo de herencia recesivo autosomal y es causada por una mutación en la subunidad del GMPc fosfodiesterasa³³. El guanosin monofosfato fosfodiesterasa cíclico específico (GMPc - específico Enzima de la foto transducción FDE) (sus siglas en inglés cGMP-specific PDE), es una enzima clave en la cascada de la foto transducción en la retina de los vertebrados. Esta enzima consta de dos subunidades catalíticas α y β , que al mostrar mutaciones se presenta en humanos como Retinitis Pigmentosa (RP), la cual es homóloga de la Atrofia Progresiva de Retina generalizada (APRg) en perros³⁴.

Reportes previos han descubierto defectos en los dos miembros de la cascada de la foto transducción, la rodopsina y en la subunidad α de la fosfodiesterasa del GMPc de los bastones. El inicio de la foto transducción tiene lugar cuando la rodopsina absorbe un fotón de luz; la cual se completa con una proteína G del bastón llamada "transducina". La activación de la subunidad α de la transducina activa la fosfodiesterasa del bastón (PDE) por la liberación de la subunidad β -inhibitoria PDE para completar la catálisis de las subunidades α y β PDE. Activando la hidrólisis del GMPc; los niveles bajos de GMPc cierran los canales de cationes en la membrana celular y generan una hiperpolarización. Esta evidencia sugiere que la perturbación del camino de foto transducción o su activación continua produce muerte de células fotorreceptoras²⁸.

6.3 Signología.

La APR siempre es bilateral y su resultado final es ceguera. El primer signo clínico es el daño a la visión con poca luz o en la oscuridad (nictalopía o ceguera nocturna)⁴ ya que los bastones son los primeros en afectarse²². La visión es pobre cuando la luz es reducida o disminuida, el perro aparece nervioso y se mueve cautelosamente bajo estas condiciones⁵. Oftalmoscópicamente se observa cambio en la reflectividad tapetal o hiperreflectividad con una decoloración pardusca en toda la periferia del fondo tapetal⁴, atenuación superficial de los vasos sanguíneos retinianos, resultado de una reducción de la irrigación sanguínea. Con la progresión de la enfermedad, los cambios de color en el fondo tapetal son más marcados y generalizados (cambios pigmentarios)²⁸. La hiperreflectividad progresa hasta envolver toda la parte del fondo tapetal. En los estados avanzados, la despigmentación del fondo no tapetal es moderadamente avanzada. La

atenuación de vasos sanguíneos es dramática y en el estado avanzado, sólo se observa el contorno de los vasos (vasos fantasmas)⁴.

En el fondo no tapetal se observan un patrón de parches pigmentarios entre áreas no pigmentadas. La capa de fibras nerviosas del disco óptico sufre una degeneración específica por la pérdida de circulación retiniana. El reflejo pupilar se ve disminuido pero no se pierde del todo⁴.

La presentación de los signos clínicos llegan a ser similares, debido a que la APR engloba un grupo de enfermedades hereditarias; por lo que estos pueden variar dependiendo de la raza afectada⁴. (Ver Apéndice 1 y Ver Cuadro 2)

CUADRO 2. PRESENTACIÓN DE APR

APRg	Raza	Nombre de la enfermedad	Símbolo Genético	Edad de Presentación	Presentación de la ceguera
Displasia Fotorreceptora de presentación temprana	Setter Gordon	Displasia de conos y bastones tipo 1	dcb-1	13 días	*
	Collie	Displasia de conos y bastones tipo 2	dcb-2	6 semanas	1-2 años
	Cazador de alces noruego	Displasia de bastones	db	6 meses	3-5 años
	Cazador de alces noruego	Degeneración temprana de bastones	dtb	6 semanas	12-18 meses
	Schnauzer miniatura	Displasia fotorreceptora	df	24 días	2-5 años
	Malamute de Alaska	Degeneración de conos	dc	8-10 semanas	*

Degeneración fotorreceptora de presentación tardía	Poodle	Degeneración progresiva de conos y bastones	dpcb	3-5 años	5-7 años
	Cocker Spaniel	Degeneración progresiva de conos y bastones	dpcb	4-8 años	7 años
	Cocker Spaniel tipo Americano	Degeneración progresiva de conos y bastones	dpcb	3-5 años	7 años
	Cobrador de Labrador	Degeneración progresiva de conos y bastones	dpcb	4-6 años	4.5 años
	Perro de Aguas Portugués	Degeneración progresiva de conos y bastones	dpcb	3-6 años	*
	Husky Siberiano	Degeneración Hereditaria de la Retina	APR	2-5 años	*
	Samoyedo	Atrofia Progresiva de Retina	APR	3-5 años	5-7 años
	Terrier Tibetano	Atrofia Progresiva de Retina	APR	> 1 año	> 2 años
	Spaniel Tibetano	Atrofia Progresiva de Retina	APR	3-5 años	*
	Dachshund miniatura de pelo largo	Atrofia Progresiva de Retina	APR	6 meses	2-3 años
	Cobrador de pelo rizado	Atrofia Progresiva de Retina	APR	3-5 años	5-7 años
	Cobrador de Pelo liso	Atrofia Progresiva de Retina	APR	5 años	5 años
	Pointer inglés	Atrofia Progresiva de Retina	APR	3-5 años	5-7 años
	Gran perro japonés	Atrofia Progresiva de Retina	APR	1-3 años	3-5 años
	Papillon	Atrofia Progresiva de Retina	APR	> 7-8 años	*
	Welsh Corgi Cardigan	Atrofia Progresiva de Retina	APR	3 meses	> 1 año

* No hay información actualizada

Adaptado de Gellatt, 1999 Y Acland, 2001.

6.4 Diagnóstico.

La historia clínica del perro, sobre la pérdida progresiva de la visión puede ayudar a orientar el diagnóstico³². El diagnóstico de Atrofia Progresiva de Retina puede hacerse mediante un examen oftalmoscópico realizado con un oftalmoscopio; para lo cual se requiere que la pupila del perro se encuentre dilatada. Los cambios oftalmoscópicos observados son: hiper-reflectividad del fondo (brillo), atenuación de los vasos sanguíneos retinianos, despigmentación de la zona no tapetal y tono pálido ó grisáceo del disco óptico^{32,36}.

La confirmación del diagnóstico se realiza por medio de la Electroretinografía (ERG). La ERG es un procedimiento importante usado para evaluar la retina y para seguir la progresión y/o recuperación de los desórdenes de la retina; aunque no evalúa la integridad funcional de todas las capas de la retina, este procedimiento es más sensible que otras técnicas de diagnóstico, como la oftalmoscopia, para determinar las alteraciones tempranas de la retina. Ofrece información sobre la actividad fotosensible de los fotorreceptores, epitelio pigmentario y células transmisoras.^{1,3,36,37,38}

La ERG no mide la actividad de una sola clase de neuronas; refleja la actividad de todas las unidades que envuelven y generan la respuesta. Los potenciales eléctricos pueden ser generados en partes de la retina mediante su exposición a estímulos lumínicos. El ERG esta formado de: una onda a negativa rápida, seguida por una onda b positiva y termina en un muy bajo potencial positivo llamado onda c. A continuación se enlistan las ondas obtenidas en el ERG y que nos indica cada una de ellas.^{1,3,36,37,38}

- **onda a:** conos y bastones.
- **onda b:** células de Müller en la capa nuclear interna.
- **onda c:** epitelio pigmentario.

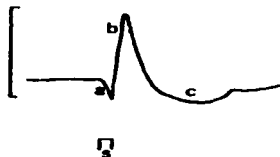


Figura 10: Ondas normales que se observan en el ERG (Modificado de Petersen-Jones y Crispin²²)

La evaluación del ERG atiende los siguientes aspectos: carácter del patrón de onda, valor de latencia -inicio del periodo con fotoestimulación y su final con patrón de onda- y el valor de la amplitud de onda -examinando la amplitud de onda a y b con gran énfasis en los cambios de la onda b, que pueden indicar una patología al estar ésta disminuida- por lo tanto, en la APR el ERG puede verse disminuido o incluso las ondas extintas^{1,3,36,37,38}. (Ver Cuadro 3 y Figura 10).

Cuadro 3 . Presentación de signos y diagnóstico por ERG.

RAZA	Signos Oftalmoscópicos	Diagnóstico por ERG
Malamute de Alaska	8 - 29 semanas	*
Collie	3 - 4 meses	16 días
Setter Gordon	3 - 4 meses	3 - 4 semanas
Schnauzer miniatura	1 - 2 años	8 semanas
Cazador de Alces Noruego	6 meses	6 semanas
Cazador de Alces Noruego	5 meses	*
Gran perro Japonés	2 - 3 años	10 meses
Cocker Spaniel	3 - 5 años	12 meses
Cocker Spaniel tipo Americano	3 - 5 años	9 - 10 meses
Cobrador de Labrador	4 - 6 años	3 años
Dachshund miniatura pelo largo	6 meses	17 sem - 9 meses
Poodle miniatura	3 - 5 años	28 semanas
Samoyedo	3 - 5 años	16 - 24 meses
Terrier Tibetano	12 - 18 meses	10 meses
Perro de aguas Portugués	3 - 5 años	1.5 años

* No hay información actualizada disponible.

Modificado de Gelatt, 1999 y Acland, 2001 ^{41b}.

6.4.1 Diagnóstico Diferencial.

1. Degeneración retiniana nutricional.
2. Nictalopia (ceguera nocturna):
 - a) Asociada con acumulo de ácido araquidónico en células neuronales y axones.
 - b) Enfermedad metabólica con signología sistémica.
 - c) Aspecto normal de fondo de ojo.

Ceguera nocturna estacionaria congénita del Terrier Tibetano.
Ceguera nocturna estacionaria del Collie.
3. Ceguera Espontánea Súbita Adquirida (CESA).
4. Causas posretinales de ceguera:
 - a) Alteración del nervio óptico.
 - b) Ceguera central³².

6.5 Tratamiento.

Desafortunadamente no existe tratamiento formulado para prevenir, tratar o curar la Atrofia Progresiva de Retina^{4,5,9,12}.

Debido a la herencia en patrón recesivo simple, los criadores deberían saber que al menos los padres son portadores del gen y que los hermanos y hermanas de los ejemplares afectados tienen más del 50% de probabilidad de portar el gen de Atrofia Progresiva de Retina. Por lo tanto, la reproducción de los animales afectados debe ser rechazada inmediatamente^{31,39,40,41}.

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.

La información recabada en este trabajo presenta estudios que hacen una definición detallada del tema y otros en los que se investiga la importancia del tema. A pesar de que no existe un tratamiento para la Atrofia Progresiva de Retina se están realizando estudios que nos permitirán, como Médicos Veterinarios poder eliminarla.

Países como Alemania, Estados Unidos, Finlandia e Inglaterra realizan estudios con candidatos de genes específicos, donde se involucran, la activación y desactivación de las fases de fototransducción^{39,42}.

El mejor ejemplo de estos estudios es el gen candidato de la Displasia de conos y bastones tipo 1 en Setter Irlandés; que se caracteriza por un arresto en la diferenciación de células visuales, que es el resultado de un metabolismo anormal de GMPc^{39,42}.

Los genes con mutación severa que se estudian son: rodopsina, subunidad α y β del GMP-fosfodiesterasa de los bastones, el canal del GMPc y el transporte de proteínas ABC, ya que muestran una asociación con las enfermedades retinianas^{39,42}.

Debido a que no existe tratamiento para prevenir, tratar o curar la Atrofia Progresiva de Retina^{4,5,9}, se utilizan exámenes de DNA obtenidos de una muestra sanguínea que ayuda a verificar la existencia de genes anormales; sin embargo, sólo es útil para la raza Setter Irlandés, ya que es la única en donde se ha detectado el gen indeseable^{31,36,43}.

El objetivo de los estudios realizados con exámenes de DNA es crear un mapa genético con el cual se pueda localizar el gen de la enfermedad en un segmento de DNA^{40,44}.

Desafortunadamente los estudios que se están realizando, no han podido detectar el gen responsable de la enfermedad en cada raza, por lo tanto, lo más indicado sería que todos los criadores responsables no seleccionarán para la crianza ejemplares que presentan APR, con el propósito de que con ayuda del árbol genealógico que expide la Asociación Canófila de cada país, la enfermedad disminuya o incluso se elimine de las razas predispuestas a esta enfermedad. Para lograr de manera efectiva el control de la APR, por lo menos en perros de raza pura este tipo de asociaciones canófilas juegan un papel muy importante. En Estados Unidos por ejemplo, el AKC (American Kennel Club) exige la presentación del Certificado Libre de Enfermedades Oculares para poder registrar a los perros de las siguientes razas: Malamute de Alaska, Setter Gordon y Cobrador de Labrador por mencionar algunas.

LITERATURA CITADA.

- (1) Stades CF, Boevé HM, Neumann W, Wyman H. *Oftalmología para el veterinario práctico*. Buenos Aires: Intermédica, 1999.
- (2) Eye Clinic for Animals. *Progressive Retinal Atrophy* [en línea 2000 Enero] [Citado 2001 Sept 20] Disponible en: <http://www.eyeclicforanimals.com/dog6.html>.
- (3) Aguirre DG. *Electroretinography in Veterinary Ophthalmology*. JAAHA;1973;9:234-237.
- (4) Gelatt N.Kirk. *Veterinary ophthalmology*. 3rd ed. Pennsylvania USA:Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- (5) Severin AG. *Severin's veterinary ophthalmology notes*. 3rd ed. Colorado:Severin, 1995.
- (6) Aguirre DG and Rubin LF. *Progressive Retinal Atrophy in the Miniature Poodle: An Electrophysiologic Study*. J Am Vet Med Assoc 1972;160;2:191-201
- (7) Aguirre DG. *Retinal Degenerations in the Dog: I Rod Dysplasia*. Exp Eye Res;1978;26:233-253.
- (8) Acland G, Aguirre G. *Current Research in Progressive Retinal Atrophy: A Brief and Partial Timeline of Research in PRA* [en línea 2000 Enero] [Citado 2001 Mayo 17] Disponible en: <http://www.sheepdogs.com/diseases/pratimeline.html>.
- (9) Slatter D. *Fundamentals of veterinary ophthalmology*. 2nd ed. USA:W.B. Saunders Company, 1990.
- (10) Acland G, Aguirre D.G. *Current Research in Progressive Retinal Atrophy: PRA, Background and Diagnosis*. [Citado 2001 Junio] Disponible en: <http://www.executed.com/prat.htm>

- (11) Janase J, Ogawa H, Ohtsuka H. Rod and Cone Components in the Dog Electroretinogram during and after Dark Adaptation. *J Vet Med Sci*; 1995;57: 877-881.
- (12) Komoromy MA, Smith JP, Brooks ED. Electroretinography in Dog and Cat. Part I. Retinal Morphology and Physiology. *The Compendium*; 1998;20;3:343-350.
- (13) Dyce KM; Sack WO; Wensing CJE. *Anatomía Veterinaria*. Editorial Médica Veterinaria, 1991.
- (14) Climent PS, Sarasa BH, Muniesa LP, Terrado VJ. *Manual de anatomía y embriología de los animales domésticos. Conceptos básicos y datos aplicativos*. Zaragoza, España: Acribia, 1998.
- (15) Banks JW. *Histología Veterinaria Aplicada*. 2a ed. México: El Manual Moderno, 1996.
- (16) Carlton WW, Mc Gavin DM. *Thomson's Special Veterinary Pathology*. 2nd edition. USA: Mosby, 1995.
- (17) Smith Atmore Hilton, Jones Carlyle Thomas. *Patología Veterinaria*. México: UTEHA, 1987.
- (18) Kolb H, Fernández E and Nelson R. *Webvision: La organización de la Retina de los Vertebrados: Fotorreceptores [en línea 2000 Enero] [Citado 2001 Febrero 15]* Disponible en: <http://webvision.med.utah.edu/spanish/fotorre.html>.
- (19) Dean B. Retinal Photoreceptor-Pigment E epithelium Interactions. *Friendwald Lecture. Invest Ophthalmol & Visual Sci*; 1985; December:1659-1693.
- (20) Aguirre DG and O'Brien P. Morphological and Biochemical Studies of Canine Progressive Rod-Cone Degeneration. *Invest Ophthalmol & Visual Sci. A Journal of Basic and Clinical Research*; 1986;25;5:635-655.
- (21) Ganong FW. *Fisiología Médica*. 14a ed. México: Editorial El Manual Moderno, 1994.

- (22) Petersen-Jones SM, Crispin SM. Manual de Oftalmología en pequeños animales. España: Bri Small Anim Vet Assoc (BSAVA), 1999.
- (23) Cunningham GJ. Fisiología Veterinaria. 2a ed. México: Mc.Graw-Hill Interamericana, 1999.
- (24) Stryer L. Bioquímica. 3a ed. España: Editorial Reverté, 1988.
- (25) Miller EP and Murphy JC. Vision in Dogs. *Jou of the Vet Med Assoc*;1995;207;12:1623-1634.
- (26) Petersen-Jones SM, Clements PJM, Barnett KC and Sargan DR. Incidence of gene mutation causal for rod-cone dysplasia tipe 1 in Irish Setter in the UK. *Jou of Small Anim Pract*;1995;36:310-314.
- (27) Atrophy Progressive Retinal: Genetics and Inheritance. [Citado 2001 Febrero 22] Disponible en://www.bmd.org/health/pr.html.
- (28) Aguirre DG, Baldwin V, Weeks KM, Acland GM, Ray K. Frequency of the Codon 807 Mutation in the cGMP Phosphodiesterase β -Subunit Gene in Irish Setter and Other Dog Breeds with Hereditary Retinal Degeneration. *Am Genet Assoc*;1999;90:143-147.
- (29) Silverstein MA, Osburn IB, Prendergast AR. The Pathogenesis of Retinal Dysplasia. *Am Jou of Ophthalmol*; 1971;72;1:13-21.
- (30) Aguirre DG and Laties A. Pigment Epithelial Distrophy in the Dog. *Eye Res*;1976;23:247-256.
- (31) The Canine Eye Registration Foundation (CERF) [en línea 2001 Noviembre] [Citado 2002 Mayo] Disponible en: <http://www.vet.purdue.edu/~yshen/cerf.html>
- (32) Morgan VR. Clínica de Pequeños Animales. 39 ed. Madrid, España: Harcourt Brace, 1999.

- (33) Petersen-Jones SM, Entz DD, Sargan RD. cGMP Phosphodiesterase- α Mutation Causes Progressive Retinal Atrophy in the Cardigan Welsh Corgi Dog. *Invest Ophthalmol & Visual Sci*; 1999;40;8:1637-1644.
- (34) Dekomien G, Epplen JT. Exclusion of the PDEGA gene for generalised progressive retinal atrophy in 11 breeds of dog. *Anim Genet*; 2000;31:135-139.
- (35) McLaughlin EM, Ehrhart LT, Berson LE, Dryja PT. Mutation spectrum of the gene encoding the β subunit of rod phosphodiesterase among patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci USA*; 1995;92:3249-3253.
- (36) Acland GAG. PRA Today: Current Research in Progressive Retinal Atrophy. [Citado 2001 Junio] Disponible en: <http://www.executed.com/prah.htm>.
- (37) Komoromy MA, Smith JP, Brooks ED. Electroretinography in Dog and Cat. Part II. Technique, Interpretation and Indications. *The Compendium*; 1998;20;3:355-366.
- (38) Sandberg AM, Powlyk SB, Berson LE. Full-Field Electroretinograms in Miniature Poodles With Progressive Rod-Cone Degeneration. *Invest Ophthalmol & Visual Sci*; 1986;27:1179-1184.
- (39) Aguirre DG, Ray K, Acland MG. Candidate Gene Studies in Canine Progressive Retinal Atrophy. [Citado 2002 Mayo 22] Disponible en: <http://www.djo.harvard.edu/meel/OA/agu/agu.html>
- (40) Holmes N. DNA test for Hereditary Diseases. [Citado 2002 Marzo 21] Disponible en: <http://users.ox.ac.uk/~uzdn0005/dnatest.htm> 21 de Marzo del 2002.
- (41) Smith M, Frisby H. Progressive Retinal Atrophy. [Citado 2001 Agosto] Disponible en: http://www.peteducation.com/cats_dogs/prd.htm 2001.

- (42) Wang W, Adland MG, Ray K, Aguirre DG. Evaluation of cGMP-Phosphodiesterase (PDE) Subunits for Causal Association with Rod-Cone Dysplasia 2(rcd2), a Canine Model of Abnormal Retinal cGMP Metabolism. *Exp Eye Res*; 1999;69:445-453.
- (43) Ray K, Wang W, Czarnecki J, Zhang Q, Adland GM, Aguirre GD. Strategies for Identification of Mutations Causing Hereditary Retinal Diseases in Dogs: Evaluation of Opsin as a Candidate Gene. *Am Genet Assoc*; 1999;90:133-137.
- (44) Dekomien G, Runte M, Godde R and Epplen JT. Generalized progressive retinal atrophy of Sloughi dogs is due to 8-bp insertion in exon 21 of the PDE6B gene. *Cytogenet Cell Genet*; 2000;90:261-267.
- (45) Progressive Retinal Atrophy. [Citado 2002 Marzo 9] Disponible en: <http://www.nemda.org/HEALTH/pr.html>
- (46) Marley C. Net Pets Progressive Retinal Atrophy. [Citado 2002 Marzo 2] Disponible en: <http://www.netpets.com/dogs/healthspa/para.html>
- (47) Adland G, Aguirre G. PARA Today: Current Research in Progressive Retinal Atrophy. [en línea 2000 Enero] [Citado 2002 Marzo 9] Disponible en: <http://www.sheepdog.com/disease/para/eyepics.html>
- (48) Adland G, Aguirre G. PARA Today: Current Research in Progressive Retinal Atrophy. [en línea 2000 Enero] [Citado 2001 Mayo 20] Disponible en: <http://www.sheepdog.com/diseases/para/eyepics2.html>

APÉNDICE I.
Signología Clínica de APR.


Figura 1. Hiper-reflectividad (brillo) en un perro de 8 años⁴⁵.

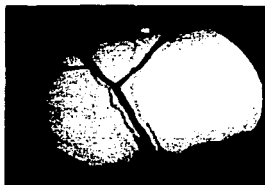


Figura 2. Fondo de ojo normal, apreciación de arteria y vasos retinianos⁴⁶.

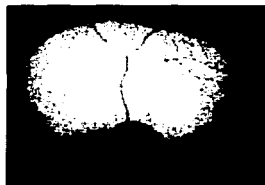


Figura 3. Vasculatura retiniana reducida e hiper-reflectividad tapetal en un estadio medio de APR⁴⁶.



Figura 4. Atenuación superficial de los vasos sanguíneos retinianos, despigmentación del fondo no tapetal y patrón de parches pigmentarios⁴⁷.



Figura 5. APR en un Husky siberiano (APR ligada al gen X), atenuación de vasos sanguíneos retinianos, despigmentación del fondo no tapetal¹⁰.



Figura 6. APR ligada al gen X en un Husky siberiano con patrón de parches pigmentarios y apreciación de vasos fantasmas¹⁰.



Figura 7. Lobero Irlandés de 3 años con degeneración del disco óptico por pérdida de circulación retiniana⁴.

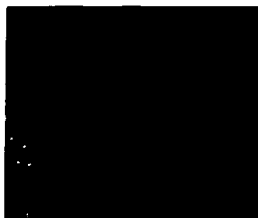
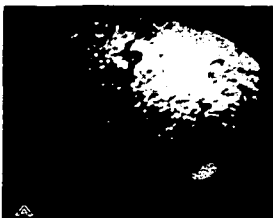


Figura 8. Terrier tibetano de 5 años. A) Degeneración del disco óptico, B) Patrón de parches pigmentarios⁴.



Figura 9. Poodle miniatura de 7 años con formación de catarata secundaria por APR⁴.



Figura 10. Schnauzer miniatura con hiper-reflectividad tapetal, despigmentación del fondo no tapetal y atenuación de vasos sanguíneos⁴.



Figura 11. Poodle miniatura de 7 años con APR. A) Degeneración del disco óptico, B) Apreciación de vasos fantasmas y C) Patrón de parches pigmentarios⁴.



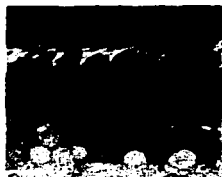
Figura 12. Cocker spaniel con atenuación de vasos sanguíneos, degeneración del disco óptico, hiper-reflectividad tapetal y patrón de parches pigmentarios⁴.



Figura 13. Spaniel tibetano con APR avanzada que presenta ceguera. Degeneración total del disco óptico, vasos fantasmas y cambios pigmentarios⁴.



A. Etapa temprana⁴⁵.



B. Etapa media⁴⁶.



C. Etapa final⁴⁸

Figura 14. Microfotografía electrónica de conos y bastones con APR ligada al gen X.