



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Tesorera

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Secretario Adjunto

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Simposio

Enfermedades sistémicas y enfermedad ocular: interacciones

Siendo las 17:00 horas del día 27 de septiembre de 2023 se da por iniciada la Sesión correspondiente en las instalaciones de la Academia Nacional de Medicina.

En el Presídium: Presidente Dr. Germán Fajardo Dolci; Vicepresidente Dr. Raúl Carrillo Esper; Tesorera Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola; Secretario Adjunto Dr. Enrique Graue Hernández
Coordina El Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

El Dr. Fajardo Dolci da la bienvenida a los asistentes y la palabra al Dr. Graue Hernández quien coordinará esta Sesión. Muchas de las enfermedades que afectan la visión están limitadas al ojo, tal es el caso de patologías como la miopía, la catarata y el glaucoma. Muchas otras con manifestaciones secundarias o complicaciones de otras enfermedades y sus tratamientos. El objetivo de esta sesión es resaltar muchas de las coincidencias entre la Medicina General y la investigación de frontera con la Oftalmología. Muchas de las enfermedades que vemos como oftalmólogos tienen que ver con la medicina general y son muy conocidas por la comunidad médica y los pacientes, como la retinopatía diabética, y la orbitopatía tiroidea, otras son menos conocidas, pero no menos importantes. Los efectos adversos de medicamentos de enfermedades comunes pueden afectar una o varias estructuras externas o internas del ojo incluyendo la superficie ocular con ojo seco severo e incapacitante, afectan el cristalino, la retina y el nervio óptico provocando pérdida de la visión de forma irreversible; tal es el caso de los medicamentos utilizados en ciertas enfermedades autoinmunes o en el cáncer, de esto nos hablará el Dr. Alejandro Navas. El trasplante de médula ósea alogénica es exitoso en el tratamiento de leucemias, linfomas y algunos tipos de anemias, su principal complicación reside en que las células del donante atacan a las células del receptor. Esta enfermedad denominada injerto contra huésped está presente hasta en el 30 o 50 por ciento de los casos. Desafortunadamente la detección y la intervención tardía puede llevar a ceguera. Las intervenciones oportunas, algunas de ellas sencillas, otras más sofisticadas mejoran significativamente la calidad de vida y la función de estos pacientes. De esto hablará la Dra. Denise Loya García. Las enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide frecuentemente afectan al ojo disminuyendo la lubricación, sin embargo no es la única manifestación. La queratitis ulcerativa periférica es una complicación rara pero potencialmente devastadora para la visión, inclusive puede presagiar un desenlace mortal para el paciente. La sospecha clínica oportuna, el estudio detallado y un tratamiento multidisciplinario cambian el panorama y el pronóstico, preservando la visión y en ocasiones la vida de los pacientes. De esto nos hablará el Dr. Alejandro Rodríguez García. El ojo no se encuentra aislado de lo que sucede al organismo en condiciones de salud y enfermedad, los virus, bacterias y parásitos en distintas mucosas del organismo participan activamente en la maduración del sistema inmune, en la función metabólica y en la función nerviosa. La pérdida del equilibrio en la convivencia del microbioma con el huésped hará cambios en las mucosas y en la interior del ojo. Este eje intestino-ojo se ha vinculado con enfermedades inflamatorias como la uveítis y el ojo seco, en enfermedades degenerativas como el glaucoma, la degeneración macular. Y conforme se define y se comprende más la relación del microbioma nuevos y mejores tratamientos serán diseñados para la prevención y tratamiento de enfermedades, de ello nos hablará la Dra. Yolanda López Vidal. Aproximadamente el 30 por ciento de las enfermedades genéticas humanas tienen manifestaciones oculares, muchas de ellas desestimadas en la Medicina General. En la última década se ha producido un desarrollo sin precedente en la metodología del análisis genético tanto para el diagnóstico preciso de estas enfermedades oculares, como para el reconocimiento de las bases moleculares de estas. Al mismo tiempo la posibilidad de producir líneas moleculares específicas y organoides que ha permitido que se desarrolle el área de Medicina de Regeneración Ocular con implicaciones importantes para futuros tratamientos personalizados. De esto nos hablará el Dr. Juan Carlos Zenteno

El Dr. Graue Hernández da la palabra al Dr. Alejandro Navas. En cuanto a la superficie ocular hay varias vías donde se pueden depositar los medicamentos por su concentración en la lagrime, la vasculatura limbal, el humor acuoso o porque sus propiedades químicas tienen afinidad a los tejidos corneales. La Amiodarona que cuando es tomada en dosis mayores a los 1200 mg 5 veces por semana produce la córnea verticilata. Otras medicaciones pueden también ocasionar alteraciones como el tamoxifeno, el ibuprofeno, antimaláricos por mencionar algunos. Los datos pueden aparecer desde semanas hasta meses de iniciado el tratamiento. Los



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Tesorera

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Secretario Adjunto

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

efectos son casi siempre reversibles al discontinuar el fármaco. Algunos síntomas pueden ser visión borrosa, halos, lagrimeo y fotofobia. Algunos antineoplásicos que también afectan la superficie ocular son: vandetanib (inhibidor de tirosina cinasa), cuterabina (leucemia mieloide aguda), osimertinib (cáncer de pulmón metastásico), mirvetuximab (cáncer de ovario) etc, siempre que interroguemos a los pacientes tenerlos en mente. Los síntomas que se pueden presentar sensación de cuerpo extraño hasta dolor, fotofobia, visión borrosa, queratitis punteada superficial (la córnea se va lesionando en distintas áreas), hasta los depósitos corneales. No sólo las sustancias mencionadas ocasionan estos daños permanentes, sino también medicamentos no regulados de libre venta. Lo ideal es tratar en las etapas agudas.

En el cristalino nos podemos encontrar catarata subcapsular posterior inducida por fármacos sistémicos como corticoesteroides orales, tópicos e inhalados dependiendo de las dosis administradas. Hay otros fármacos como las fenotiacinas, estatinas, amiodarona y algunos antipsicóticos que provocan depósitos de pigmentos en la cápsula anterior del cristalino.

En cuanto a la Retina, encontramos la retinopatía provocada por la cloroquina y la hidroxicloroquina cuyas dosis altas, larga duración, enfermedad renal concomitante y uso de tamoxifeno son causantes de esta enfermedad. Los síntomas iniciales son los escotomas. En estos casos es obligado hacer el tamizaje que es la examinación del fondo de ojo basal y examinación anual después de los primeros 5 años en pacientes con dosis adecuadas y sin factores de riesgo. La toxicidad no es reversible. Otros medicamentos que hay que tener en mente por su toxicidad en retina son: deferoxamina, interferón alfa -2β , anticonceptivos orales combinados, el placitaxel, el ácido nicotínico, rosiglitazona y fingolimod. También el OCT nos da el diagnóstico. Algunos fármacos que ocasionan retinopatía cristalina son: tamoxifen toxicity, talc emboly. Con Neuropatía óptica se han asociado fármacos como: monóxido de carbono, cloranfenicol, amiodarona, ethambutol, metanol, quinina entre otros que causan anomalías en el color de la visión

A continuación, la plática de la Dra. Denise Loya Enfermedad injerto contra huésped. El trasplante de células hematopoyéticas es exitoso en el tratamiento de enfermedades principalmente hematológicas con buenos resultados. Sin embargo, es importante recalcar que este tratamiento no está exento de complicaciones y uno de los principales es la enfermedad de injerto contra huésped hasta en el 30-50% de los pacientes. Podemos tener una presentación aguda o crónica y de esto va a depender su presentación ocular. En algunas series se ha visto que pacientes que presentan enfermedad aguda posterior al trasplante tienen más riesgo de desarrollar la enfermedad ocular crónica. Dentro de esta presentación podemos observar que no sólo va a involucrar a los ojos, también afecta piel, sistema gastrointestinal, hígado, pulmón y mucosa oral. El riesgo es mayor o en los primeros 7 meses, incluso después de 2 años podemos llegar a tener esta manifestación. La presentación más común es la del ojo seco acuodeficiente con enfermedad severa de la superficie ocular, el dolor es severo (parecido a una quemadura química) y el 60% de los pacientes sufre discapacidad.

Para su diagnóstico y bajo consenso internacional se evalúan 3 signos clínicos: la producción de lágrimas, evaluar la superficie corneal y el cuestionario de síntomas. El tratamiento debe ser agresivo para controlar la inflamación de forma rápida y promover la combinación de tratamientos restauradores. También se pueden usar los lentes de contacto, el lente escleral para proteger la córnea. Otra alternativa es el uso de agentes terapéuticos como la Brimonidina, la Heparina tópica y la inmunoglobulina intravenosa aplicada de forma tópica con lo que se ha visto una marcada mejoría.

El Dr. Alejandro Rodríguez nos hablará de la inmunología de la queratitis ulcerativa periférica (QUP). Es un proceso inflamatorio que es agresivo y destructivo en forma de una úlcera que se extiende cerca del limbo esclerocorneal. Lo relevante de esta patología es que es multicausal y se puede presentar por desórdenes autoinmunes. La QUP puede ocurrir en el contexto de una enfermedad sistémica autoinmune o puede ser la primera manifestación de una enfermedad vascular de la colágena. En ambas situaciones es el reflejo del desorden sistémico que podría ser letal. En la inflamación sistémica hay enfermedades vasculares de colágena y las vasculopatías de pequeño calibre, también enfermedades dermato-oculares que también pueden llevar a causar un gran daño. La córnea periférica se distingue de la central en que el suministro de nutrientes es a través de vasos sanguíneos y vasos linfáticos y en la córnea central es a través del humor acuoso y la lágrima. También en la periferia es mayor la concentración de inmunoglobulinas, de células inmunes.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Tesorera

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Secretario Adjunto

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

El diagnóstico de esta patología es a través de una historia clínica detallada y saber si existe patologías ocultas en algún otro sistema. Tomar en cuenta todos los síntomas que se ven en enfermedades reumáticas para diagnosticar patologías. Se puede echar mano de laboratorio con pruebas serológicas clásicas y pruebas específicas y descartando las enfermedades infecciosas más comunes que se pueden ver en estos pacientes. Dentro de la serología es importante ver la formación de anticuerpos de diferentes proteínas del núcleo, del citoplasma de las células neutrófilos y otros marcadores. Las metas del tratamiento son evitar la destrucción progresiva del tenido; controlar el proceso inflamatorio, apoyar la reparación tisular y la rehabilitación visual. Es necesario llevar una terapia estructurada iniciando con el soporte a la superficie ocular y finalmente utilizando inmunoterapia clásica combinando con esteroides sistémicos y también el uso de agentes biológicos. La meta terapéutica en la QUP es controlar la enfermedad inmune sistémica. Los procedimientos quirúrgicos se dejan al final para reparar tejido y tratar de mejorar la condición de la superficie, hasta trasplantes tectónicos para reforzar esa área dañada de la córnea periférica. La QUP es una respuesta inflamatoria asociada a un desorden sistémico inmune, cuya primera manifestación es de enfermedad vascular de la colágena, reflejo de la actividad inflamatoria de una vasculitis sistémica oculta.

A continuación, la Dra. Yolanda López Vidal con el tema Microbioma y enfermedades oculares. El papel del microbioma no solo se restringe a un nicho, sino que está compuesto de un sinnúmero de ejes. Hoy hablaremos sobre el eje intestino-ojo donde hay infinidad de microorganismos llamados microbioma. Estos microorganismos son vivos y dinámicos que tienen la capacidad de metabolizar los sustratos y viajar del intestino al ojo. El ojo es un órgano de choque de estímulos externos, del medio ambiente de tal forma que si esta homeostásis no se encuentra en buen estado, los metabolitos empiezan a cambiar. En este caso el ácido butírico responsable de la permeabilidad del ojo por el ácido propiónico que incita la inflamación a través de una pérdida temporal o crónica de la película lagrimal y estos microorganismos que tenemos empiezan a invadir capas más profundas para estimular el sistema inmunológico. El síndrome de ojo seco es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular que tiene factores muy bien definidos como el exceso al frente de pantallas, ser mujer, la alimentación.

La caracterización del microbioma del síndrome de ojo seco observó una mayor diversidad de lo observado previamente con diferencia en sanos y enfermos; Existen cambios en abundancia de grupos bacterianos específicos para los SOS; el microbioma se asoció a edad y género y el estado inflamatorio de la lágrima se demostró por la mayor detección de citosinas inflamatorias en síndrome de ojo seco versus el grupo sano.

Por último, la participación del Dr. Zenteno. Enfermedades genéticas con implicación ocular: Modelos celulares y nuevos horizontes. En la actualidad hay cerca de 7 mil enfermedades genéticas, 30% de esas enfermedades tienen repercusión en el ojo. El ojo es un órgano muy importante para hacer diagnósticos de enfermedades genéticas. Las enfermedades genéticas podemos clasificarlas en multifactoriales combinaciones de factores ambientales y factores genéticos como la Retinopatía diabética, glaucoma, queratocono, cataratas del adulto y degeneración macular, y hay otras muy importantes llamadas monogénicas que están dadas por mutaciones en 1 de los 23000 genes que tenemos, como el retinoblastoma, glaucoma congénito, cataratas congénitas y distrofias de retina (causa de ceguera en varios países del mundo).

En los últimos 15 años se han desarrollado dos aspectos muy importantes en Medicina y la Oftalmología ha echado mano de ellos: la secuenciación del DNA de nueva generación (NGS) y los Modelos celulares y organoides oculares a partir de células pluripotenciales inducidas. La NGS analiza miles de millones de bases por corrida lo que permite estudiar genomas completos para fines de diagnóstico de enfermedades genéticas. Hay 3 tipos de secuenciación. Secuenciación de paneles de genes, secuenciación de exoma completo (estudio de 23000 genes en forma simultánea) y secuenciación de genoma completo con fines de diagnóstico médico. En el Conde de Valenciana tenemos 300 pacientes con distrofia de Retina en estudio entre 2 meses y 60 años. En estos casos se supo el origen de la mutación lo que lleva al diagnóstico y tratamiento preciso. Además, saber que personas de la familia pueden o están en riesgo de presentar la misma enfermedad y quienes son candidatos a terapias novedosas como la terapia génica. La enfermedad más común que se ha encontrado a nivel mundial es la enfermedad de Stargardt distrofia o degeneración macular juvenil más común y le sigue la



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Tesorera

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Secretario Adjunto

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Retinosis pigmentaria autosómica recesiva y una serie más de padecimientos. Pacientes que pasaron toda la vida sin un diagnóstico adecuado y no se sabía si había alguna otra complicación posible. La terapia génica está hoy disponible y consiste en una inyección al gen mutado para que cambie a gen normal y se pueda recuperar la visión. La terapia todavía es cara, pero se espera que con el tiempo sea más accesible.

Hablando de los modelos celulares y los organoides a partir de células pluripotentes inducidas, son capaces de producir ectodermo, endodermo y mesodermo. Tienen un gran impacto en el modelaje de enfermedades, pruebas de fármacos y en la medicina regenerativa (por ejemplo trasplante de epitelio pigmentado). Como conclusiones: la aplicación de las NGS está permitiendo mayores tasas de diagnóstico genético en enfermedades oculares; la identificación de variantes genéticas involucradas en enfermedades oculares comunes mejora el conocimiento de la fisiopatología y la generación de tejidos oculares a partir de células pluripotentes inducidas abre un camino amplio en la generación de modelos de enfermedad y en la Medicina Regenerativa

Una vez terminadas las exposiciones se procedió a la Sesión de Preguntas y comentarios