

VII Congreso nacional de la Asociación de Investigación en Visión y Oftalmología (AIVO)

El 19 y 20 de noviembre de 2010 se realizó en la ciudad de Córdoba, Argentina, el VII Congreso Nacional de la Asociación de Investigación en Visión y Oftalmología (AIVO), capítulo argentino de la Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Estados Unidos. El comité organizador estuvo constituido por el Dr. Mario E. Guido, presidente de AIVO, y los doctores José Luna Pinto, María Cecilia Sánchez, Agata Carpentiri y María Ana Contín. Este importante evento contó el subsidio de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (CONICET), la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad Nacional de Córdoba y laboratorios Allergan y Pfortner.

El congreso tuvo una destacada y valiosísima participación de los invitados extranjeros, Dr. Peter Anthony Campochiaro (Estados Unidos) y la Dra. Dora S. Fix Ventura (Brasil). El Dr. Campochiaro se desempeña como catedrático de Oftalmología y Neurociencias en la Facultad de Medicina de Johns Hopkins focalizado en descubrir los distintos procesos fisiopatológicos de la neovascularización retinal y coroidea así como la inhibición terapéutica en diferentes etapas de la misma; además ha desarrollado nuevas terapias génicas para enfermedades degenerativas retinales como la retinitis pigmentosa, y en la parte clínica se encuentra dirigiendo ensayos clínicos para edema macular en diabetes (READ-2 study). La Dra. Fix Ventura es profesora titular emérita e investigador senior del Departamento de Psicología Experimental del Instituto de Psicología de la Universidad de São Paulo (USP), Brasil, fundadora del Laboratorio de Psicofisiología Sensorial y del Laboratorio de Visión. Las conferencias dictadas por los invitados fueron: “Mecanismos de muerte celular de conos en retinitis pigmentosa” (conferencia ARVO), del Dr. Campochiaro, y “Visual impairment due to systemic diseases” (conferencia AIVO), de la Dra. Fix Ventura.

El programa incluyó la presentación de 35 trabajos de investigación básica y clínica organizado en los módulos de modelos experimentales, retina experimental, córnea e investigación clínica. Todas las presentaciones se realizaron en sesiones únicas con inclusión de todos los asistentes y con una valiosa y enriquecedora participación interactiva por parte de los investigadores básicos y oftalmólogos. Es de destacar la participación de jóvenes graduados de distintas áreas del conocimiento (biología, física, química, farmacología, psicología y medicina) quienes permiten anticipar —con entusiasmo manifiesto durante el congreso— un crecimiento del interés en investigaciones relacionadas con la visión. A continuación se transcriben resúmenes seleccionados por el comité *ad-hoc* de AIVO.

Hacia una mejor detección de retinopatía del prematuro en la Argentina

Crim N¹, Knoll EG¹, Crespo MG¹, Fornies Paz ME¹, Monti R¹, Serra HM², Urrets Zavalía JA¹

¹Centro de la Visión Urrets Zavalía, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Universidad Católica de Córdoba, Argentina. ²CIBICI-CONICET, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Introducción: La retinopatía del prematuro (ROP) es la principal causa de ceguera infantil en la Argentina y en otros países de América Latina, Europa del Este y sudeste asiático, en los que aún se observan numerosos casos inusuales para ROP según los estándares de los países desarrollados.

Objetivo: Analizar la prevalencia de ROP en niños inusuales en un hospital neonatal público de Córdoba y desarrollar criterios de pesquisa de ROP para nuestro medio y la Argentina.

Metodología: Se analizaron los datos de niños examinados en la unidad cuidados intensivos neonatal (UCIN) del Hospital Materno Neonatal Ramón Carrillo, Córdoba, Argentina, entre enero 2003 y diciembre 2006. El examen oftalmológico fue realizado mediante oftalmoscopia binocular indirecta y lupa de +20 D. El primer examen se realizó entre la tercera y sexta semana de vida.

Resultados: Se examinaron 1.532 pacientes, detectándose 344 (22.5%) niños con ROP, siendo más prevalente en niños de ≤ 1500 g de peso al nacer (PN) o ≤ 32 semanas de edad gestacional (EG) (62.5%), que en niños por encima de esos parámetros (37.5%). ROP severa fue detectada en el 19% del total, significando el 15% de los niños con parámetros usuales para ROP, y el 4% para niños con parámetros inusuales. El 16% de las ROP requirió tratamiento con láser, 3.5% de la población total estudiada. El 48% de las indicaciones de tratamiento se realizó en los controles ulteriores por consultorio externo.

Discusión: Se encontró una prevalencia mayor de ROP comparado con países desarrollados. Estudios realizados en países en vías de desarrollo demuestran presencia de ROP con EG y PN por encima de los parámetros aceptados para la pesquisa de ROP en países desarrollados. El criterio de investigación de ROP para nuestro medio y la Argentina debería incluir a niños con EG hasta 37 semanas y/o PN de 2200g.

Estudio oftalmológico PROVIM: Estudio epidemiológico de enfermedades oculares, diabetes e hipertensión arterial en Córdoba

Espejo JV¹, Méndez Nicolía GA¹, Luna JD¹, Torres VE², Gramajo AL¹, Juárez, CP¹, Artal MN¹, Yadarola MB¹, Lerner FS³, Iribarren R⁴, Grupo Oftalmológico PROVIM¹⁻⁷.

¹Centro Privado de Ojos Romagosa- Fundación VER, Córdoba, Argentina. ²CEA-CONICET y Facultad de Ciencias Económicas, UNC, Córdoba. ³Fundación Favalaro, Buenos Aires. ⁴San Luis Medical Center, San Martín de Tours, Buenos Aires. ⁵Departamento de Patología Experimental, Universidad Católica de Córdoba, Argentina. ⁶Universidad Nacional de Villa María, Córdoba, Argentina. ⁷Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Introducción: La discapacidad visual es un problema de salud mundial. Los estudios poblacionales son útiles para valorar la frecuencia y causas más importantes de impedimento visual y para realizar mediante estos programas de rehabilitación y tratamiento.

Propósito: Describir la prevalencia, características y severidad de las causas más comunes de pérdida visual (catarata, retinopatía diabética, glaucoma y DMRE) en la población de Villa María y su relación con factores sistémicos, sociales, nutricionales y bioquímicos.

Métodos: Estudio poblacional, de sección cruzada, randomizado de individuos $>$ de 44 años de edad y $<$ de 85 años de la ciudad de Villa María, localidad de Córdoba, Argentina. Los participantes fueron sometidos a medición de agudeza visual, refracción, tonometría, examen con lámpara de hendidura y oftalmoscopia indirecta, además de una entrevista acerca de las características demográficas y socioeconómicas; una entrevista y examen nutricional y medición de presión arterial. Se obtuvieron asimismo muestras de sangre. Se realizaron retinografías (RG), retinofluoresceinografías (RFG) y campimetría computarizada (FDT).

Resultados: De un total de 2740 examinados, 26.2% presentó glaucoma; 6.6% mostró algún signo de DMRE; 69.6% exhibió algún tipo de catarata y 17.1% respondió afirmativamente a padecer diabetes o niveles altos de glucemia. De estos pacientes el 19.4% presentó algún grado de retinopatía diabética. Se realizaron 1998 análisis de sangre. En los análisis de glucemia en ayunas, 21.32% de los individuos superó los 110 mg/dl y el colesterol total fue ≥ 200 mg/dl en 52.25% pacientes.

Conclusión: En comparación con otros países, se evidenció una alta prevalencia —significativa— de diabetes y cataratas para Argentina. La prevalencia de DMRE fue menor. Esto podría deberse a que nuestra

población es joven con respecto de las edades de aparición de DMRE. Este estudio representativo permitirá aplicar políticas de salud y prevención a nivel nacional que permitan optimizar el empleo de los recursos disponibles.

Microdosis de ranibizumab en el edema macular diabético estudio piloto (Mínima-1)

García LG¹, Fiocca Vernengo L, Roig E², Altamirano JC², Juárez CP¹, Gramajo AL¹, Luna JD¹, Santos A²

¹Centro Privado de Ojos Romagosa-Fundación VER, Córdoba, Argentina. ²Centro de Retina Médica y Quirúrgica, S.C., Centro Médico Puerta de Hierro, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

Introducción: El edema macular diabético (EMD) es la causa principal de pérdida visual en pacientes con diabetes. El tratamiento de EMD difuso está limitado sólo a inyecciones de sustancias intravítreas entre las que se encuentran los corticoides y los agentes anti-VEGF, entre ellos bevacizumab y ranibizumab, con menores efectos adversos que los primeros. Sin embargo, el elevado costo de estas últimas drogas hace el tratamiento con las mismas poco accesible a las dosis actualmente utilizadas.

Propósito: El objetivo de este estudio es investigar si ranibizumab administrado mediante inyecciones intravítreas de microdosis es seguro y efectivo en el tratamiento del EMD. Métodos: 10 pacientes entre 18 y 75 años, con una agudeza visual mejor corregida (BCVA) $\geq 20/40$ y $\leq 20/320$, con evidencia clínica y angiográfica de EMD y un espesor foveal central (CMT) ≥ 270 (según tomografía de coherencia óptica [OCT]), que no hubiesen tenido tratamiento previo con ninguna droga inyectada en forma intravítrea o con tratamiento láser en los tres últimos meses, fueron tratados con 0.05 mg de ranibizumab en forma mensual por un período de 6 meses. La respuesta al tratamiento se evaluó mediante BCVA, sensibilidad al contraste, retinofluoresceinografía (RFG) y OCT. Resultados: Diez pacientes completaron los 6 meses de seguimiento. Ranibizumab en microdosis mensuales mostró una disminución en el CMT y mejoró significativamente la BCVA en dicho lapso de tiempo. Sin embargo, se evidenció una leve caída del número de letras ganadas, conjuntamente con un nuevo engrosamiento en el CMT después del segundo mes de iniciada esta terapéutica. No se constataron efectos adversos relacionados con la droga o su forma de administración en ningún paciente durante el estudio. Conclusiones: A 6 meses de seguimiento,

ranibizumab en dosis mínimas (0.05mg) fue seguro y efectivo en reducir el CMT y mejorar la BCVA en todos los pacientes con EMD enrolados en este estudio.

Detección de queratocono subclínico mediante evaluación biomecánica corneal con *ocular response analyzer*

Galletti JG, Pfortner T, Fuentes Bonthoux F

División Oftalmología, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires y Sección Estudios Especiales, Laboratorio Pfortner

Introducción: La detección del queratocono subclínico debería poder realizarse sobre factores detectables más tempranamente que los cambios topográficos corneales y la evaluación biomecánica corneal podría ayudar en este sentido.

Objetivos: Comparar la histéresis corneal (CH) y el factor de resistencia corneal (CRF) en ojos controles y con queratocono dentro de un mismo rango de espesor centrocórnico (CCT) y estimar la sensibilidad y especificidad de estos parámetros para detectar queratocono.

Metodología: Serie de casos comparados de 103 ojos controles (grupo 1) y 77 ojos con queratocono (grupo 2), todos con CCT mayor a 440 μm . Se realizó topografía y tomografía corneal y evaluación biomecánica con *ocular response analyzer* (ORA). Se utilizaron curvas de característica operativa de receptor (ROC) para obtener puntos de corte óptimos de CH y CRF en la detección de queratocono. Las variables principales fueron CCT, CH, CRF y rendimiento diagnóstico de CH y CRF.

Resultados: CH y CRF correlacionaron positivamente con CCT en ambos grupos. En grupo 1 versus grupo 2, los valores de CH (media \pm desvío estándar) fueron 9.79 ± 1.51 versus 8.49 ± 1.48 ($p < 0.0001$), y los de CRF, 9.55 ± 1.64 versus 7.24 ± 1.43 ($p < 0.0001$), respectivamente. Sólo CRF permaneció significativamente reducido en ojos con queratocono luego de la estratificación por CCT en intervalos de 20 μm y el grado de queratocono influyó los valores de CH y CRF. La sensibilidad y la especificidad de los puntos de corte de CRF obtenidos del análisis ROC estuvieron entre 83-94% y 69-83%, respectivamente. La tasa de verdaderos positivos de CRF en ojos con queratocono y topografía normal fue 84%.

Conclusión: CRF, pero no CH, es un parámetro útil para la detección de córneas con queratocono una vez considerado el efecto de CCT en las mediciones de ORA, aún en los ojos congéneres topográficamente nor-

males de pacientes con queratocono unilateral.

Pulsos breves de isquemia protegen la retina del daño glaucomatoso

Belforte N, Sande P, Chianelli M, Rosenstein R.

Laboratorio de Neuroquímica Retiniana y Oftalmología Experimental, Departamento de Bioquímica Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, CEFyBO, CONICET, Buenos Aires, Argentina.

Diversas evidencias avalan que la isquemia forma parte de los mecanismos etiopatogénicos del daño glaucomatoso. Aunque no existe un tratamiento eficaz contra el daño isquémico, es posible activar mecanismos de protección endógena (tolerancia isquémica) por inducción de preconditionamiento o pos-condicionamiento isquémico. En este trabajo se examinó el efecto de una aplicación semanal de pulsos breves de isquemia sobre las alteraciones provocadas por glaucoma experimental inducido por inyecciones de condroitín sulfato (CS) en la cámara anterior. Para ello, se realizaron inyecciones semanales bilaterales de vehículo o CS. La isquemia se indujo por aumento de la PIO a 120 mmHg durante 5 min en un ojo, comenzando a las 6 semanas de tratamiento con vehículo o CS y continuando en forma semanal. El ojo contralateral fue sometido a un procedimiento simulado. A las 10 semanas de tratamiento se determinó la PIO y se registraron electroretinogramas (ERGs) y potenciales visuales evocados (VEPs). La morfología retinal se examinó por microscopía óptica e inmunohistoquímica (con un anticuerpo anti-NeuN). Se evaluó la peroxidación lipídica retinal (a través de la determinación de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico).

La inducción de tolerancia isquémica no afectó la hipertensión ocular inducida por CS, pero revirtió el efecto de la hipertensión ocular sobre la función retinal (amplitud de las onda a- y b- del ERG) y la vía visual (amplitud de la onda N2-P2 del VEPs). Asimismo, se observó una preservación significativa en el número de células positivas para NeuN en la retina de los ojos hipertensos expuestos a pulsos de isquemia. El aumento de la peroxidación lipídica en la retina de ojos hipertensos disminuyó significativamente por la aplicación de pulsos de isquemia.

Estos resultados indican que la inducción de la tolerancia isquémica podría constituir una avenida fértil para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento del glaucoma.

Envejecimiento y alteraciones visuales en conductores

Torres RM^{1,2}, Lódolo PG^{1,2}, Falcione F^{1,2}, Tell A^{1,2}, Guarnieri F³

¹Centro de Ojos Dr. Lódolo. ²Asociación Entrerriana de Oftalmología (AEO), Paraná, Entre Ríos. ³Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Entre Ríos, Oro Verde, Entre Ríos.

Introducción: con el envejecimiento disminuyen de los sentidos, incluyendo las funciones visuales, indispensables para conducir.

Objetivos: evaluar y describir características de la visión en conductores de diferentes edades.

Metodología: estudio observacional retrospectivo. Se evaluaron 18.520 planillas de "aptitud visual" de personas que obtuvieron o renovaron su registro de conducir desde marzo del 2003 a marzo del 2006. Cada planilla contenía: 1. Antecedentes clínicos y oculares (obtenidos por anamnesis); 2. Control de agudeza visual (con/sin corrección); 3. Detección de cataratas; 4. Detección de hipertensión ocular (HTO). El porcentaje de cada ítem fue evaluado y los datos fueron segmentados en 3 grupos etáreos: A: 18-39 años; B: 40-64 años; C: ≥ 65 años.

Resultados: Distribución de la población por edades: A-46,49%; B-38,36% and C-14,88%. Antecedentes clínicos/oculares. Hipertensión arterial (HTA): A: 2,96%; B: 26,14%; C: 70,88%. Diabetes (DBTs): A: 0,95%; B: 9,40%; C: 89,63%. Retinopatía diabética: A: 0%; B: 18,75%; C: 81,25%. Corrección óptica para conducir: utilizan anteojos: A: 14,27%; B: 31,79%; C: 53,93%. Lentes de contacto: A: 62,61%; B: 37,38%; C: 0%. NO necesita corrección: A: 55,91%; B: 40,20%; C: 3,88%. Detección de cataratas: A: 3,16%; B: 32,35%; C: 64,47%. Detección de HTO: A: 2,91%; B: 34,54%; C: 62,54%.

Discusión: tanto las alteraciones clínicas (HTA y DBTs) como oculares (cataratas e HTO) fueron más prevalentes en el grupo C y más de la mitad de las personas de este grupo necesitaron anteojos para conducir. Será necesario evaluar si esto se traduce en mayor posibilidad de sufrir accidentes de tránsito.

Automedicación oftalmológica en dos ciudades sudamericanas

Marquez GE¹, Sanchez VML¹, Torres VE²; Gramajo AL, Zelaya N¹; Peña FY³, Juarez CP¹; Luna JD¹

¹Centro Privado de Ojos Romagosa-Fundación VER, Córdoba, Argentina. ²CEA-CONICET y Facultad de Ciencias Económicas, Universidad Nacional de

Córdoba. ³Fundación Oftalmológica del Caribe, Barranquilla, Colombia.

Introducción: Numerosas patologías oftalmológicas requieren del uso de medicación tópica y, aún cuando la medicina occidental ha impuesto al médico como el proveedor oficial de estos tratamientos, muchos pacientes con síntomas oculares recurren a la automedicación.

Objetivos: Detectar, caracterizar y comparar los patrones de la automedicación oftalmológica entre las ciudades de Córdoba, Argentina y Barranquilla, Colombia.

Métodos: Estudio analítico transversal de pacientes mayores de 18 años que asistieron a dichos centros oftalmológicos durante agosto y noviembre de 2009. Datos obtenidos a través de una encuesta semiestructurada en forma simultánea en ambas instituciones.

Resultados: La muestra incluyó a 570 pacientes, 379 de Córdoba y 191 de Barranquilla. Del total de pacientes en Córdoba, el 25.6% practicó la automedicación; en Barranquilla este porcentaje fue del 25.7%. El porcentaje de hombres y mujeres automedicados no fue significativamente diferente entre ambas ciudades. La mayor fuente de recomendación en Argentina fue el farmacéutico (28,3%); predominando en Colombia la fuente social (53,1%). Los cordobeses se automedicaron más frecuentemente con la asociación de un vasoconstrictor con un AINE (32%), mientras que los barranquilleros lo hicieron con antibióticos (32,7%). El grupo etáreo que más se automedicó en Córdoba fue el de los individuos entre 31 y 50 años (28,4%); en Barranquilla esta práctica fue más frecuente entre los 18 a 31 años (39%). En relación con el nivel de instrucción, en Córdoba el mayor índice de automedicación se evidenció en individuos con estudios universitarios o terciarios completos (33%); en Barranquilla, en pacientes que completaron la escuela primaria (36,4%). De los cordobeses sólo el 3% de los pacientes automedicados reconoció conocer las reacciones adversas de la medicación utilizada; en los colombianos sólo el 2%.

Conclusiones: La automedicación oftalmológica es una práctica frecuente en estas dos poblaciones. Los pacientes frecuentemente intentan tratar condiciones que requieren de cuidado oftalmológico mediante la automedicación.

Rol del ácido ascórbico en la queratopatía climática

Forníes Paz ME¹, Crespo MG¹, Cafaro T², Crim N¹, Monti R¹, Serra HM², Urrets Zavalía JA¹.

¹Centro de la Visión, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Universidad Católica de Córdoba, Argentina.

²CIBICI, Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.

Introducción: La queratopatía climática (QPC) es una enfermedad degenerativa de la córnea caracterizada por un velamiento progresivo de la misma, cuya etiología es desconocida pero está vinculada a factores del medioambiente.

Objetivo: Determinar la presencia de queratopatía climática en pacientes y animales (ovejas) en dos regiones de la provincia de Río Negro.

Metodología: Estudio comparativo de dos campañas oftalmológicas realizadas en la localidad de Aguada Guzmán, departamento El Cuy, provincia de Río Negro y en el Alto Valle de Río Negro. Se realizó examen oftalmológico completo a 100 individuos de cada lugar y a cien ovejas de la localidad de Aguada Guzmán. En todos los pacientes se tuvo en cuenta también: dieta, actividad laboral, tiempo de residencia en la zona, edad, sexo, etnia, lugar de nacimiento, antecedentes patológicos y oftalmológicos.

Resultados: La prevalencia de QPC en pacientes del departamento El Cuy fue del 12% mientras que en el Alto Valle de Río Negro fue de 0%. La diferencia fundamental entre ambos grupos poblacionales fue el bajo nivel de ascorbato en la dieta de los individuos del departamento El Cuy. No detectamos ninguna anomalía en córneas de ovejas del departamento El Cuy.

Conclusión: La QPC es una enfermedad frecuente entre los individuos del departamento El Cuy mientras que está ausente en pacientes del Alto Valle de Río Negro expuestos a las mismas condiciones climáticas y laborales pero con una dieta variada en alimentos. La ausencia de enfermedad en los animales (ovejas) de la misma localidad y expuestos a las mismas condiciones climáticas nos lleva a afirmar que la síntesis de ácido ascórbico (AA) a partir de la dieta y su concentración en la córnea de ovejas marca la diferencia con la córnea humana. Por consiguiente, la existencia de niveles apropiados de AA en la córnea cumpliría un rol importante en la prevención de esta enfermedad.

Rol de la onda rápida de calcio en la cicatrización de heridas en endotelio de córnea en cultivo

Justet C, Hernández JA, Chifflet S.

Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Introducción: Luego de producida una herida en epitelios se desencadena una onda rápida de calcio (ORCa), la que muchos autores consideran iniciadora de la cicatrización. En nuestro laboratorio encontra-

mos que en endotelio de córnea de bovino (BCE) en cultivo también ocurren dos ondas tardías y prolongadas: la onda de sodio (ONa) y la onda lenta de calcio (OLCa). Ambas presentan similar distribución y son dependientes del canal de sodio epitelial (ENaC), cuya inhibición reduce significativamente la velocidad de cicatrización.

Objetivos: Determinar el rol de la ORCa en el desencadenamiento de la migración celular durante la cicatrización en BCE.

Metodología: Se inhibió la ORCa en BCE mediante: i) incubación con ácido ciclopiazónico-EGTA; ii) desensibilización de los receptores purinérgicos, o iii) inhibición de los hemicanales. Se indujo un incremento de calcio citosólico (IC_i) utilizando ATP en epitelios con heridas o discontinuidades sin daño celular. En todos los casos se determinó la velocidad de migración, el sodio (CoroNaGreen-AM) y calcio citosólicos (Fluo4-AM) y la distribución del ENaC (IIF).

Resultados: La velocidad de migración no cambió significativamente cuando se inhibió la ORCa o los receptores purinérgicos ni cuando se indujo un IC_i , pero se redujo aproximadamente un 40% cuando se inhibieron los hemicanales. Nuestros estudios mostraron que ni la inhibición de la ORCa o los receptores purinérgicos ni la inducción de IC_i alteraron la DPMP, la ONa, la OLCa o el incremento de la expresión de ENaC, pero que la inhibición de los hemicanales sí causó la reducción de estos fenómenos.

Discusión: Estos resultados sugieren que la ORCa y las señales generadas por la unión del ATP a receptores purinérgicos no serían necesarias para desencadenar la migración celular en la cicatrización de BCE. La apertura de hemicanales libres sí contribuiría al proceso, posiblemente permitiendo el pasaje de algún otro factor desencadenante de la migración.

hexaenoico (ADH) promueve la supervivencia de los FR de retina de rata tanto durante su desarrollo temprano *in vitro* como frente al daño oxidativo, activando la vía de señalización de la ERK/MAP quinasa.

Objetivo: investigar si una molécula de naturaleza lipídica como el ADH activa dicha vía de señalización por activación directa de receptores del tipo tirosina quinasa (TRK) o del receptor nuclear para retinoideos (RXR).

Metodología: utilizamos cultivos neuronales puros de retina con o sin ADH (6,7 μ M) de 6 días o tratados al día 3 con agentes oxidantes (paraquat, PQ 48 μ M o H_2O_2 10 μ M). Para investigar la activación de los receptores TRK y RXR agregamos a los cultivos el inhibidor K252a y los antagonistas HX531 y PA452, respectivamente, previos al agregado de ADH. Evaluamos también si la estimulación del RXR con los agonistas HX630 y PA024 reducían la producción de especies oxígeno reactivas (ROS) frente al daño oxidativo con H_2O_2 , como demostráramos para el ADH, cuantificando fluorimétricamente los ROS. Evaluamos apoptosis con la sonda nuclear DAPI.

Resultados: el ADH redujo la apoptosis de los FR durante el desarrollo temprano *in vitro* aún en presencia del inhibidor de TRK; en contraste, este inhibidor bloqueó el efecto protector de la insulina sobre las neuronas amacrin, aumentando su apoptosis. Antagonistas del RXR inhibieron la protección del ADH frente a la apoptosis inducida con PQ, mientras que sus agonistas disminuyeron la producción de ROS de manera semejante al ADH en cultivos neuronales tratados con H_2O_2 .

Conclusión: Estos resultados sugieren que el ADH promovería la supervivencia de los fotorreceptores de retina a través de la activación del receptor RXR y no a través de los receptores TRK.

Un ácido graso omega-3 promueve la supervivencia de los fotorreceptores activando un receptor para retinoideos

German L, Monaco S, Agnolazza D, Rotstein N y Politi L.

Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Bahía Blanca (INIBIBB), Universidad Nacional del Sur (UNS)-CONICET, Bahía Blanca, Argentina.

Introducción: En muchas enfermedades neurodegenerativas de la retina, los fotorreceptores (FR) degeneran progresivamente por apoptosis causando ceguera. Demostramos que un ácido omega-3, el ácido docosa-

Mifepristona induce la muerte de fotorreceptores normales

Cubilla MA, Castañeda MM, Bachor TP, Luzzani GA, Suburo AM.

Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral, Pilar (Buenos Aires), Argentina.

Introducción: Los glucocorticoides parecen ser de gran importancia para el mantenimiento de los fotorreceptores, ya que promueven su supervivencia en modelos animales de degeneración inducida por luz excesiva o hemorragia subretinal. Asimismo, demostramos recientemente que la administración de mifepristona (MFP), un bloqueante del receptor de glucocorticoides (RG),

agrava la degeneración retinal inducida por luz en ratones Balb-c.

Objetivo: Investigar el efecto del bloqueo de los RG en condiciones de iluminación basal (12:12 luz:oscuridad, < 60 lux).

Metodología: Se utilizaron ratones Balb-c machos de 5 semanas. Los animales recibieron MFP, dexametasona (DEX), MFP + DEX o salina a las 12 horas y fueron sacrificados 6 horas después. Se detectaron los niveles de Caspasa Clivada-3 (CC-3), Bcl-X_L y Bcl-2 mediante Western blot. La localización de los RGs y de Bcl-X_L fue estudiada mediante inmunohistoquímica. Además, se aplicó el procedimiento TUNEL para la detección de ADN fragmentado.

Resultados: MFP indujo cambios en la inmunoreactividad de RG en las capas nucleares externa e interna. Los extractos de retinas de ratones controles contenían Bcl-X_L, pero no CC-3 ni Bcl-2. La administración de MFP redujo Bcl-X_L por debajo de los límites de detección, pero aumentó CC-3 y Bcl-2. DEX revirtió el aumento de CC-3 sin afectar los cambios sufridos por Bcl-X_L o Bcl-2. Simultáneamente aparecieron núcleos TUNEL+, únicamente en la capa de fotorreceptores.

Conclusiones: Nuestros experimentos demuestran que el bloqueo de los RG por MFP induce cambios proapoptóticos en la capa de fotorreceptores. Esto explicaría el efecto beneficioso de los glucocorticoides sobre ciertos modelos de degeneración de la retina. Por otra parte, sugiere que los glucocorticoides endógenos podrían ser esenciales para la supervivencia de los fotorreceptores normales.

Estimulación monocromática y neuroplasticidad retinal

Fosser NS, Ríos H

Instituto de Biología Celular y Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

La visión cromática depende de la existencia de conos con sensibilidades diferentes a ciertas longitudes de onda del espectro lumínico. En los pollos (*G. gallus*) existen 4 subtipos de conos: los sensibles a longitudes de onda corta, media, larga y ultravioleta. Asimismo, la visión en colores depende del establecimiento de los campos *on-off* para colores oponentes. En este trabajo se estimularon individualmente los distintos circuitos relacionados con la visión de colores. Para ello realizamos privación espectral con estimulación monocromática cerca de la zona de sensibilidad de la opsina de los fotorreceptores a estimular. Trabajamos con 4 grupos de

animales, tres de ellos con estimulación monocromática y el último estimulado con luz blanca (control). Desde el nacimiento hasta el día P12, los animales son criados en ciclos de 12 horas de estimulación y doce de oscuridad. Las retinas se fijan y se disecan para su procesamiento para inmunohistoquímica. Los anticuerpos usados son contra proteínas fijadoras de calcio y contra proteínas de la vesícula sináptica (SV2) relacionadas con el calcio y la función sináptica. Las retinas son analizadas por morfometría y densitometría, luego de la adquisición de imágenes mediante microscopía confocal y óptica. Nuestros resultados muestran cambios morfológicos en las sinápsis de los conos, particularmente en aquellos cuyo pie sináptico se encuentra en la capa más externa de la plexiforme externa (conos para media y larga longitud de onda), así como en la segunda (capa plexiforme interna). Además existen diferencias en la morfología general de los conos, lo que sugiere un reajuste de su citoesqueleto. Estos cambios sugieren fenómenos plásticos intrarretinales a largo plazo debido a la privación espectral y/o estimulación monocromática. [UBACyT O 014]

Efecto de destellos periódicos sobre el tamaño pupilar

Silva B, Issolio L, Colombo E.

Instituto de Luz, Ambiente y Visión CONICET-UNT, Departamento de Luminotecnia, Luz y Visión, Facultad de Ciencias Exactas y Tecnología, Universidad Nacional de Tucumán

Introducción: Los incrementos repentinos de la luz que llegan a la retina causan una contracción en la pupila denominada *reflejo pupilar a la luz* (*pupil light reflex-PLR*). El tamaño pupilar es de gran importancia tanto en pruebas clínicas como de laboratorio, relacionando las condiciones de trabajo del sistema visual y el comportamiento del tramo óptico y neurorretinal. La presencia de un flash en el campo visual lleva a la disminución de la pupila y en consecuencia a la disminución de la cantidad de luz que llega a la retina, cuya respuesta no es instantánea sino que presenta un tiempo de latencia (dentro de ciertos rangos la bibliografía la considera constante). Usualmente en conducción nocturna en rutas el conductor es encandilado en forma continua, por lo cual es de interés de este trabajo evaluar la respuesta de la pupila.

Objetivos: El objetivo de este estudio es conocer la dinámica del reflejo pupilar ante deslumbramientos periódicos. La hipótesis del trabajo es que al cabo de una secuencia de deslumbramientos la pupila se achicará

hasta alcanzar un valor estable que indicaría que el sistema se adapta a un nivel de luminancia menor que el de la escena. También esperamos confirmar la estabilidad de t_L (tiempo de latencia) e investigar la dependencia de este valor con la edad de las personas.

Metodología: El experimento simula, en condiciones de laboratorio, la situación de conducción nocturna con deslumbramientos continuos, registrando los cambios del diámetro pupilar con el tiempo cuando una fuente deslumbrante se enciende y se apaga periódicamente. Utilizamos un sistema de cámaras de video y un programa que genera una cruz de fijación, desarrollado especialmente para este experimento. Participaron 20 sujetos (10 entre 20 y 30 años; diez entre 50 y 60 años) que no usaron corrección refractiva durante la prueba. La tarea del observador era mirar hacia una cruz de fijación, sin restricción de pestañeo, mientras era deslumbrado cada 5 segundos, durante 0.5 segundos, 30 veces, este proceso fue repetido 3 veces, para tres luminancias de fondo: 0.1, 0.2 y 0.5 cd/m^2 (valores del rango mesópico). El nivel del deslumbramiento se midió en luminancia sobre el ojo; fue de 60 lux.

Resultados: Encontramos que cuando el sujeto está sometido a la secuencia de encendidos de la fuente deslumbrante el diámetro pupilar disminuye, cuyo efecto es más marcado en el grupo de adultos mayores, para el cual también hay mayor variabilidad. Para evaluar la diferencia entre los dos grupos etarios realizamos un histograma que confirma la descripción original. La caída del tamaño pupilar se traduce a un oscurecimiento de la escena del orden del 30% para los de mayor edad y no mayor al 20% para el grupo de los más jóvenes. Finalmente confirmamos la estabilidad del tiempo de latencia sobre los distintos valores de luminancia de adaptación y no encuentra diferencias significativas con la edad.

Detección de aumento de nitrotirosina asociada al daño oxidativo en la retina luego de iluminación continua

Sánchez de Bustamante J, Manta Llopart N, Soliño M, López EM y López-Costa JJ. IBCyN "Prof. E. De Robertis", Facultad de Medicina, UBA-CONICET.

Introducción: La iluminación continua (IC) de la retina produce la degeneración de los fotorreceptores debido al daño oxidativo. En estudios previos demostramos la producción de NO durante la IC por resonancia paramagnética electrónica, dando la máxima señal a las 24 horas en coincidencia con el pico en la expresión de la iNOS revelado por Western Blot. La microscopía elec-

trónica mostró la presencia de apoptosis en la capa nuclear externa a los 2 y 5 días de IC. Como el NO puede ser neurotóxico, su aumento en la retina podría ser uno de los radicales libres responsables de la degeneración observada durante la IC.

Objetivo: Determinar la presencia del efecto oxidativo del NO en el tejido mediante la demostración de la nitrosilación de proteínas por inmunocitoquímica empleando un anticuerpo anti-nitrotirosina (Ntir) (Rodrigo et al, 2001).

Métodos: Se emplearon ratas Sprague Dawley controles y otras sometidas a IC (12000 lux) durante 1, 2, 5 y 7 días. Los ojos de las ratas controles (CTL) e iluminadas fueron fijados por inmersión en paraformaldehído al 4%. Las secciones de los ojos fueron procesadas mediante la técnica inmunocitoquímica de IF/PAP empleando un anticuerpo anti-ntir y contrateñidas con DAPI.

Resultados: En animales CTL se observó inmunoreactividad para Ntir en el las capas nuclear interna (CNI) y de células ganglionares (CG). Luego de la iluminación continua fue posible encontrar un aumento de la nitrosilación encontrándose reactividad en la capa nuclear externa (CNE) y también en las capas CNI y CG.

Conclusiones: Los resultados obtenidos permiten concluir que el aumento de NO durante la IC produce un incremento de la nitrosilación de proteínas en la retina precediendo al daño morfológico previamente reportado. Postulamos que la administración de inhibidores de la síntesis de NO podría proteger del daño retinal inducido por IC (Subsidiado por UBACYT M040).

Inflamación crónica en retinopatía diabética en un modelo de diabetes tipo 2 alimentado con una dieta alta en grasa

Mancini JE¹, Basabe JC², Croxatto JO³, Gallo JE¹.

¹Oftalmología, Facultad de Ciencias Biomédicas, Buenos Aires. ²Endocrinología, Centro de Investigaciones Endocrinológicas, Buenos Aires; ³Patología Ocular, Fundación Oftalmológica Argentina, Buenos Aires.

Introducción: La retinopatía diabética es la principal causa de ceguera en pacientes en edad laboral. La diabetes tipo 2 es la principal causa de diabetes y esta enfermedad está íntimamente relacionada con la obesidad.

Objetivo: Evaluar la inflamación en la retina de animales diabéticos alimentados con dieta alta en grasa.

Métodos: se utilizaron 10 ratas hembras de la raza wistar a las cuales se les inyectó 45 mg/Kg de streptozotocina intraperitoneal al segundo día de vida. Desde la octava semana en adelante se las alimentó con una

dieta alta en grasa (DAG). A los 2 años de diabetes se las sacrificó. Un grupo de ratas no diabéticas de la misma edad, sexo y raza fueron utilizadas como controles. Las retinas se analizaron inmunohistoquímicamente con IL-17, 15LO, VEGF, PECAM, PLA2 e histológicamente con PAS y H&E.

Resultados: Inmunohistoquímicamente las retinas diabéticas mostraron una marca mayor para IL-17, 15-LO, VEGF, PECAM y PLA2 que en las retinas de ratas controles.

Conclusión: Este modelo de diabetes tipo 2 muestra signos de inflamación crónica en la retina. Puede ser un modelo útil para el estudio de la fisiopatología de esta enfermedad.

Evaluación in vivo de films bioadhesivos para administración oftálmica de fármacos

Tártara I, Llabot J, Allemandi D, Palma S.

Laboratorio de Farmacotecnia, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, CONICET, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Introducción: La formulación de films bioadhesivos para el tratamiento de afecciones oculares representa un gran desafío farmacotécnico ya que deben optimizarse propiedades de adhesión (tiempo de permanencia), flexibilidad, liberación modificada y aceptación del paciente, lo que implica la adecuada selección de excipientes y procesos de obtención. El objetivo del trabajo fue evaluar la eficacia de films bioadhesivos utilizando timolol como fármaco modelo.

Materiales y métodos: Se obtuvieron films a partir de mezclas de carboximetilcelulosa sódica (CMC), carbomer 974P (CB), polietilenglicol 400 (PEG), poloxamer y timolol. Se estudió el comportamiento del film en términos de adhesión, hinchamiento e irritación con oftalmoscopia binocular indirecta en conejos New Zealand (n=6) y determinación de presión intraocular (PIO) con tonómetro manual, utilizándose conejos con hipertensión ocular experimental (n=3).

Resultados: Ningún film evaluado produjo irritación ocular. El comportamiento sobre la superficie ocular obtenido para el film compuesto por CB 23,3%, CMC 46,6%, poloxamer 23,3%, PEG 2,2% y timolol 4,7% fue el más satisfactorio. Se alcanzó una permanencia en la conjuntiva ocular de 72 horas, aumentando su tamaño y espesor al doble del original. El descenso de la PIO fue de hasta un 50% los primeros 180 minutos y al cabo de 8 horas se registró un descenso de 20%.

Discusión/conclusión: Mediante la optimización de

un film se logró un marcado descenso de la PIO dentro de las primeras 3 horas pos-aplicación, aunque no fue posible la *performance* durante el tiempo de permanencia del film en el ojo. Sobre la base de estos resultados se rediseñan las estrategias para la optimización de nuevos sistemas.

El receptor acoplado a proteína G del epitelio pigmentario retinal (RGR) se localiza en la capa de células ganglionares de la retina de pollo

Díaz NM, Valdez DJ, Guido ME

CIQUIBIC-Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba-CONICET, Córdoba, Argentina.

La absorción de un fotón por un pigmento visual induce la isomerización del cromóforo 11-cis-retinal (RAL) a all-trans-RAL. Ya que una opsina en la ausencia de 11-cis-RAL pierde su sensibilidad a la luz, la visión sostenida requiere una regeneración continua de 11-cis-RAL por medio de un proceso llamado ciclo visual. Una población de células ganglionares retinales (RGCs) que expresan el fotopigmento melanopsina ha demostrado ser intrínsecamente fotosensible (ipRGCs) y es responsable de la regulación de diversas funciones fóticas no visuales, tales como reflejos de luz la pupila, la sincronización de los ritmos de actividad, etc. Hasta la fecha muy poco es sabido acerca de la forma en que estas ipRGCs hacen para regenerar el cromóforo necesario para la detección de la luz. El receptor acoplado a proteína G del epitelio pigmentario retinal (RGR) es una proteína de 32 kDa expresada en membranas internas del epitelio pigmentario retinal (RPE) y células gliales de Müller. En ojos adaptados a la oscuridad, el cromóforo que predominantemente se une a RGR es all-trans-RAL. La opsina RGR podría proveer una modulación luz dependiente de la síntesis y degradación de los all-trans-retinil ester. Estos ester son el sustrato de la isomerasa RPE65, la cual cataliza el paso crítico de la reacción de isomerización desde all-trans retinoides hasta 11-cis. En el presente trabajo investigamos la presencia y la expresión de RGR en las RGCs y la retina interna de pollos normales (WT) y GUCY1*, un modelo animal de ceguera carente de células fotorreceptoras funcionales en los cuales persiste la respuesta fótica asociada con funciones no visuales. Encontramos niveles detectables del mRNA de RGR por RT-PCR y su proteína en retinas de pollos WT y GUCY1* tanto como en preparaciones enriquecidas en células ganglionares. Por inmunofluorescencia, observamos marca positiva para RGR localizada en la capa de RGC.