

Alternativa multiterapéutica cubana para la retinosis pigmentaria

Cuban multitherapeutic alternative for retinitis pigmentosa

Lázaro Joaquín Pérez Aguiar^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1016-8707>

¹Clínica Internacional "Camilo Cienfuegos". La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: lazaro.perez@cicc.cu

RESUMEN

El objetivo del trabajo fue exponer los fundamentos generales de la alternativa multiterapéutica cubana para pacientes que padecen retinosis pigmentaria. Se realizó una revisión que puntualiza sobre los antecedentes de esta alternativa en Cuba. Se destacan las características del tejido graso retroorbital utilizado en la microcirugía cubana, como un órgano que pudiera contribuir al control de funciones diversas locales y sistémicas sobre los sistemas neuroendocrino, energético e inmunológico, lo que la ubica como paso imprescindible, en combinación con los efectos de la ozonoterapia, la electroestimulación, y algunos suplementos utilizados internacionalmente para esta enfermedad. Se plantean las posibles influencias de este tratamiento sobre los procesos de remodelación neuronal y vascular que sufren las retinas con retinosis pigmentaria, que pudieran facilitar y prolongar la supervivencia de los grupos celulares resistentes al proceso de remodelación global en esta enfermedad. Es una alternativa no curativa, que necesita un control y seguimiento permanentes sobre la función visual, dirigida especialmente a pacientes con visión.

Palabras clave: retinosis pigmentaria; tratamiento cubano; remodelación retiniana.

ABSTRACT

The objective of the work was to expose the general foundations of the Cuban multitherapeutic alternative for patients suffering from retinitis pigmentosa. A review was carried out that specifies the background of this alternative in Cuba. The characteristics of the retro-orbital fatty tissue used in Cuban microsurgery are

highlighted, as an organ that could contribute to the control of various local and systemic functions on the neuroendocrine, energetic and immune systems, placing it as an essential step, in combination with the effects of ozone therapy, electro stimulation, and some supplements used internationally for this disease. The possible influences of this treatment on the neuronal and vascular remodeling processes suffered by retinas with retinitis pigmentosa are proposed, which could facilitate and prolong the survival of cell groups resistant to the global remodeling process in this disease. It is a non-curative alternative, which requires permanent control and monitoring of visual function, aimed especially at patients with vision.

Keywords: retinitis pigmentosa; Cuban treatment; retinal remodeling.

Recibido: 02/12/2024

Aceptado: 20/02/2025

Introducción

El término retinitis pigmentosa o retinosis pigmentaria (RP) agrupa un heterogéneo conjunto de enfermedades retino-coroideas con formas de herencia variables, en las cuales, en sus fisiopatologías, se desarrollan diferentes procesos de plasticidad negativa sobre las neuronas y los vasos sanguíneos, consolidados en un solo término, remodelación retiniana. Por este motivo, en la actualidad se considera dentro del grupo de enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso central.^(1,2)

La afectación genética define la forma de presentación de la enfermedad y las características de la remodelación, proceso complejo neurodegenerativo que puede envolver múltiples mecanismos, como hipertrofia de las células de Müller, desregulación metabólica, y desarrollo de circuitos aberrantes que alteran los circuitos retinianos normales, con formación de nuevos axones y nuevas sinapsis, lo cual genera una reprogramación de todos los circuitos neuronales, alteración de todas las capas retinianas, y muerte de todos los tipos de neuronas, incluyendo las de capas internas. Esto modifica la red de procesamiento de señales, con un serio compromiso vascular, que avanza hacia un proceso neurodegenerativo, que altera proteínas estructurales y funcionales, denominado recientemente proteinopatías.⁽²⁾

El proceso de remodelación vascular programado se inicia simultáneamente con la remodelación neuronal, con disminución del calibre de los vasos retinianos producido por el desarrollo de fenestraciones en las células endoteliales, y depósitos

prominentes de matriz extracelular entre el epitelio pigmentario retiniano y las células endoteliales, lo que hace recordar a la membrana de Bruch *in situ*. Estos depósitos de matriz extracelular disminuyen progresivamente la luz de los vasos sanguíneos y, en casos muy avanzados, la ocluye totalmente; así, junto con los depósitos perivascuales gruesos, ricos en lípidos hidrofóbicos y elastina, comprometen el flujo de nutrientes desde los vasos sanguíneos hacia las neuronas ubicadas en las porciones internas de la retina. Las paredes vasculares aumentan su grosor con esclerosis y atrofia. En las regiones donde se pierden los fotorreceptores y se forman pigmentos como osteoblastos, la coriocapilar invariablemente también se pierde, debido a la gran interdependencia entre esta capa vascular, el epitelio pigmentario retiniano y los fotorreceptores.⁽¹⁾

En la lucha que la ciencia mundial entabla contra la RP, se han introducido diferentes alternativas terapéuticas, que intentan mejorar la calidad de vida de las personas que padecen esta enfermedad, como los implantes biónicos,⁽³⁾ los *chips*,⁽⁴⁾ las células madre^(5,6) y la terapia génica ocular.^(7,8) Sin embargo, el problema científico para las personas que tienen su visión en diferentes grados, se halla en las pocas terapéuticas viables lógicas, que consideren plenamente el proceso de remodelación retiniana que ocurre en la RP.⁽⁹⁾

En 1987 el destacado científico cubano, profesor emérito y Doctor en Ciencias Médicas, Orfilio Peláez Molina, comenzó a aplicar, en pacientes cubanos afectados de RP, una estrategia multiterapéutica, que combina la realización de una microcirugía oftalmológica única en su tipo con ozonoterapia, electroestimulación, magnetoterapia y suplementos utilizados internacionalmente para este padecimiento.⁽¹⁰⁾ De este modo, se ha convertido en un tratamiento múltiple e individualizado sin antecedentes en la historia de la oftalmología, con el objetivo de mejorar condiciones anatómicas, histológicas y fisiológicas a nivel intracelular e intercelular, que pudieran aumentar la supervivencia de los grupos celulares resistentes al proceso degenerativo, en aras de preservar la visión propia del paciente el mayor tiempo posible, a través de controles periódicos durante toda la vida, con los ajustes terapéuticos necesarios, la evaluación y el abordaje multiterapéutico.⁽⁹⁾

En su libro⁽¹⁰⁾ Peláez señala que, previamente a la propuesta de su alternativa, se desarrollaron los implantes supracoroideos en la década de los años 50 con el implante de placenta, membrana amniótica; y en los años 60, con el uso de hipófisis de pescado. Entre 1970 y 1980 aparecen técnicas quirúrgicas con la finalidad de revascularizar el segmento posterior del ojo y realizar la descompresión del nervio óptico,⁽¹¹⁾ pero los estudios de *Goldsmith*⁽¹²⁾ con el epiplón mayor aportaron evidencias importantes, al demostrar las propiedades angiogénicas de este tejido, que contiene sustancias neurotróficas y varios factores de crecimientos, los cuales podían ejercer acciones terapéuticas en diversas enfermedades neurológicas. Además, *Goldsmith*,⁽¹²⁾ entre sus estudios experimentales, implantó epiplón mayor

en el espacio supracoroideo en diferentes modelos, lo que demuestra la presencia de neurotransmisores como la dopamina, la serotonina y la acetilcolina.⁽¹²⁾ Esto, en opinión del autor, estimuló a Peláez para la realización de estudios experimentales para desarrollar la cirugía revitalizadora.

El conocimiento científico actual sobre la RP, remodelación retiniana y posibles alternativas de tratamientos, motiva y justifica la realización de esta revisión, con el objetivo de exponer los fundamentos generales de la alternativa multiterapéutica cubana para pacientes que padecen retinosis pigmentaria. Su visión integradora es fundamental, con énfasis en el control permanente sobre los pacientes con visión que la padecen para lograr los mejores resultados.

Métodos

Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas como PubMed, SciELO y Scopus, a través de términos de búsqueda específicos relacionados con retinosis pigmentaria y remodelación retiniana.

La cirugía revitalizadora (CRV)

En esta microcirugía se realiza una transposición autóloga, pediculada, de tejido graso retroorbitario al espacio supracoroideo, o sea, resulta un pedículo de grasa retroorbitaria del propio paciente, que se implanta por debajo de una lámina escleral, sin perder sus relaciones con el propio tejido. Para su realización, se selecciona preferentemente el cuadrante temporal inferior; se realiza incisión conjuntival, para identificar y fijar los músculos rectos inferior y lateral, para lo que se expone el área quirúrgica para la realización de una esclerotomía no perforante, a 3 milímetros de la inserción escleral de los músculos y alejada aproximadamente 2 milímetros del trayecto de estos, de extensión variable en correspondencia con el tamaño del ojo y las inserciones musculares.

Se profundiza la incisión mediante un bisturí de forma oblicua, hasta visualizar la coloración oscura de coroides, a través de las fibras esclerales más profundas. Se realizan incisiones laterales, paralelas, que permiten avanzar en dirección posterior, al levantar una lámina escleral de aproximadamente 3 milímetros en el cuadrante temporal inferior, por detrás de la inserción de los rectos lateral e inferior.

Se identifica el tejido graso orbitario, y se hace una disección pediculada de este, para extenderlo en toda el área expuesta anteriormente y fijarlo al borde posterior del

labio anterior de la esclerotomía. El autoimplante de tejido graso se cubre por encima con la lámina escleral anteriormente realizada, la cual se fija con puntos sueltos o *surget*, y se cierra con ácido poliglicólico 6/0, para reponer músculos; y se termina con *surget* conjuntival, seda 7/0, el cual se retira a los 7 días posteriores a la cirugía.⁽¹⁰⁾

El órgano graso: propiedades y posible uso contra la remodelación retiniana

El tejido graso es uno de los siete tipos de tejido conectivo, el cual se desarrolla a partir de la capa media del embrión, llamada mesodermo, que se origina en particular del mesénquima, con la función de permitir la difusión de sustancias a considerables distancias, pues contiene sustancia intercelular amorfa, que cubre grandes áreas desprovistas de capilares en la vida embrionaria. Sus células mesenquimatosas tienen gran potencialidad para diferenciarse en los varios tipos que se observan en el tejido conectivo. Estas células, al proliferar y diferenciarse, originan la formación de más células que pueden continuar su propia proliferación y diferenciación. Una vez lograda la plena diferenciación de un tipo celular particular, las células completamente diferenciadas todavía son capaces de proliferar y producir más células iguales a ellas.⁽¹³⁾

Histológicamente, el tejido adiposo está altamente vascularizado, a tal punto que muchos adipocitos se encuentran en contacto directo con uno o más capilares, lo cual permiten la entrada y salida activa de metabolitos, péptidos y factores no peptídicos fundamentales en la regulación de la diferenciación y el crecimiento celular. El flujo sanguíneo es otro elemento que lo distingue, pues en el tejido adiposo subcutáneo es de 3 a 4 ml 100 gr⁻¹ min⁻¹, mucho mayor que para el músculo esquelético en reposo, el cual es de 1,5 ml 100 gr⁻¹ min⁻¹, lo que delata su gran influencia y participación en el metabolismo.^(13,14)

En la actualidad el órgano graso es conocido como una gran maquinaria metabólica, con capacidad de expresarse y responder ante numerosos receptores aferentes, procedentes de hormonas sistémicas tradicionales, así como señales aferentes del sistema nervioso central.

Además del repertorio biológico necesario para almacenar energía, está involucrado en una red interactiva que coordina gran cantidad de procesos biológicos, donde se incluyen el metabolismo energético, las funciones neuroendocrinas y la función inmunológica, para el control de enfermedades metabólicas y degenerativas del Sistema Nervioso Central, por lo que se expresa como un órgano productor de proteínas y hormonas diversas, derivadas del propio tejido, que controlan acciones locales y sistémicas, capaz de concentrar neurotransmisores, factores de crecimiento, lipoproteínas y sustancias neurotróficas.^(15,16,17)

También sintetiza una variada gama de adipokinas, entre las que se cuentan: leptina, adiponectina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF), interleukina 6 (IL-6), resistina, proteína 4 que une ácido retinoico (RBP-4), visfatina, omentina, serpina, lipocalina-2, PAI 1, apelina, chemerina, glicoproteína Zn-2, etcétera. Adicionalmente, estas adipokinas en conjunto se encargan de integrar tanto la respuesta alimentaria como el gasto energético del organismo.^(18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29)

No existe una cirugía oftalmológica que considere con tanta amplitud las diferentes alteraciones que ocurren en el proceso de remodelación retiniana global, donde se incluyen la remodelación neuronal y la remodelación vascular de las retinas con RP. Además, la técnica quirúrgica cubana tiene la ventaja de que realiza una transposición autóloga, pediculada de tejido graso retroorbitario al espacio supracoroideo, sin perder las relaciones anatómicas básicas con el tejido graso retroorbitario, lo cual es una fuente de células mesenquimatosas o células madres, con una misión regeneradora, que impide que las células del pedículo graso se atrofien, lo que garantiza el funcionamiento del tejido implantado por tiempo indefinido.⁽⁹⁾

Se debe profundizar en las propiedades y acciones que puede generar el órgano graso, y su posible influencia sobre la remodelación neuronal y vascular en las retinas con RP, con énfasis en que la aplicación de la técnica quirúrgica es el tratamiento más importante dentro de la estrategia cubana, un proceder terapéutico lógico, que debe aplicarse de forma precoz en pacientes con visión.⁽¹¹⁾

Propiedades de la ozonoterapia para la remodelación retiniana

Los investigadores han profundizado en las posibilidades de la ozonoterapia que, con pocos recursos económicos y tecnológicos, genera alto rendimiento para paliar diversas enfermedades degenerativas, circulatorias, inflamatorias, infecciosas e inmunológicas, que pudieran influir positivamente en la dinámica del proceso de remodelación vascular.⁽⁹⁾

En este proceso se depositan en células endoteliales de los vasos sanguíneos, matriz extracelular y elementos lipídicos alrededor de los vasos, lo que genera perivasculitis, con células migratorias de epitelio pigmentario retiniano, que se depositan también alrededor de los vasos sanguíneos, y producen disminución del diámetro vascular y el flujo sanguíneo, asociado a la atrofia y desaparición de la coriocapilar en las áreas retinianas afectadas, con un marcado déficit de oxígeno y otros elementos necesarios para el metabolismo celular.⁽¹⁾

Las propiedades hemorreológicas de la ozonoterapia podrían modificar la dinámica de la remodelación vascular, pues se disminuye la viscosidad sanguínea y se facilita la circulación a través de los vasos sanguíneos de todo el cuerpo, con énfasis en coroides y estructura retiniana, donde normalmente se necesitan grandes

cantidades de oxígeno. Además, se mejoran el metabolismo y la flexibilidad de la membrana del eritrocito, al aportar, a través del 2,3 difosfoglicerato, una mayor cantidad de oxígeno en áreas con compromiso vascular, propiedad utilizada en varias especialidades médicas para combatir las insuficiencias circulatorias crónicas, lo cual puede contribuir a aumentar la supervivencia celular.⁽³⁰⁾

En el proceso de remodelación retiniana, las células del epitelio pigmentario retiniano están incapacitadas para transportar los elementos de desecho provenientes de fotorreceptores. Se genera como resultado un proceso de peroxidación lipídica en los segmentos externos de las células visuales, con acumulación de radicales libres; cambios en el metabolismo de fotorreceptores; disminución de los niveles de oxigenación y de los niveles de glutatión en el epitelio pigmentario de la retina, con liberación de aldehídos citotóxicos y genotóxicos, derivados de la peroxidación lipídica; y acumulación de material glial proveniente de las células de Müller, por lo que disminuye el espacio subretinal.⁽¹⁾

Las propiedades de la ozonoterapia como antioxidante a bajas dosis (20-40 mcg/ml) podría controlar la liberación de radicales libres de oxígeno y la peroxidación lipídica, que se genera en el espacio subretinal con la acumulación de elementos de desecho del metabolismo del fotorreceptor. Estas propiedades de la ozonoterapia pudieran contrarrestar los efectos indeseables ya mencionados, que se producen en la estructura retiniana.⁽³⁰⁾

En los fotorreceptores ocurre un proceso de acortamiento de los segmentos externos causado por la incapacidad de utilizar adecuadamente las opsinas, que contribuyen a la formación de los discos de estos segmentos externos; estas se redistribuyen en el segmento interno, lo cual genera una reacción lisosomal adversa contra dichas opsinas y aumenta la destrucción de los segmentos internos de fotorreceptores.⁽¹⁾

Las propiedades de la ozonoterapia como inmunomodulador del sistema retículo-endotelial y estimulador en la formación de interferones, interleuquinas, citoquinas y de la actividad lisosomal, podría conceder la posibilidad de modular el efecto inmunológico destructor sobre los segmentos internos de fotorreceptores; además de generar influencias sobre sistemas biológicos como catalasa, superoxidismutasa y glutatión-peroxidasa.⁽³⁰⁾ La propiedad germicida de la ozonoterapia garantiza la protección necesaria contra infecciones e inflamaciones de toda la alternativa multiterapéutica cubana. Es muy importante resaltar que todas las propiedades conocidas de la ozonoterapia y sus efectos diversos son temporales; por tanto, es necesario aplicar este tratamiento con una frecuencia predeterminada, para lograr los resultados deseados en cada paciente.^(9,10,30)

La electroestimulación: uso en la alternativa cubana

La electroestimulación sinusoidal de baja frecuencia se usa dentro de la alternativa multiterapéutica cubana para la RP, por los favorables efectos de aumentar la circulación sanguínea y linfática en las áreas de aplicación, y facilitar el aumento de la oxigenación de las células retinianas y el trofismo de estas, debido al aumento de la actividad metabólica local, la fagocitosis y el acceso de diferentes sustancias al espacio inter- e intracelular, lo que produce despolarización de la membrana celular y favorece el proceso de supervivencia de la célula nerviosa, clínicamente con un beneficioso efecto analgésico y antiinflamatorio muy favorable en la etapa posquirúrgica.⁽³⁰⁾

Los efectos que produce en la liberación de iones que se desplazan, y dan lugar a reacciones químicas y concentraciones iónicas en las membranas celulares, son conocidos, ya que se altera la permeabilidad de estas y varía la composición química de la estructura íntima de los tejidos. Así, mejora la permeabilidad de la membrana celular, y se incrementa la actividad de la bomba de sodio-potasio, lo que aumenta las concentraciones de adenosintrifosfato intracelular y la magnitud de la excitabilidad celular. De este modo, varía la intensidad de los potenciales de acción y la cantidad de fibras que pueden ser excitadas por un estímulo de determinada intensidad. En opinión del autor, su influencia en la alternativa cubana es muy positiva.⁽³⁰⁾

En la especialidad de oftalmología, la electroestimulación de baja frecuencia se ha utilizado como alternativa en el tratamiento de neuropatías, degeneración macular relativa a la edad, queratitis, iridociclitis, glaucoma, neuralgia del trigémino, parálisis y paresias de los músculos oculares, y en enfermedades degenerativas retino-coroideas como la retinosis pigmentaria. Sus capacidades neurotróficas, antiinflamatorias y antiapoptóticas, lo resaltan como un método neuroprotector de alta seguridad.^(31,32)

Los suplementos como el omega 3, ginkgo biloba, vitaminas, minerales, entre otros, han tenido su rol dentro de esta alternativa de tratamiento combinado entre los ciclos evaluativos del tratamiento, junto con otros como luteína y zeaxantina, los cuales se indican en estos pacientes con el propósito de retardar el avance del proceso degenerativo en esta enfermedad. La protección contra la luz solar utilizando filtros adecuados, la eliminación del hábito de fumar, una alimentación balanceada y la práctica de ejercicios completan las recomendaciones en aras de contribuir al bienestar y mejoramiento de la calidad de vida de estos pacientes.^(9,10,30)

Pfeiffer y Jones⁽³³⁾ proponen que los tratamientos clave para las enfermedades neurodegenerativas serán combinaciones de enfoques de ingeniería como el reemplazo celular combinado con intervenciones moleculares de moléculas

difusibles para retrasar o prevenir la pérdida neuronal y efectos nocivos de remodelación.

Conclusiones

El impacto social que se persigue permanentemente en la alternativa cubana para esta enfermedad es que los pacientes que la padezcan, mantengan la visión propia toda la vida con la mayor calidad posible. Por ello el diagnóstico precoz y la aplicación de esta con inmediatez permite obtener los mejores resultados. Además, el concepto de control y seguimiento de los pacientes debe ser similar al de otras enfermedades crónicas como glaucoma, diabetes mellitus o hipertensión arterial, con controles periódicos para ajustar los tratamientos individualizados de acuerdo con la evolución de la enfermedad.

El impacto científico que se intenta obtener dentro del campo de las ciencias biológicas aplicando la alternativa multiterapéutica cubana para la RP, es combatir al unísono los procesos de remodelación neuronal y vascular, para prolongar la supervivencia de las células visuales resistentes al proceso de remodelación global, y disminuir el estrés de los grupos celulares con potencialidad y poder de reparación estructural, lo cual podría aumentar la supervivencia de estas retinas.

En la actualidad para las enfermedades degenerativas retino-coroideas todavía no existe una alternativa más completa y abarcadora que la propuesta del tratamiento multiterapéutico cubano para pacientes que padecen retinosis pigmentaria con visión, con un inmenso campo de investigaciones básicas y experimentales abiertos para utilizar nuevas tecnologías en función de enriquecer los conocimientos en esta área de la ciencia.

Referencias bibliográficas

1. Marc RE, Jones BW, Watt CB, Strettoi E. Neural Remodeling in Retinal Degeneration. Prog Retin Eye Res. 2003 Sep;22(5):607-55. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1350-9462\(03\)00039-9](https://doi.org/10.1016/s1350-9462(03)00039-9)
2. Pfeiffer RL, Marc RE, Jones BW. Persistent remodeling and neurodegeneration in late-stage retinal degeneration. Prog. Retin. Eye. Res. 2020;74:100771. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.07.004>

3. Caravaca-Rodriguez D, Gaytan SP, Suaning GJ, Barriga-Rivera A. Implications of neural plasticity in retinal prosthesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022;63(11):11. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.63.11.11>
4. Palanker D. Electronic retinal prostheses. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2023 Aug 1;13(8):a041525. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041525>
5. Ribeiro J, Procyk CA, West EL, O'Hara-Wright M, Martins MF, Khorasani MM, et al. Restoration of visual function in advanced disease after transplantation of purified human pluripotent stem cell-derived cone photoreceptors. *Cell Rep*. 2021 Apr 20;35(3):109022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109022>
6. Rashidi H, Leong YC, Venner K, Pramod H, Fei QZ, Jones OJR, et al. Generation of 3D retinal tissue from human pluripotent stem cells using a directed small molecule-based serum-free microwell platform. *Sci Rep*. 2022 Apr 22;12(1):6646. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10540-1>
7. Nuzbrokh Y, Ragi SD, Tsang SH. Gene therapy for inherited retinal diseases. *Ann Transl Med*. 2021 Aug;9(15):1278. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-20-4726>
8. Cheng SY, Punzo C. Update on viral gene therapy clinical trials for retinal diseases. *Hum Gene Ther*. 2022 Sep;33(17-18):865-78. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2022.159>
9. Pérez Aguiar LJ, García Báez O. Estrategia cubana para el tratamiento de la retinosis pigmentaria. *Rev Cubana Oftalmol*. 2009 [acceso 03/04/2013];22(Supl 2). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/oft/vol22_sup02_09/oft16309.htm
10. Peláez Molina O. Retinosis pigmentaria: experiencia cubana. 1 ed. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1997.
11. Vasco Posada J. Revascularización del segmento anterior y posterior del ojo. *Excerpta Médica Internacional serie no. 222*. México D.F. 8-14 marzo. XXI Congreso Internacional; 1970.
12. Goldsmith HS. Factor angiogénico del omentum majus. *Dama*. 1984;252:2034-6.
13. Leeson RC, Leeson TS. Histología. 3 ed. La Habana: Editorial Pueblo y Educación; 1977. p. 108-25.
14. Greenway FL. An assay to measure angiogenesis in human fat tissue. *Obes Surg*. 2007 Apr;17(4). DOI: <https://doi.org/10.1007/s11695-007-9089-z>
15. Auger C, Kajimura S. Adipose tissue remodeling in pathophysiology. *Annu Rev Pathol*. 2023 Jan 24;18:71-93. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-042220-023633>
16. Choi JH, Gimble JM, Lee K, Marra KG, Rubin JP, Yoo JJ, et al. Adipose tissue engineering for soft tissue regeneration. *Tissue Eng Part B Rev*. 2010 [acceso

12/02/2013];16(4).

Disponible

en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2946881/>

17. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):2548-56. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>

18. Li N, Zhao S, Zhang Z, Zhu Y, Gliniak CM, Vishvanath L, et al. Adiponectin preserves metabolic fitness during aging. *eLife.* 2021 Apr 27;10:e65108. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.65108>

19. Aaron N, Kraakman MJ, Zhou Q, Liu Q, Costa S, Yang J, et al. Adipsin promotes bone marrow adiposity by priming mesenchymal stem cells. *eLife* 2021 Jun 22;10:e69209. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.69209>

20. Hu G, Wang Z, Zhang R, Sun W, Chen X. The Role of Apelin/Apelin Receptor in Energy Metabolism and water homeostasis: A Comprehensive Narrative Review. *Front Physiol.* 2021 Feb 10;12:632886. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.632886>

21. Lin YT, Chen LK, Jian DY, Hsu TC, Huang WC, Kuan TT, et al. Visfatin Promotes Monocyte Adhesion by Upregulating ICAM-1 and VCAM-1 Expression in Endothelial Cells via Activation of p38-PI3K-Akt Signaling and Subsequent ROS Production and IKK/NF-κB Activation. *Cell Physiol Biochem.* 2019;52(6):1398-1411. DOI: <https://doi.org/10.33594/000000098>

22. Kurowska P, Mlyczyn´ska E, Dawid M, Jurek M, Klimczyk D, Dupont J, et al. Review: Vaspin (SERPINA12) Expression and Function in Endocrine Cells. *Cells.* 2021 Jul 6;10(7):1710. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10071710>

23. Dekens DW, Eisel ULM, Gouweleeuw L, Schoemaker RG, De Deyn PP, Naudé PJW. Lipocalin 2 as a link between ageing, risk factor conditions and age-related brain diseases. *Ageing Res Rev.* 2021 Sep;70:101414. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101414>

24. Zhou Z, Sun M, Jin H, Chen H, Ju H. Fetuin-a to adiponectin ratio is a sensitive indicator for evaluating metabolic syndrome in the elderly. *Lipids Health Dis.* 2020 Apr 6;19:61. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01251-5>

25. Milek M, Moulla Y, Kern M, Stroh C, Dietrich A, Schon MR, et al. Adipsin Serum Concentrations and Adipose Tissue Expression in People with Obesity and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2022;23(4):2222. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23042222>

26. Moraes-Vieira PM, Yore MM, Sontheimer-Phelps A, Castoldi A, Norseen J, Aryal P, et al. Retinol binding protein 4 primes the NLRP3 inflammasome by signaling through Toll-like receptors 2 and 4. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Dec 8;117(49):31309-18. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2013877117>

27. Bozaoglu K, Curran JE, Stocker CJ, Zaibi MS, Segal D, Konstantopoulos N, et al. Chemerin, a novel adipokine in the regulation of angiogenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95(5):2476-85. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0042>
28. Brown JJ, Fiaud V. Current Understanding of Adipokines and Adipose Tissue: Roles and Functions. *EC Endocrinology and Metabolic Research.* 2021 [acceso 11/01/2013]:1-12. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/374388549>
29. Sakers A, De Siqueira MK, Seale P, Villanueva CJ. Adipose-tissue plasticity in health and disease. *Cell.* 2022 Feb 3;185(3):419-46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.016>
30. Pérez LJ, García O, Román C, Menéndez S. Ozonoterapia y electroestimulación en retinosis pigmentaria. *Rev. Cubana Oftalmol.* 2010 [acceso 11/01/2013];23(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21762010000100006&script=sci_arttext
31. Chang K, Enayati S, Cho KS, Utheim TP, Chen DF. Non-invasive electrical stimulation as a potential treatment for retinal degenerative diseases. *Neural Regen Res.* 2021;16(8):1558-9. DOI: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.303015>
32. Miura G, Ozawa Y, Shiko Y, Kawasaki Y, Iwase T, Fujiwara T, et al. Evaluating the efficacy and safety of transdermal electrical stimulation on the visual functions of patients with retinitis pigmentosa: a clinical trial protocol for a prospective, multicentre, randomised, double-masked and sham-controlled design (ePICO trial). *BMJ Open.* 2022;12(5):e057193. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-057193>
33. Pfeiffer RL, Jones BW. Current perspective on retinal remodeling. Implications for therapeutics. *Front. Neuroanat.* 2022;16:1099348. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnana.2022.1099348>

Conflicto de intereses

El autor no declara que existe conflicto de intereses.