

V Congreso de la Asociación de Investigación en Visión y Oftalmología

La Asociación de Investigación en Visión y Oftalmología (AIVO), internacional chapter of ARVO, realizó su V Congreso Nacional el 25 de octubre de 2008 en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba. El comité local estuvo integrado por los Dres. Mario Guido, José Luna Pinto, María Cecilia Sánchez, Agata Carpentieri y María Ana Contín de la ciudad de Córdoba. Este evento contó con los auspicios de The Association for Research in Vision and Ophthalmology, la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica y la Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Córdoba. El programa estuvo constituido por los siguientes seis módulos: retina experimental I-II, modelos experimentales I-II e investigación clínica y experimental aplicada I-II. Se presentaron en total 38 trabajos originales de investigación. Se dictaron cuatro conferencias magistrales: "Anti-PIGF as a possible alternative or supplement to anti-VEGF therapy for ocular disease", a cargo del Dr. Stanley A. Vinore, Wilmer Eye Institute, John Hopkins University, Baltimore, USA; "La epidemiología oftálmica para determinar políticas de salud pública", por el Dr. Van C. Lansingh, coordinador Regional de VISION 2020; "Protección ante la luz visible en procesos neurodegenerativos retinianos", por la Dra. Celia Sánchez-Ramos, de la Escuela de Óptica, Universidad Complutense de Madrid, España; y "Estudio de mecanismos etiopatogénicos en un modelo de glaucoma experimental", a cargo de la Dra. Ruth Rosenstein, Laboratorio de Neuroquímica Retiniana y Oftalmología Experimental, Departamento de Bioquímica Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

A continuación se transcriben unos resúmenes seleccionados por un comité *ad-hoc* de AIVO.

MÓDULO RETINA EXPERIMENTAL

Regulación fótica del sistema circadiano: mecanismo de fototransducción de CGR.

M. A. Contín¹, G. Salvador², M. Illicheta², N. M. Giusto² y M. E. Guido¹.

¹CIQUIBIC (CONICET), Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba;

²INIBIBB, Univesridad Nacional del Sur, Bahía Blanca. mcontin@mail.fcq.unc.edu.ar

Introducción. El sistema circadiano de los vertebrados está compuesto por osciladores (relojes) que regulan la fisiología y el comportamiento de los organismos. El núcleo supraquiasmático hipotalámico (NSQ) es el reloj central que regula las funciones fisiológicas de los osciladores periféricos presentes en diversos tejidos y además los sincroniza con las condiciones ambientales externas. La retina es un componente clave en el sistema circadiano ya que es el órgano encargado de recepcionar las condiciones ambientales de iluminación y transmitir las al NSQ a través del tracto retino-hipotalámico. En

los últimos años se ha demostrado que no sólo conos y bastones tienen la capacidad de ser fotosensibles sino que un pequeño número de células ganglionares retinales (CGR) que proyectan al NSQ pueden percibir luz generando así respuestas en el sistema circadiano.

Objetivo. Estudiar en detalle el mecanismo molecular de fototransducción de las CGR. La naturaleza bioquímica de la fototransducción de las CGR involucra una cascada de fosfoinosítidos similar a la conocida para los fotorreceptores de invertebrados (células rhabdoméricas). Actualmente se conoce que la luz activa proteínas G de la familia Gq/11, las cuales activan la enzima fosfolipasa C (PLC) incrementando luego los niveles de Ca²⁺ intracelulares con la consecuente depolarización de la célula. Sin embargo, aun no se conocen en detalles todos los eventos moleculares del mecanismo de fototransducción de las CGR. Objetivos específicos: verificar la actividad de las enzimas involucradas en la síntesis de fosfoinosítidos activados por PLC.

Métodos. Se midió la formación de inositol 3,4,5 trifosfato (IP3) y otros inosíoles por columnas de cro-

matografía Dowex en cultivos primarios de CGR de pollo expuestos a luz blanca fría por diferentes tiempos. Este ensayo permitió evaluar la actividad de la fosfolipasa C específica para PIP2. Luego se midieron las actividades de enzimas involucradas en la fosforilación de fosfatidilinositol fosfato (PIP), fosfatidilinositol bifosfato (PIP2) y diacilglicerol (DAG), denominadas PI quinasa (PIK), PI fosfato quinasa (PIPK) y DAG quinasa (DAGK).

Resultados. Los resultados muestran un incremento de IP3 de 1.3 veces en función del estímulo lumínico y una estimulación de entre dos y tres veces en las actividades de las PIK, PIPK y de la DAGK a partir de los cinco segundos de estimulación lumínica.

Conclusiones. Nuestros resultados indican que en la fototransducción de las CGR de pollo esta involucrada una cascada de fosfoinositidos con una regulación de activación de las enzimas de la síntesis de los mismos durante los primeros segundos de estimulación.

Distribución de los receptores cb2 en la retina de rata y sus modificaciones luego de iluminación continua.

E. M. López¹, A. P. Tagliaferro¹, E. S. Onaivi² y J. J. López-Costa¹.

¹Instituto de Biología Celular y Neurociencia "Prof. E. De Robertis" (CONICET), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

²William Patterson University, Wayne, New Jersey 07470, Estados Unidos.

Introducción. Los cannabinoides actúan sobre dos tipos de receptores acoplados a proteínas G denominados CB1 y CB2. En la retina, los receptores CB1 se han reportado en células bipolares, amácrinas gabaérgicas, horizontales y en la capa plexiforme interna. Empleando RT-PCR, el ARNm de CB2 fue descrito en los fotorreceptores (FR), capa nuclear interna y capa de ganglionares.

Objetivo. Localizar el receptor CB2 en la retina de rata usando inmunocitoquímica y estudiar los cambios del mismo luego de iluminación continua (IC).

Métodos. Se emplearon ratas Sprague Dawley controles (n=2) y otras sometidas a IC (12000 lux) durante 1, 2, 5 y 7 días (n=8). 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 PAP empleando un anticuerpo policlonal de conejo anti-CB2.

Resultados. En animales CTL se observó inmunoreactividad para CB2 (IR-CB2) en el epitelio pigmentario (EP), en los segmentos internos de FR, en células horizontales, en amácrinas, en la plexiforme interna y en células de la capa ganglionar. La IR-CB2 persiste en el EP luego de 1 día de IC pero no se observa en estadios posteriores. La IR-CB2 desaparece en FR y en

horizontales pero persiste en amácrinas y células de la ganglionar en todos los estadios de IC.

Conclusiones. Los resultados en animales CTL coinciden con la descripción previa realizada con RT-PCR, sin embargo, agrega la observación de CB2 en el EP, el cual tiene gran importancia en la fisiología y el mantenimiento de los FR. Postulamos que es posible que el receptor juegue un papel en la protección al daño pero la iluminación excesiva destruye el epitelio provocando la degeneración de los FR. En la retina interna, CB2 podría modular la neurotransmisión, pero se necesitan más estudios para aclarar el papel fisiológico y patológico de este receptor en el órgano (Subsidiado por CONICET PIP 5785).

Las células de Müller y el ácido docosahexaenoico promueven el mantenimiento de neuroblastos y su diferenciación en fotorreceptores de retina.

M. V. Simón, N. P. Rotstein y L. E. Politi
Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Bahía Blanca (INIBIBB-CONICET), Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca.

Introducción. Las enfermedades neurodegenerativas de la retina se caracterizan por la muerte generalizada de fotorreceptores (FRs). Recientemente se ha propuesto que las células gliales de Müller jugarían un rol importante en la regeneración de la retina. Sin embargo, se desconocen los factores que promueven su proliferación y diferenciación en FRs.

Objetivo. Identificar factores celulares y moleculares que promueven la generación y el mantenimiento de neuroblastos (NB) y la expresión de marcadores de FRs.

Métodos. Cultivos secundarios obtenidos de cultivos gliales o neuronales puros o de cocultivos neurogliales de retina de rata se incubaron en medios suplementados o no con suero o ácido docosahexaenoico (DHA), ácido graso poliinsaturado que promueve la supervivencia de FRs. Una vez fijados, se determinó la presencia de marcadores de células progenitoras (nestina e incorporación de BrdU) y la expresión de marcadores de FRs (opsina y Crx).

Resultados. En subcultivos provenientes de cultivos gliales puros no se observaron NB ni marcadores de FRs, mientras que los cultivos neuronales puros no sobrevivieron al repique. Sin embargo, en los pasajes de cocultivos neurogliales se observó que un 30% de las células fue Crx positivas, aumentando a más del 60% con el agregado de DHA. Alrededor del 1% fue NB que incorporaron BrdU; expresaron nestina; o co-expresaron BrdU y Crx, indicando que se generaron por mitosis en los subcultivos para luego diferenciarse como FRs. El agregado de DHA redujo un 50% la muerte celular en los pasajes, aumentó 30% el número de células BrdU positivas que co-expresaron Crx y promovió el desarrollo de axones.

Conclusiones. Estos resultados sugieren que la interacción neuro-glial es clave en el mantenimiento y/o generación de NB en los cultivos secundarios, y que el DHA permitiría su supervivencia y posterior diferenciación en FRs. Subsidiado por SECYT (UNS), CONICET, FONCYT.

Melatonina previene la muerte celular desencadenada por glutamato y bso en células ganglionares de retina.

A. R. Carpentieri^{1,2}, G. E. Díaz de Barboza¹, M. E. Peralta López¹ y N. G. Tolosa de Talamoni¹.

¹Laboratorio "Dr. F. Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

²Cátedra de Química y Física Biológicas "A", Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba.

E-mail: acarpentieri@biomed.uncor.edu

Introducción. el glaucoma está asociado con la apoptosis de células ganglionares de retina (CGR). La elevada presión intraocular y las especies oxígeno reactivas (ROS) desempeñan un importante rol en la patogénesis de glaucoma. Sin embargo, se desconocen los mecanismos celulares que llevan a la apoptosis de CGR. Melatonina (MEL), una indolamina conocida por sus propiedades circadianas y antioxidantes, es sintetizada por las células fotorreceptoras y CGR, pero su rol en la retina es poco claro.

Objetivo. Estudiar y caracterizar los mecanismos apoptóticos provocados por el incremento de ROS en las CGR *in vitro* y dilucidar el papel de la melatonina en estos procesos.

Métodos. se utilizó cultivo primario de CGR de embriones de pollo, las cuales se purificaron por el método de *immunopanning*. Se provocó citotoxicidad por administración de glutamato (GLUT, 20mM) y estrés oxidativo mediante la administración de L-butionina-S,R-sulfoximina (BSO, 0,5mM). Se emplearon los siguientes grupos experimentales: 1) células controles 2) tratadas con BSO+GLUT y 3) tratadas con BSO+GLUT+MEL con sus respectivos controles durante 24, 48 o 72 horas. Se estudió la sobrevivencia de las células mediante la técnica de violeta de cristal y se evaluó la muerte por apoptosis empleando la técnica de TUNEL. El contenido de glutatión total (GSH) se determinó por método enzimático.

Resultados. Se encontró que las células tratadas con BSO+GLUT presentaban una significativa disminución de su sobrevivencia con respecto de los grupos controles tanto a las 48 como a las 72 horas postratamiento. Este efecto fue prevenido con la administración de MEL (0,5 mM). El número de células TUNEL positivas incrementó en los cultivos tratados con BSO+GLUT con respecto del cultivo control y a las tratadas con MEL. Sin embargo, cuando se midió el contenido de gluta-

tión, MEL no previno la disminución provocada por BSO o BSO+GLUT 24 horas postratamientos.

Conclusiones. Estos resultados nos indican que MEL utilizaría un mecanismo antiapoptótico diferente al restablecimiento de los niveles de GSH. Es posible que MEL desempeñe un importante rol protector disminuyendo los procesos apoptóticos y de esta forma constituya un potencial agente farmacológico en la prevención del daño celular retinal.

Subsidiado por CONICET (N.T.deT.), ISN-CAEN (A.C.) y SeCyT-UNC (G.D.deB. y A.C.).

MÓDULO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y EXPERIMENTAL APLICADA

Prevalencia y causas de ceguera y baja visión en una población urbana de Paraguay.

D. R. Jure Vallejos, F. Y. Peña, M. Samudio, J.

Ocampos. Fundación Visión, Asunción, Paraguay

Introducción. Acorde con la OMS, en el 2002 existían 124 millones de personas con baja visión y 37 millones con ceguera. Es necesaria la información precisa de salud ocular conociendo las causas de enfermedades y factores de riesgo podremos determinar programas de detección y tratamiento, servicios de rehabilitación y la distribución de recursos humanos y económicos.

Objetivo. Determinar la prevalencia y las causas principales de ceguera y baja visión en una población urbana de Paraguay.

Métodos: Estudio transversal poblacional en mayores de 40 años, elegidos de manera aleatoria por conglomerados. Previa firma de consentimiento informado fueron invitados para una entrevista y examen oftalmológico completo incluyendo toma de agudeza visual con cartilla de Snellen, refracción, biomicroscopía y examen de fondo de ojo. Se utilizaron definiciones de la OMS para ceguera y baja visión.

Resultados. Se examinaron 402 participantes, corresponde a un 92.2% de la muestra calculada. La prevalencia de ceguera y baja visión ajustadas a la edad y el sexo fue de 1.2 (IC 95%=0.1 – 2.3), y 11.1 (IC 95%= 8.0 – 14.2) respectivamente. La prevalencia conjunta de ceguera y baja visión ajustada a edad y sexo fue de 12.3 (IC 95%= 9.0 – 15.6). La prevalencia de ceguera y baja visión conjuntas aumentó de manera progresiva con la edad desde 5.4% en el grupo de 40 a 45 años, hasta 21.4% para el grupo de 80 y más años. La catarata fue la causa más frecuente de ceguera con 80% y la principal causa de baja visión fueron los errores refractivos con 56.9% seguidos de catarata con 35.3%.

Conclusiones. Comparado con otro estudio nacional, la prevalencia de ceguera en nuestro estudio es menor, pero la de baja visión es prácticamente la misma. Según la clasificación de la OMS, estudios como BES, LALES, SEE y otros presentan prevalen-

cias inferiores a 2% para ceguera y comparando baja visión presentamos una mayor prevalencia (12,7%).

Bevacizumab vs. triamcinolona intraocular en el edema macular diabético difuso. Estudio prospectivo randomizado: un año de seguimiento.

M. A. Isequilla, A. L. Gramajo, M. B. Yadarola, C. P. Juárez, J. D. Luna.

Departamento de Oftalmología, Fundación VER, Córdoba, Argentina.

Email: maruisequilla@yahoo.com.ar;
moonpintojd@hotmail.com

Introducción. Tanto el acetato de triamcinolona como bevacizumab son usados para el tratamiento del edema macular diabético, sin embargo hay una falta relativa de estudios que comparen la seguridad o la eficacia entre estas dos drogas.

Objetivo. Evaluar y comparar de forma prospectiva, la seguridad y eficacia de bevacizumab (Avastin; Genentech, Inc.) y del acetato de triamcinolona (Kenacort A) en el edema macular diabético difuso.

Métodos. Reclutamos pacientes mayores de 21 años con edema macular diabético difuso bilateral, con agudeza visual de 20/40 o menos, sin tratamientos quirúrgicos o láser en los seis meses previos al estudio. Se excluyeron los pacientes con glaucoma. El seguimiento se realizó con examen oftalmológico completo en cada consulta, retinofluoresceinografía (RFG) y tomografía de coherencia óptica (OCT) al inicio, a la 4ª y 6ª semana y a los 6 y 12 meses. Todos los pacientes fueron tratados con 2.5 mg de bevacizumab (0.1ml) en el ojo derecho y 0.4 mg de triamcinolona (0.1ml) en el ojo izquierdo.

Resultados. La inyección intravítrea de bevacizumab y triamcinolona mejoró la agudeza visual en los 12 meses de seguimiento en el edema macular diabético difuso. El efecto del Kenacort sobre la disminución del espesor retinal fue significativamente superior al Avastin, siendo éste mayor en las primeras semanas del tratamiento.

Conclusiones. La inyección intravítrea de bevacizumab o triamcinolona en el tratamiento del edema macular diabético es segura, mejora la agudeza visual y disminuye el espesor retinal. Este tratamiento es transitorio por lo que los re-tratamientos son necesarios.

Estudio pre-clínico: implante de láminas epiteliales corneales autólogas cultivadas sobre plasma pobre en plaquetas en conejos con déficit de stem cells limbares.

F. Luengo Gimeno¹, M. V. Lavigne¹, A. S. Gatto¹, J. Ferro¹, J. O. Croxatto², L. Correa¹, J. E. Gallo¹.

¹Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral, Pilar (prov. de Buenos Aires)

²Fundación Oftalmológica Argentina Jorge Malbran, Buenos Aires.

Introducción. El trasplante autólogo de membranas con células troncales de epitelio corneal puede ser una elección terapéutica en algunas patologías de la superficie corneal. Este procedimiento aún no ha sido realizado en pacientes en Argentina. Hemos comenzado un estudio experimental en conejos y así poder analizar el comienzo de un estudio clínico. **Objetivo.** Evaluar la eficacia del implante de láminas epiteliales corneales autólogas cultivadas sobre plasma pobre en plaquetas (PPP) en el tratamiento del déficit de stem cells (DSCL) limbares en conejos.

Métodos. El DSCL se realizó en 24 conejos mediante lesión alcalina con NaOH 1M. Se aislaron células epiteliales a partir de una biopsia limbar autóloga y se cultivaron sobre fibroblastos adheridos a PPP coagulado para obtener una lámina estratificada. Luego de una queratectomía laminar profunda, las láminas fueron suturadas en 16 animales sobre el estroma receptor. El grupo control (n=8) recibió sólo una membrana de PPP coagulado. Colirios de ciprofloxacina y dexametasona fueron utilizados por 15 días. La evolución clínica fue documentada de acuerdo con el score de DSCL de Bagley. Se procesaron las córneas a 3 y 6 meses para estudios inmunohistopatológicos (Anti K3/12 y K4).

Resultados. El grupo tratado mostró una evolución clínica notoria y en su mayoría no se presentaron signos de DSCL al momento de sacrificio. Las córneas implantadas mostraron un epitelio estratificado continuo de grosor completo con células de citoplasma claro sobre la membrana basal. No hubo signos clínicos y/o histológicos de reacción inmunológica y la expresión de queratinas 4 y 3/12 fue similar a la hallada en córneas normales. El grupo control mostró signos de DSCL, proliferación fibrovascular, un epitelio regenerativo con células mucosecretantes y una fuerte expresión de queratina 4.

Conclusiones. Los implantes autólogos de láminas de epitelio limbar cultivadas sobre PPP posibilitaron la reepitelización corneal y el tratamiento del DSCL durante 6 meses en conejos con lesiones cáusticas. Esta técnica podría ser utilizada en un estudio piloto en pacientes argentinos.

Comparación de escalas de difusión intraocular.

Pablo Barrionuevo¹, Harold Zuluaga², Luis Issolio¹, Jaime Pujol², Elisa Colombo¹

¹ Departamento de Luminotecnia Luz y Visión, Facultad de Ciencias Exactas y Tecnología, Universidad Nacional de Tucumán, Tucumán, Argentina.

² Centro de Desarrollo de Instrumentos, Sensores y Sistemas, Universidad Politécnica de Cataluña, Terrassa, España.

pbarrionuevo@herrera.unt.edu.ar

Introducción. La reducción de la visibilidad en condiciones deslumbrantes es producida por la difusión intraocular de la luz. Esta puede ser importante en casos de cataratas, donde la evaluación clínica es dependiente del criterio del oftalmólogo. En el ámbito de la investigación existen tres alternativas: C-Quant, OQAS y comparación de claridad (CC). **Objetivo.** Determinar escalas de difusión intraocular en CC y OQAS comparando con los valores del C-Quant.

Métodos. CC provee una medida psicofísica a partir de un test y una referencia presentada con o sin deslumbramiento, de donde se obtienen las luminancias de igualación L_m y L_r respectivamente, determinándose el índice de deslumbramiento $ID=(L_r/L_m-1)$. Por su parte, el OQAS basa su medida de la calidad óptica del ojo en la técnica del doble paso, de donde se discrimina la componente de difusión a través del índice de difusión ocular OSI. Con ambos equipos se midió a 16 sujetos normales (23 a 55 años). En otro experimento, con el C-Quant se midió a 10 personas normales (22 a 35 años) con tres niveles de difusión externa: normal (sin difusor), baja (difusor BPM1) y alta (difusor C3020). Usando estos mismos filtros difusores se midió ID a un grupo de 5 personas normales (25 a 39 años) a fin de poder trasladar la escala.

Resultados y conclusiones. Los valores obtenidos con el C-Quant son 0,7 para normales, 1,3 para baja difusión y 2 para alta difusión, que se corresponden con valores ID de 0,4; 0,8 y 2, determinados con el sistema CC. De la relación obtenida entre ID y OSI en el mismo grupo se encuentra que valores menores a 0,6 y 2 respectivamente, pueden ser considerados normales en estos sistemas, mientras que valores mayores indicarían algún grado de difusión.

MODULO DE MODELOS EXPERIMENTALES

Efecto de los receptores cannabinoides sobre la proliferación celular y activación de vías de estrés en células del epitelio corneal.

María Iribarne¹, M. A. Cubilla MA¹, A. V. Torbidoni¹, A. Berra^{1,2}, A. M. Suburo¹.

¹Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral, Pilar (prov. de Buenos Aires)

²Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Introducción. Una superficie ocular sana refleja el control de la proliferación y de los fenómenos inflamatorios. Los endocannabinoides participan en funciones defensivas, anti-inflamatorias e inmunomoduladoras. Previamente identificamos receptores CB1 y CB2 en el epitelio conjuntival.

Objetivo: Evaluar el efecto de agonistas y antagonistas cannabinoides sobre el crecimiento y la activación de vías de señalización inducida por Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) en células conjuntivales.

Métodos. Se utilizaron cultivos de células IOBA-NHC que, luego de alcanzar confluencia, pasaron a

medio de mantenimiento. La presencia de CB1 y CB2 fue evaluada por inmunohistoquímica, Western blot y RT-PCR. La activación de las vías de señalización fue estudiada mediante inmunohistoquímica y Western blots para JNK, fosfo-JNK, y NF-B p-65. El crecimiento celular fue evaluado mediante la conversión de MTT. Como activador de CB1 y CB2 se utilizó CP55,940, mientras que AM251 y AM630 se aplicaron como antagonistas específicos.

Resultados: Los tres procedimientos demostraron presencia de ambos receptores en células IOBA-NHC. CP55,940 determinó un significativo aumento de la proliferación celular, dependiente de la concentración y bloqueado tanto por AM251 como por AM630. En células activadas por TNF- α se observó la aparición de inmunoreactividad fosfo-JNK y la translocación nuclear de NF-B. Western blots demostraron que los niveles de fosfo-JNK inducidos por TNF- α eran reducidos por pre-tratamiento con CP55,940, en forma dependiente de su concentración.

Conclusiones. Demostramos expresión de CB1 y CB2 en células conjuntivales in vitro. Además, evidenciamos la participación de ambos receptores en el crecimiento de las células conjuntivales y en la regulación de vías de estrés activadas por TNF- α . Esto sugiere que el sistema endocanabinoide podría promover el mantenimiento de las barreras epiteliales en la superficie ocular.

Evaluación de complejos polímero catiónico-fármaco. Incremento de la permeación transcorneal de flurbiprofeno.

D. A. Quinteros, L. I. Tartara, B. Maletto, S. D. Palma, R. H. Manzo y D. A. Allemandi
Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba-CONICET

E-mail: dalemand@fcq.unc.edu.ar

Introducción. Como parte de un proyecto de desarrollo de sistemas portadores de fármacos, se prepararon materiales polielectrolito-fármaco (PE-F) mediante la interacción ácido-base entre un polímero catiónico y un fármaco ácido. Las propiedades en solución de estos sistemas han sido ampliamente evaluadas y se destacan, entre ellas, la alta capacidad de aumento de solubilidad aparente de fármacos, muy poco solubles en agua, como así también la propiedad de liberar el fármaco de manera prolongada en el tiempo.

Objetivo. Evaluar in vitro el coeficiente de permeabilidad aparente (Papp) de flurbiprofeno acompañado con un polímero catiónico en forma comparativa con una formulación comercial. Paralelamente se evaluó el posible efecto irritante sobre el sitio de aplicación mediante inspección visual y estudios histológicos de córnea.

Métodos. A) Materiales: polímero catiónico, flurbiprofeno (F) lauril sulfato de sodio (LSNa), cloruro

de sodio (NaCl). Formulaciones estudiadas: soluciones isotónicas de F al 0.1% y 0.9% (P/V) NaCl – polímero catiónico 0.28% P/V. Formulación control: Tolerane® 0.1%, LSNa 2%. Animales: conejos albinos tipo New Zeland de 1 a 2 kg de peso. B) Métodos: Estudios permeación transcorneal in vitro utilizando celdas bicompartimentales. Irritación ocular: se observó mediante biomicroscopía binocular el segmento anterior del ojo del conejo con luz blanca y filtro azul (las posibles lesiones del epitelio corneal, conjuntival y del segmento anterior). Además se realizaron estudios histológicos para corroborar la existencia de lesiones del epitelio corneal utilizando un control positivo que provoca la lesión (LSNa al 2%).

Resultados. Se pudo observar un mayor aumento de Papp para F (7×10^{-5} cm/s) a través de sistemas PE-F respecto del control comercial con un análogo de este fármaco (1.2×10^{-5} cm/s). No se observaron irritaciones ni lesiones irreversibles en los animales sometidos a estos estudios.

Conclusiones: Los resultados muestran que los complejos PE-F promueven una mayor permeación transcorneal del F comparado con su muestra comercial, lo cual resulta auspicio para continuar con el diseño de nuevos sistemas de administración de fármacos para uso oftalmológico.

Suramab, inhibe el desarrollo de neovasos en un modelo animal de neovascularización corneal.

¹E. S. López, J. O. Croxatto², A. Kvantá³, J. E. Gallo⁴

¹Area de investigación, Universidad Austral, Pilar (prov. de Buenos Aires).

²Servicio de Patología Ocular, Fundación Oftalmológica Argentina "Jorge Malbran", Buenos Aires, Argentina.

³St Erik Eye Hospital, Karolinska Institute, Stockholm, Suecia.

⁴Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Austral, Pilar (prov. de Buenos Aires).

Objetivo. Previamente hemos observado que el tratamiento endovenoso con suramina (20 mg/kg) y bevacizumab (5 mg/kg) por separado inhibe la neovascularización corneal. El propósito de este trabajo es evaluar el posible efecto sinérgico de ambas drogas.

Métodos. Se indujo la formación de neovasos corneales aplicando un disco de papel de filtro embebido en 1M Na (OH) en el centro de la córnea de conejos blancos de raza Nueva Zelanda. Se formaron dos grupos compuestos por nueve conejos cada uno. El grupo uno fue tratado después de la lesión con Suramab EV (bevacizumab 3mg/kg + suramina 20mg/kg) y el grupo dos no recibió tratamiento. Se tomaron fotos digitales a los 9, 15, 21 y 35 días pos lesión. Se calculó el índice de neovascularización (INV) utilizando el programa Jimage.

Resultados. El INV en el grupo tratado fue notoriamente menor a lo largo de todo el experimento. A los nueve días pos lesión, el INV fue mayor en el grupo control (INV promedio: 4,77) comparado con el grupo tratado con Suramab (INV promedio: 1,55). Suramab redujo significativamente el desarrollo de neovasos (INV:6,11) comparado con el grupo control (INV:13,11) a los 35 días luego de la lesión.

Conclusiones. La aplicación endovenosa de Suramab redujo la neovascularización corneal. La duración del efecto fue superior al obtenido previamente con concentraciones mayores de bevacizumab y suramina por separado. Estos resultados sugieren la presencia de sinergia entre ambas drogas.

Uso de la melatonina como tratamiento antiinflamatorio en un modelo de uveítis experimental en el hámster

P. Sande, D. Fernández, M. Chianelli, R. Rosenstein y D. A. Sáenz

Laboratorio de Neuroquímica Retinal y Oftalmología Experimental, Departamento de Bioquímica Humana, Universidad de Buenos Aires, CEFyBO/CONICET, Buenos Aires, Argentina.

Introducción. En trabajos previos hemos desarrollado un modelo de uveítis experimental (UIE) en el hámster dorado a través de la administración intravítrea de lipopolisacárido (LPS) que reproduce características centrales de la uveítis humana. Asimismo, hemos demostrado que la melatonina previene las alteraciones bioquímicas, funcionales e histológicas asociadas a la UIE.

Objetivo. Evaluar el efecto de la melatonina (Mel) aplicada posteriormente al LPS sobre las alteraciones bioquímicas y funcionales inducidas por la endotoxina.

Métodos: Se inyectó 1 µg de LPS en un ojo de hámsters dorados macho y vehículo en el ojo contralateral. Dos grupos de hámsters recibieron inyecciones intraperitoneales de melatonina cada 24 horas durante 4 días, uno comenzando a las 12 horas y el otro a las 24 de la inyección de LPS, en tanto que el grupo control se inyectó con vehículo. Se evaluó el score clínico a las 24, 48 y 72 horas pos-inyección de LPS. Se determinó la concentración de proteínas (método de Lowry) y el número de células en el humor acuoso a las 36 horas. A los 8 días se evaluó la función retinal mediante electroretinografía (ERG).

Resultados. A las 36 horas de la inyección, el LPS provocó un aumento significativo en la extravasación de células y proteínas en el humor acuoso. La Mel redujo significativamente estos parámetros en ambos grupos con respecto del grupo control. El score clínico de los ojos tratados con melatonina (en ambos grupos) fue significativamente menor en los intervalos evaluados. El LPS disminuyó la amplitud de las ondas a- y b- del ERG, en tanto que la administración más temprana de

melatonina (a las 12 horas pos-LPS) revirtió parcialmente la caída en ambos parámetros.

Conclusiones: Estos resultados indican que el tratamiento con Mel, aún aplicada luego del inicio del pro-

ceso inflamatorio, redujo significativamente las alteraciones provocadas por LPS. Por lo tanto, la Mel podría ser considerada una nueva estrategia terapéutica en el tratamiento de la uveítis.