

FISIOLOGÍA Y BIOQUÍMICA OCULAR

PARA PROFESIONALES EN SALUD VISUAL



*Patricia Durán Ospina
Yasmin Alvarez Uribe
Ligbel Sánchez Castillo
Marcos Vínces Centeno*



Casa Editora del Polo - CASEDELPO CIA. LTDA.

FISIOLOGÍA Y
BIOQUÍMICA OCULAR

**PARA PROFESIONALES
EN SALUD VISUAL**

Patricia Durán Ospina
Yasmin Alvarez Uribe
Ligbel Sánchez Castillo
Marcos Vincés Centeno



Departamento de Edición

Editado y distribuido por
© Casa Editora del Polo
Sello Editorial: 978-9942-816
Manta, Manabí, Ecuador. 2019
Teléfono: (05) 6053240
<https://www.casedelpo.com/>

ISBN: 978-9942-816-11-5

ISBN: <https://doi.org/10.23857/978-9942-816-11-95>

© Primera edición

© Agosto - 2019

Impreso en Ecuador

Revisión, Ortografía y Redacción:

Lic. Jessica María Mero Vélez

Diseño de Portada:

Michael Josué Suárez Espinar

Diagramación:

Ing. Alejandro Delgado Vélez

Director Editorial:

PhD. Julio Juvenal Aldana Zavala

Comité Científico Académico

Dr. Lucio Noriero Escalante, Universidad Autónoma de Chapingo, México.

Dra. Yorkanda Masó Dominicó, Instituto Tecnológico de la Construcción, México.

Dr. Juan Machado, Universidad de Granma, Bayamo. M.N. Cuba.

Dra. Fanny Miriam Sanabria Boudri, Universidad Nacional Enrique Guzmán y Valle, Perú.

Dra. Jennifer Quintero Medina, Universidad Privada Dr. Rafael Beloso Chacín, Venezuela.

Dr. Félix Colina Ysea, Universidad SISE. Lima, Perú.

Dr. Reinaldo Velasco, Universidad Bolivariana de Venezuela

Todos los libros publicados por la Casa Editora del Polo son sometidos previamente a un proceso de evaluación realizado por árbitros calificados. Este es un libro digital y físico, destinado únicamente al uso personal y colectivo en trabajos académicos de investigación, docencia y difusión del Conocimiento, donde se debe brindar crédito de manera adecuada al autor.

© **Reservados todos los derechos.** Queda estrictamente prohibida, sin la autorización expresa de los autores, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción parcial o total de este contenido, por cualquier medio o procedimiento.

Constancia de Arbitraje

La Casa Editora del Polo, hace constar que este libro proviene de una investigación realizada por los autores, siendo sometido a un arbitraje bajo el sistema de doble ciego (peer review), de contenido y forma por jurados especialistas. Además, se realizó una revisión del enfoque, paradigma y método investigativo; desde la matriz epistémica asumida por los autores, aplicándose las normas APA, Sexta Edición, proceso de anti-plagio en línea iThenticate, garantizándose así la científicidad de la obra.

Constancia de Arbitraje

La Casa Editora del Polo, hace constar que este libro proviene de una investigación realizada por los autores, siendo sometido a un arbitraje bajo el sistema de doble ciego (peer review), de contenido y forma por jurados especialistas. Además, se realizó una revisión del enfoque, paradigma y método investigativo; desde la matriz epistémica asumida por los autores, aplicándose las normas APA, Sexta Edición, proceso de anti plagio en línea Plagiarisma, garantizándose así la científicidad de la obra.

Comité Editorial

Abg. Néstor D. Suárez-Montes
Casa Editora del Polo (CASEDELPO)

Dra. Juana Cecilia Ojeda
Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela

Ph. D. Marco A. Zaldumbide-Verdezoto
Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador

Ing. Vanessa Quishpe-Morocho
Universidad Tecnológica Israel, Quito, Ecuador

Dra. Raquel Zoraya Lamus-García
Universidad Bolivariana de Venezuela, Venezuela

Dra. Maritza Berenguer-Gouarnaluses
Universidad Santiago de Cuba, Santiago de Cuba, Cuba

Dr. Víctor Reinaldo Jama-Zambrano
Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, Ext. Chone

Dra. Tibusay Milene Lamus de Rodríguez
Universidad Nacional Experimental “Francisco de Miranda, Venezuela



ÍNDICE

PREFACIO.....	16
INTRODUCCIÓN.....	17

CAPÍTULO I

PELÍCULA LAGRIMAL.21

Introducción.....	21
Secreción lagrimal.....	22
Capa lipídica.....	25
Electrolitos y pequeñas moléculas.....	27
Electrolitos en lágrimas humanas cantidad de milimoles por litro.	27
Proteínas: Prealbúmina específica en lagrima (PES).....	28
Proteínas: No inmunoglobulinas.....	29
Capa mucina.....	34
Fisicoquímica de la estabilidad de la película lagrimal.....	35
Estado de disfunción de la lágrima.....	36
Erosión.....	37
Sustitutos de lágrimas.....	37
Resumen y conclusiones.....	38
Actividades.....	39

CAPÍTULO II

LA CÓRNEA.....43

Introducción.....	45
Epitelio.....	46

Morfología	46
Metabolismo.....	47
Capa de Bowman.	49
Estroma.	50
Morfología	52
Metabolismo de la síntesis del colágeno.....	53
Metabolismo: GAGs.....	54
Metabolismo: Glicoproteínas.....	57
Embriología.....	58
Capa de Descemet.	58
Endotelio.	58
Metabolismo.....	59
Función de Barrera.	58
Función de bomba	60
Glutation y adenosina.....	62
Resumen y conclusiones.	62
Actividades.....	63

CAPÍTULO III

IRIS Y CUERPO CILIAR. 67

Anatomía y función.	68
Procesos de transporte y dinámicas de humor acuoso.	70
Fosfolípidos, ácidos grasos y prostaglandinas en el iris y cuerpo ciliar	74
Fosfolípidos y ácidos grasos.	75
Prostaglandinas	76
Biosíntesis.	76
Inactivación.	78

Función y papel de la prostanglandina en fisiopatología ocular	79
Neurotransmisores y receptores en el iris y cuerpo ciliar	83
Neurotransmisores.....	84
Acetilcolina.	84
Norepinefrina.	86
Receptores.	87
Localización de sitios por métodos farmacológicos.	87
Drogas autonómicas y cuerpo ciliar e iris.	88
Estimuladores del esfínter	88
Bloqueadores dilatadores.	89
Midriáticos.	90
Mecanismos posibles para la acción de los agentes farmacológicos sobre el cuerpo ciliar y dinámica del humor acuoso	91
Controles.	91
Agentes adrenérgicos.	81
Agentes Beta adrenérgicos.	92
Bases bioquímicas de la acción de los agentes beta adrenérgicos.	93
Agentes Alfa-Adrenérgicos.	96
Base bioquímica para la acción de los agentes alfa adrenérgicos.	97
Agentes colinérgicos.	99
Bases bioquímicas de la acción de los agentes colinérgicos	100
Sustancia P.....	100
Marihuana.	101
Drogas anfilílicas catiónicas.	101
Conclusiones y recomendaciones.....	102

CAPÍTULO IV

LA QUÍMICA DEL HUMOR ACUOSO. 105

La composición	106
Iones inorgánicos.....	107
Los aniones orgánicos.....	108
Aminoácidos, glutatión y urea.....	110
Proteínas.....	111
Lípidos.....	113
Hormonas, PG y cAMP.....	113
Oxígeno y dióxido de carbono.....	114
Metales y vitaminas.....	114
Acuoso secundario.....	115
Resumen y conclusiones.....	115

CAPÍTULO V

EL CRISTALINO. 119

La cápsula.....	120
El epitelio.....	121
La masa del cristalino: la corteza y núcleo	126
Las proteínas de la lente.....	129
Cristalinas y otras proteínas solubles en agua.....	129
Proteínas insolubles en agua.....	134
Funciones de transporte en el cristalino.....	138
El metabolismo de los carbohidratos.....	142
El glutatión.....	148
El daño oxidante y los mecanismos de protección.....	152
Cataractogénesis.....	155
Resumen y conclusiones.....	158

CAPÍTULO VI

VÍTREO..... 161

El estado normal del vítreo.....	161
Células del vítreo.....	162
Colágeno.....	162
Ácido hialurónico.....	163
Otros componentes del vítreo.....	165
Electrolitos.....	166
Cambios bioquímicos del vítreo con edad y enfermedad.....	167
Sinéresis.....	167
Miopía.....	167
Afaquia.....	168
Diabetes.....	169
Trauma.....	169
Chalcosis.....	171
Siderosis.....	171
Hialosis Asteroidea.....	172
Colagenasa bacterial.....	172
Ácido hialurónico y cirugía oftálmica.....	173
Colágeno vítreo de enlace cruzado.....	174
Conclusiones y resumen.....	176

CAPÍTULO VII

SÍNTESIS Y VOLUMEN DEL FOTORRECEPTOR DEL SEGMENTO EXTERNO. 179

Renovación de los segmentos los bastones exteriores.....	180
--	-----

Conclusiones y resumen.....	182
-----------------------------	-----

CAPÍTULO VIII

BIOQUÍMICA DEL EPITELIO PIGMENTARIO. 187

Función comandante del RPE.....	189
Enzimas retinales hidrolítica del epitelio pigmentario.....	192
Lesiones bioquímicas en el epitelio pigmentario de la retina	192
Conclusión y resumen.	194

CAPÍTULO IX

BIOQUÍMICA METABÓLICA DEL RPE 199

Enzimas retinal hidrolítica del epitelio pigmentado.....	202
Lesiones bioquímicas en el retinal pigmento epitelio.	202
Bioquímica celular del epitelio pigmentario.....	202
El epitelio del pigmento como un filtro biológico.....	203
Mantenimiento del espacio de Subretinal.....	205
Fagocitosis	206
Bioquímica metabólica de RPE.	208
Cambios de luz provocados en los pigmentos visuales.	210
Blanqueamiento de la Rodopsina	210
La regeneración de rodopsina.	214
Metabolismo de la vitamina A.	214
Transporte de vitamina A en suero e incorporación dentro del epitelio pigmentario de la retina.	216
Intercambio de compuestos de vitamina A entre los fotorreceptores y el epitelio pigmentario de la retina.	217
Correlativos bioquímicos en enfermedad retiniana.	220

Deficiencias dietéticas.	220
Deficiencia de vitamina A.....	220
Deficiencia de la vitamina E.	221
Deficiencia del taurino.	222
Atrofia girata de la retina y coroides.....	223
Los nucleótidos cíclicos	226
Peroxidación del lípido.	228
Mecanismo de los peróxidos del lípido.....	230
El efecto de la iluminación constante.....	231
Los efectos de las drogas.	234
Fibroplasia retrolental.	235
Metabolismo de los segmentos externos de los bastones (ROS) de la retina.....	237
Relaciones metabólicas entre los segmentos internos y externos de los bastones.	239
Compartimentos dentro del ROS	240
Metabolismo del ROS.	240
Bioquímica del pigmento visual a rodopsina.	240
Bioquímica cíclica de GMP.....	243
Metabolismo del cGMP en oscuridad.	244
Metabolismo de cGMP durante iluminación.....	248
La concentración de ATP	250
Conclusión y resumen.	252

SOLUCIÓN DEL LAS ACTIVIDADES DE CADA

CAPÍTULO..... 255

BIBLIOGRAFÍA..... 279

ÍNDICE DE FIGURAS..... 285

AGRADECIMIENTOS

Las autoras agradecen a Dios por sus bendiciones que día a día, nos entrega...

A los colegas optómetras, microbiólogos y a todos los profesionales de salud visual, que nos han dado la fuerza para compartir los conocimientos y a nuestras familias que nos han permitido el espacio para crear y recopilar esta obra.

“Se necesitan maestros dedicados para producir estudiantes consagrados”

PREFACIO

La bioquímica ocular es indispensable para entender los procesos fisiopatológicos, farmacológicos, reacciones oculares al uso de lentes de contacto y morfología del globo ocular.

Este compendio comprende los principios básicos para la enseñanza de este tema que nos invita a tener mayor acceso a la bioquímica ocular y del cual no poseemos textos básicos adaptados al español para la enseñanza de la salud visual.

La bioquímica ocular, es un tema apasionante, es la experiencia clínica, la experimentación, el descubrimiento de nuevas moléculas que estaban ahí, silenciosas, siendo guardianes, siendo escuderos de otras...para lograr un equilibrio termodinámico en el globo ocular.

Este compendio de temas sirve para contribuir a brindar un material de consulta para estudiantes y colegas docentes que son de igual manera inquietos y a quienes su sed de saber cruza fronteras.

De igual manera permite poner a disposición de los estudiantes de salud visual, un material muy importante para entender los procesos fisiopatológicos de todas y cada una de las complejas estructuras oculares.

Un especial saludo al Doctor Robert Anderson, eminencia mundial en bioquímica ocular, quien por su valiosa contribución para la docencia de la bioquímica ocular en idioma inglés nos ha motivado a crear y recopilar estos apuntes de clase.

INTRODUCCIÓN

Este libro contiene los principios de la fisiología y la bioquímica ocular, sus componentes y funciones, de cada una de las estructuras oculares. El objetivo es dar una visión de la bioquímica y la fisiología ocular a estudiantes de optometría, oftalmología y demás profesionales en salud, para entender los mecanismos básicos de la composición y funcionamiento de las estructuras de cada uno de las partes del globo ocular para entender los procesos fisiológicos de la adaptación de los lentes de contacto, la fisiopatología y los procesos que se desarrollan cuando se alteran las membranas oculares en la infección ocular. Así mismo, es una herramienta básica para la investigación en el área de la visión y proporciona una herramienta para los estudiantes con las actividades incorporadas para el aprendizaje en cada capítulo.

El libro consta de 8 capítulos: película lagrimal, córnea, humor acuoso, cristalino, iris, humor vítreo, retina y uno dedicado al epitelio pigmentario de la retina, donde se describen los procesos que se desarrollan en cada una de las estructuras oculares. Entender la fisiología ocular desde una perspectiva bioquímica permite al estudiante familiarizarse con la terminología y la interpretación de los casos clínicos de su práctica profesional. A nivel de investigación, este libro es una herramienta útil para conocer cómo funciona el ojo, los test diagnósticos que se emplean para el estudio y así mismo, permite entender la patología si se presentan desequilibrios en el funcionamiento de cada una de las estructuras del globo ocular.

Comprender desde una forma sencilla, lúdica que incorpora actividades para desarrollar adicionales le permiten tener un juicio crítico y así mismo, relacionar los conceptos al estudiante para tener una visión integral del estudio del globo ocular. El libro es una versión actualizada que incorpora también una actualización de nuevas técnicas y proteínas, hallazgos que permiten actualizar la enseñanza a los profesores en esta área del conocimiento.

Objetivos

Comprender la composición de las estructuras oculares y su función con el fin de describir las bases fisiológicas y bioquímicas del globo ocular.



CAPÍTULO I

PELÍCULA LAGRIMAL

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se abordarán los componentes de la lágrima, las funciones más importantes de la película lagrimal. Este film contiene proteínas que protegen al ojo de infecciones y proporcionan la lubricación necesaria para el continuo parpadeo. La función principal es proveer una superficie óptica perfecta en la interfase aire-ojo para servir como un medio de remoción de todas las células descamadas, los detritos, para proveer oxígeno al epitelio corneal y al estroma, además la película lagrimal contiene un número de sistemas antimicrobianos, lubrica la superficie de la córnea y el párpado y previene la desecación de la superficie anterior del ojo.

La lágrima humana tiene tres partes:

La capa externa, la cual cubre la película tarsal y palpebral de la superficie conjuntival, la capa acuosa y la capa de mucina la cual cubre la córnea. La porción externa de la lágrima está conformada de lípidos en forma los meniscos, los cuales confluyen con la película lagrimal preocular que cubre la superficie precorneal. El promedio del espesor de la película lagrimal precorneal es de 6.5 a 7.5 μm , con una fase acuosa que constituye medianamente todo el espesor del volumen de la película lagrimal. El volumen de la película corneal es de 7.4 μl , para un ojo no anestesiado y 2.6 l para un ojo anestesiado, el espesor disminuye con la edad.

Secreción lagrimal

Teóricamente el sistema de secreción lagrimal tiene dos componentes: Secreciones básicas, Secreciones reflejas. No se conoce un estímulo para la secreción de lágrima básica o una inervación específica de las glándulas secretoras de la lágrima, las secreciones básicas están formadas por glándulas de Krause y Wölfring. Las glándulas de Krause comprometen 2/3 de las glándulas accesorias lagrimales y están localizadas en la parte lateral del fórnix superior proximal para la lágrima.

La glándula de Wolfring está localizada a lo largo del margen orbital de cada tarso. La secreción refleja de la glándula lagrimal es la más importante y está dividida en dos partes anatómicas: las porciones orbital y palpebral de la aponeurosis del elevador, las secreciones reflejas están estimuladas por unas neuronas eferentes simpáticas y parasimpáticas. El nervio simpático tiene unas fibras que terminan en los vasos sanguíneos y son vasomotores mientras que las fibras parasimpaticomiméticas terminan alrededor de los ductos de la glándula.

Las fibras aferentes periféricas del nervio trigémino se originan de la conjuntiva, cornea mucosa nasal y margen de los párpados e inducen una respuesta al lagrimeo cuando hay irritación física. Las fibras centrales aferentes originadas en el lóbulo frontal en los ganglios basales en el hipotálamo y tálamo estimulan los núcleos lagrimales localizados que causan un parpadeo psicogénico ante las luces brillantes y conducen también a la lagrimación, sin embargo, una vía aferente retinal no está elucidada.

Una secreción refleja básica puede medirse indirectamente por una prueba de secreción básica (anestesia tópica antes del test de Schirmer) en el cual si es menor a 15 mm de humedad es anormal. El papel de Schirmer es usado también para ver el flujo lagrimal basal que es de 3.8 µl/min para un ojo no anestesiado y para un ojo anestesiado de 1.8 µl/min. Sin embargo, el flujo lagrimal basal medido por fluorofotometría es de 0.9 µl/min para ojo no anestesiado y para ojo anestesiado 0.3 ul/min.

Esta discrepancia se puede atribuir al parpadeo y a un estímulo inherente al colocar el papel de Schirmer, cuando la conjuntiva y la córnea están anestesiadas tópicamente. Bajo anestesia general el flujo de los conejos disminuye de 0.5 µl/min a cero. En humanos, en general bajo anestesia general en 11 de 17 pacientes es cero y 2 - 8 mm en el resto.

Tabla 1

Parámetros físicos de la película lagrimal

	VALOR REFERENCIA
ESPESOR	6.5 – 7.5 µmicras
VOLUMEN	
NO ANESTESIADA	7.4 µlitros
ANESTESIADA	2.6 µlitros
SECRECIÓN	
SIN ANESTESIA	
SCHIRMER TEST	3.8 µlitros /min
FLUOROFOTOMETRIA	0.3 µlitros /min
CON ANESTESIA	
SCHIRMER TEST	1.8 µlitros /min
FLUOROFOTOMETRIA	0.3 µlitros /min

TASA DE RECAMBIO	
NORMAL	12 – 16 % / minuto
ESTIMULADA	300 % / minuto
EVAPORACION	10.1×10^{-7} gr / cm ² / seg
OSMOLARIDAD	296 – 308 Mosm
pH	6.5 – 7.6

Fuente: Autores a partir de Schirmer.

Si hay más de 10 μ litros se adhieren al corion sobre el flujo cuando la superficie ocular se estimula por químicos irritantes e inflamación, la lágrima se torna a 300% mm/min. En consecuencia la concentración de las suspensiones tópicas se diluye significativamente en pocos minutos.

Los movimientos de los párpados son importantes para la renovación de la película lagrimal y su distribución. Cuando los párpados están cerrados en un parpadeo completo, los fórnix superior e inferior, están comprimidos por la fuerza de los músculos pretectales y los párpados se mueven hacia la otra parte del párpado superior moviéndose a una distancia mayor para extender la fuerza en el globo; esta fuerza limpia la superficie de los detritos en la mucina insoluble y secciones de la glándula de meibomio.

El párpado inferior se mueve horizontalmente en dirección nasal y en consecuencia empuja los depósitos y detritos hacia la punta inferior y superior. Cuando los párpados se abren, la película lacrimal se distribuye por dos procesos: inicialmente el párpado superior empuja la fase acuosa de la película lacrimal como una acción capilar. Segundo, la película lipídica se

esparce suavemente de la parte superior sobre la fase acuosa, estas lágrimas dragan adicionalmente y tienen un espesor que se aumenta y estabiliza la película lagrimal. Los lípidos polares presentes en las secreciones meibomianas se extienden alrededor del 15% de la capa de interfase agua lípido y aumenta la estabilización de la capa lipídica.

La calidad de la lágrima está afectada por una cantidad de agentes farmacológicos. En la mayoría de los casos, el efecto es una dosis que se libera y es reversible. La bromexina oral aumenta la estabilidad de la película lagrimal en pacientes seleccionados, mientras que los derivados de fenotiacina, antihistamínicos, parasimpaticolíticos y bloqueadores ganglionares disminuyen el volumen lagrimal. El uso tópico de yoduro de ecotiofato, sulfacetamina sódica al 10% también puede causar una fibrosis conjuntival y cicatrizal. La cocaína, así como sus derivados aminoglucócidos, policarpina y cloruro de benzalconio son tóxicos para el epitelio corneal.

Capa lipídica

La capa anterior de 0.1 a 0.2 μ litros de la película lagrimal contiene unos lípidos polares y no polares (aproximadamente 100 moléculas de espesor) las cuales son secretadas por las glándulas de meibomio. Estas glándulas multilobulares están localizadas en la parte tarsal en la parte superior e inferior de los párpados y están rodeadas de nervios que son colinesterasa positivos.

Existen aproximadamente 30 a 40 glándulas de meibomio en la parte superior del párpado y de 20 a 30 pequeñas glándulas en el párpado inferior. Cada glándula tiene un pequeño orificio que se abre en el párpado marginal, la línea gris tarsal y la unión muco - cutánea. Las glándulas sebáceas de Zeiss están localizadas en el margen tarsal del párpado y las glándulas apocrinas de Moll están focalizadas en las raíces de cada pestaña. También se secretan lípidos los cuales se incorporan en la película lagrimal. Las cuatro funciones de la película lagrimal son contribuir a las propiedades ópticas de la película lagrimal, mantener una barrera hidrofóbica de lípido la cual previene un sobre flujo de lagrima, retardar la evaporación, dar lubricación a la interfase párpado-ojo. Existe una dificultad para identificar la composición lipídica típica de las secreciones meibomianas, humanas normales.

Por cromatografía de gas en líquido se demuestra que las secreciones humanas normales meibomianas incluyen: ceras y esteroides 35%, esteroides de colesterol 29.5%, fosfolípidos 16%, triglicéridos 4%, ácidos grasos libres 2%, y esteroides libres 1.8%. La longitud de las cadenas de ácidos grasos varía desde C8 a C32 la cual tiene cadenas insaturadas. La prevalencia de más insaturados y cadenas ramificadas explican el punto de ebullición a 35°C. La cual promueve una disgregación de las secreciones de meibomio en la capa acuosa de la película lagrimal.

La evaporación de agua en la superficie del ojo del conejo es de 10.1 por 10⁻⁷ mg/cm² /seg. La remoción de la capa lipídica incrementa la rapidez de evaporación dentro de los párpados. La

película lagrimal está compuesta por una fase acuosa compuesta de 98.2 de agua y 1.8 de sólidos. Después de una evaporación de agua de la película lagrimal de un total de sólidos de 18.7 mg/ ml, proteínas de 7.0 mg/ml y urea, amino aminoácidos, histaminas, glucosa y electrolitos 11 mg/ml. La osmolaridad normal de la lágrima es de 296 a 308 biliosos y un pH de 6.5 -7.6.

Electrolitos y pequeñas moléculas

Los electrolitos y las pequeñas moléculas regulan el flujo osmótico de los fluidos entre las células del epitelio corneal y las células de la película lacrimal, la capacidad buffer de la lágrima sirve como cofactor de enzimas en el control de la permeabilidad de la membrana. Los iones principales de la película lagrimal son: sodio, potasio, cloro y carbonato. La concentración de sodio en lágrima y en el suero es paralela, mientras que la concentración de potasio es 5 a 7 veces mayor que las concentraciones en el suero. Sodio, potasio y cloro regulan los flujos osmóticos de los fluidos desde la córnea a la lágrima. El bicarbonato regula el pH lagrimal y otros electrolitos por ejemplo hierro, cobre, magnesio, calcio y potasio son cofactores enzimáticos.

Electrolitos en lágrimas humanas cantidad de milimoles por litro.

Otros solutos de la película lagrimal son: urea, glucosa, lactosa, citrato, ascorbato y aminoácidos. Todos entran en la película lagrimal por circulación sistémica y sus concentraciones son paralelas a las concentraciones en suero. La lágrima tiene niveles de glucosa de 3.6 a 4.1 mg en pacientes no

diabéticos. Sin embargo, después de 100 mg de glucosa oral, la glucosa lagrimal se incrementa a más de 11 mg en 96% de los pacientes estudiados, lo que indica que en pacientes diabéticos los niveles de glucosa en la lágrima aumentan, pudiendo ocasionar retinopatía diabética, cataratas y otras enfermedades oculares.

Proteínas: Prealbúmina específica en lágrima (PES)

PES es una prealbúmina lagrimal que es sintetizada únicamente por glándulas lagrimales y sirve como un sistema buffer para la película lagrimal. La albúmina de suero es un componente menor de la fase acuosa pero se aumenta después de estímulo mecánico o inflamación ocular.

Tabla 2
Proteínas: Inmunoglobulinas lagrimales

PROTEINA	LAGRIMA mg/ml	SUERO mg/ml
IgG	14	1000
IgA	17	170
IgM	< 5	100
IgD	< 1	11
IgE	6.1 X 10 ⁻⁵	20 x 10 ⁻⁵
COMPLEMENTO	+	+
B LISINA	+	+
LISOZIMA	1,7	+
LACTOFERRINA	1,45	0.005
TRANSFERRINA	+	+
INTERFERON	+	+

Fuente: Autores a partir de Schirmer.

La IgA y la fracción Secretora de la IgA (S-IgA) se encuentran en la película lagrimal. La fracción S-Ig A esta compuesta de dos cadenas,

de IgA, unidas por una glucoproteína no inmunoglobulínica, la cadena J. La IgA está compuesta también por células plasmáticas, en los tejidos intersticiales de las glándulas accesorias lagrimales y en la sustancia propia de la conjuntiva.

El componente secretorio está producido por los acinos de la glándula lagrimal, mientras que la porción S-IgA es secretada por las glándulas lagrimales accesorias en el lumen. La inmunoglobulina A, juega un papel importante en los mecanismos de defensa del huésped al ojo externo. Se han evidenciado también unos niveles aumentados IgA y de IgG en las lágrimas humanas asociados a una inflamación ocular. Se especula que hay principalmente una producción local de IgA que contrasta con un rompimiento variable de IgG desde los vasos de la superficie conjuntival.

Otras Ig en lágrimas son por ejemplo IgM, IgD, IgE. Se manifiestan en individuos con conjuntivitis vernal que demuestran una concentración elevada en lágrima y niveles altos de IgE en el plasma. La producción de IgE, lleva producción de las células plasmáticas de las papilas gigantes de la conjuntiva tarsal superior e histamina. Los mastocitos se degranulan liberando altos niveles de histamina en la conjuntiva debido al complejo antígeno – IgE en las conjuntivitis alérgicas.

Proteínas: No inmunoglobulinas

Histaminas, prostaglandinas, activador plasminógeno, complemento y proteasas son también mediadores de la inflamación ocular. La prostaglandina F es un constituyente normal de la lágrima (76 unidades de prostaglandina por

ml), esta elevada en la conjuntivitis vernal. (434 unidades de prostaglandina por ml) y en tracoma (332 unidades de prostaglandina por ml). La histamina lagrimal está presente aproximadamente en 9 ng/ml y esta elevada en una conjuntivitis vernal (16 ng/ml). El factor activador de plasminógeno se origina en la córnea e interacciona con el sistema de plasmina para mediar una ulcera estromal corneal y una vascularización.

La lágrima tiene 9 componentes del sistema complemento requerido por las vías clásicas y alternativas de la fijación del complemento, se ha probado en lisis del 50 % de células sanguíneas rojas de oveja. El factor anticomplemento tiene un peso molecular de 150.000 dalton. La interacción del factor complemento y anticomplemento juegan un papel importante durante la inflamación y la defensa externa del ojo. La betalisina tiene actividad antibacteriana la cual es aumentada también por la lisozima lagrimal. Es lábil al calor, tiene un peso molecular de 5000 a 7500 dalton. Los niveles de la betalisina en lágrima son mayores que los del suero, pero su origen es desconocido.

La lisozima es una importante proteína antimicrobiana y es útil para el diagnóstico y la evaluación de la disfunción de la lágrima. La función específica es lisar los microorganismos. La lisozima en lágrima es 2-4 veces mayor que la lisozima de la yema de huevo. Una acción sinérgica de la betalisina se explica por la capacidad de la lisozima para atacar los componentes mucopéptidicos de la pared celular de las bacterias sensibles, la cual lleva a un acceso directo de la betalisina sobre la membrana citoplasmática de los microorganismos. Se ha

probado también, una deficiencia en la capa acuosa lagrimal

directamente relacionada con una disminución de lisozima y la osmolaridad de la lágrima.

Cuando la bacteria se incuba en agar, la lisozima produce una lisis que se ve como una zona clara en el plato de agar. El diámetro de la zona lítica depende de la cantidad de lisozoma presente. La fuente principal de la lactoferrina son las glándulas accesorias lagrimales. Al igual que la lisozima y la betalisisina, la lactoferrina juega un papel importante en la defensa antimicrobiana del ojo externo. La lactoferrina se une a los dos átomos de hierro y tiene una afinidad por el cobre, IgA, IgG y albúminas. Algunos componentes de la película lagrimal se evidencian en la Figura 1.

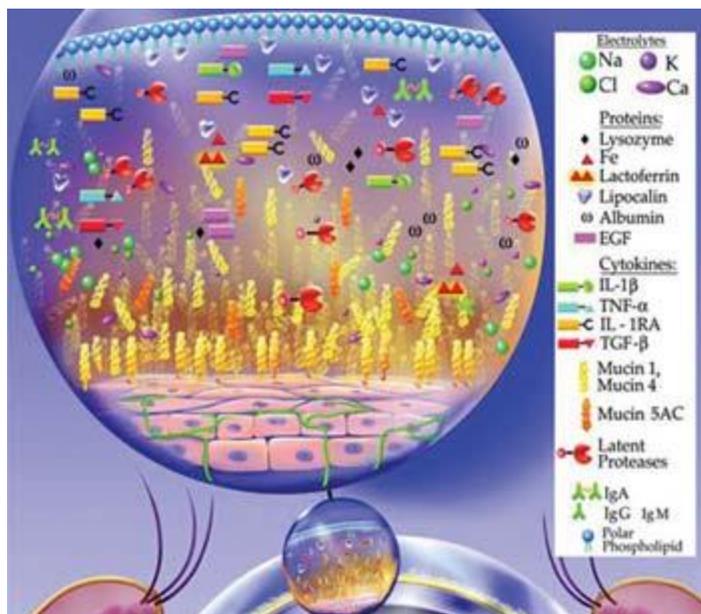


Figura 1. Componentes de la película lagrimal.

Tienen propiedades bacteriostáticas y bactericidas y juegan un papel importante como anticuerpos para producir un sistema antimicrobiano. Son más útiles en presencia de lactoferrina o con cualquier anticuerpo específico, la lactoferrina afecta el complemento *in vitro*, los complejos metales, por ejemplo, el cobre identificados en lágrimas humanas incluyen ceruloplasmina y transferrina que es de hierro y da protección contra los cofactores de metales que se unen. Ambas lisozima y lactoferrina son altamente sensibles e indican también importantes funciones de la glándula lagrimal. Las concentraciones de lactoferrina pueden ser muy útiles en el diagnóstico de la lisozima de la película lagrimal. Cuando los niveles de lágrima están con alta concentración de lisozima y lactoferrina si se mide en pacientes con deficiencia en el acuoso, entonces la osmolaridad de la lágrima es mayor de 311 mOsm. La lactoferrina aumenta a un 11% cuando hay reflejo de lágrima. La lipocalina es una proteína recientemente aislada, aunque no se sabe aún su función y mecanismo de acción se cree que tiene que ver con la respuesta inmunológica. El interferón, un grupo de proteínas reguladoras están presentes en la lágrima.

Son proteínas específicas que inhiben la replicación viral y son eficaces en limitar la queratitis herpética ulcerativa severa. Aplicado tópicamente, el ácido polinocínico y el ácido policitidílico (poly I:C) inducen niveles medibles de interferon en lágrima. La farmacología y la cinética de la producción de interferon en la actividad y el metabolismo en la lágrima permanecen sin descifrar aún. Un número de enzimas envueltas en el metabolismo de glucosa están presentes en lágrimas:

1. Amilasa, hexosa quinasa, piruvato quinasa, y lactato deshidrogenasa, de la vía glicolítica.
2. Malato deshidrogenasa e isocitrato deshidrogenasa, del ciclo del ácido cítrico.
3. Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, de la vía hexosa monofosfato y
4. Deshidrogenasa sorbital.

Las enzimas asociadas con el metabolismo de aminoácidos incluyen: glutamato deshidrogenasa, glutamato oxalacetato deshidrogenasa y piruvato – glutamato transaminasa. El origen de estas enzimas es predominantemente: la conjuntiva y no las glándulas lagrimales, lo que indica una efectiva barrera sangre-lágrima. La amilasa de la lágrima se origina de los acinos de la glándula lagrimal, mientras que el lactato deshidrogenasa se origina del epitelio corneal.

La colagenasa es secretada por el epitelio corneal, queratocitos y leucocitos polimorfonucleares. La colagenasa latente aislada de cepas de úlceras corneales y fibroblastos es activada por proteasas asociadas con inflamación. Las antiproteasas, como antiproteasas dependientes del inhibidor del grupo tiol, alfa antitripsina, alfa 2 macroglobulina e interalfa antitripsina y alfa 1 quimiotripsina se han aislado de lágrimas.

La concentración del inhibidor de proteasa dependiente del grupo tiol es baja en pacientes con inflamación severa y alta en inflamación moderada. Las antiproteasas en lágrima demuestran que:

1. Hay actividad antiproteolítica de las enzimas
2. Existen concentraciones paralelas en suero y en lágrima en ojos con ulceración corneal activa y en la vasculatura limbal
3. La ulceración corneal está modulada por neutrófilos y colagenasas corneales, proteasas y antiproteasas.

Capa mucina

La mucina cubre la capa microepitelial de la superficie celular de la córnea y forma una red muy fina sobre la superficie conjuntival. La mucina crea una capa hidrofílica esencial para la distribución espontánea de la película lagrimal. Esta interactúa con la capa lipídica para bajar la tensión superficial y en consecuencia estabilizar la película lagrimal. La pérdida de esta red sobre la conjuntiva bulbar atrapa las células exfoliadas, partículas extrañas y bacterias.

Esta secretada principalmente por las células de Goblet y por las células de la glándula lagrimal. La producción diaria de mucina por las células de Goblet es de 2-3 microlitros por día. En contraste con la producción acuosa de 2 – 3 ml/día. Las células de Goblet están localizadas sobre el fórnix palpebral y conjuntival, pero están concentradas en el área inferior nasal. La mucina cubre los mucopolisacáridos ácidos neutros. La mucina tiene un peso molecular de 200.000 daltons en gel de electroforesis. Hay una disfunción lagrimal con deficiencias de mucina cuando hay deficiencia de Vitamina A, o destrucción conjuntival, y un exceso en hipertiroidismo o estimulación por cuerpo extraño y está alterado bioquímicamente en queratitis

sicca.

Fisicoquímica de la estabilidad de la película lagrimal

El principio bioquímico que gobierna la estabilidad de la película lagrimal es que la energía libre de la película lagrimal (definida como aire-fluido), y la tensión interfacial (fluido-sólido) debe ser igual o menor a la tensión superficial de la córnea. Tensión superficial del agua a 37°C es 70 dinas/cm, su tensión interfacial es de 50 dinas/cm y la energía total de la lágrima es 120 dinas/cm, esto es mayor que la tensión superficial crítica de la mucina: 28 dinas/cm, lo que hace el epitelio no humectable por el agua. La mucina lagrimal facilita la humectabilidad corneal y la estabilidad de la película lagrimal por tres mecanismos:

1. Disminución de la tensión superficial de 72 a 40 dinas/cm
2. Disminución de la tensión interfacial del epitelio limítrofe dando sitios que se unen al agua.
3. Aumento de la tensión superficial crítica de la córnea de 28 a 40 dinas/cm por adsorción del epitelio.

En consecuencia, una mucina baja en la película lagrimal libera energía y eleva la energía libre en la superficie corneal, la cual resulta en una película lagrimal precorneal estable.

Estado de disfunción de la lágrima

Resulta de un inbalance de los constituyentes de la película lagrimal, dispersión de la película debido a irregularidades de la superficie corneal, distribución inefectiva debido a incongruencia entre párpado y globo ocular. Un inbalance entre los constituyentes de la película lagrimal resulta frecuentemente de la deficiencia de la película acuosa, de una deficiencia o exceso de mucina o de un daño en la capa de mucina. Estos daños pueden deberse a trauma, daños congénitos, disfunción neurogénica del párpado o daño mecánico del parpadeo. La homeostasis se puede hacer observando:

1. El menisco lagrimal
2. La presencia o ausencia de detritos de mucina o lípidos en exceso
3. Coloración con Rosa de Bengala epitelial o conjuntival
4. Rompimiento BUT
5. Producción de lágrima por test de Schirmer No. 1 y 2 y secreción básica.

Las pruebas más sensibles son medidas de lisozima, lactoferrina y osmolaridad. La deficiencia de mucina debida a la destrucción de las células de Goblet se puede verificar en un estudio histológico de biopsia de conjuntiva en el área palpebral nasal.

Erosión

La prueba uno del test de Schirmer, mide la secreción refleja de la lágrima y el tipo de papel usado, edad y factores ambientales. La coloración de Rosa de Bengala al 1% es la señal clínica de deficiencia de la capa acuosa. El BUT, tiempo de ruptura lagrimal, se define como el intervalo de un parpadeo completo y la aparición de un punto seco sobre la superficie corneal. Una deficiencia en el acuoso o de humectabilidad (mucina) predisponen a la conjuntiva y a la córnea de una colonización microbiana. La disfunción lagrimal se corrige corrigiendo el inbalance lagrimal, creando una superficie corneal regular, o empleando sustitutos de lágrimas artificiales.

Sustitutos de lágrimas

El sustituto ideal debe ser ligeramente alcalino en pH, ligeramente hipotónico, o isotónico, contener un polímero macromolecular el cual incrementa el espesor de la película lagrimal, poseer características mucomiméticas, las cuales aumentan la humectabilidad epitelial. No debe contener preservativos que sean tóxicos al epitelio. Se prueban in vivo prolongando el tiempo de ruptura lagrimal e in vitro midiendo los ángulos, espesor de la solución y superficies hidrofílicas e hidrofóbicas.

Es difícil predecir las características mucopépticas de los sustitutos lagrimales sobre propiedades físicas. Teóricamente, el conocimiento de la tensión superficial expresada en dinas/cm de un soluto (polímero o preservante) y la tensión de adhesión expresada en dinas/cm predicen la capacidad del sustituto

para prolongar el período de rompimiento. La característica mucomimética depende de la capacidad de adsorción de la córnea, bajar la tensión superficial, y promover la dispersión lipídica.

Muchos sustitutos contienen BAK (cloruro de benzalconio), el cual es una molécula pequeña, surfactante catiónico, el cual baja la tensión superficial del agua a 33 dinas/cm y la adhesión a 30 dinas/cm. La alta viscosidad incrementa el espesor, la viscosidad y la tensión de adhesión. Además, el BAK y el PSB (polisorbato 80) alteran la capa lipídica alterando la interfase lípido/agua y promueven la emulsificación de lípido. En la actualidad algunas lágrimas artificiales se ofertan sin cloruro de benzalconio y se están lanzando productos con componentes muy pequeños como nano compuestos para permitir una mayor penetración de los componentes a los tejidos oculares más profundos.

Resumen y conclusiones

1. La película lagrimal provee una superficie óptica clara. Limpia la córnea, atrapando los cuerpos extraños, dando numerosos agentes antimicrobianos y convierte el epitelio corneal hidrofóbico en una superficie humectable.
2. La secreción de la lágrima es continua, principalmente depende de las vías neuronales y se pierde por depresión en el sistema nervioso central. Los mecanismos de parpadeo son importantes para redistribuir la película lagrimal.
3. La película lagrimal es una estructura trilaminar de

lípido, una capa acuosa y una de mucina la cual está producida por las glándulas de meibomio, glándulas accesorias lagrimales y las células de Goblet, respectivamente. Los lípidos previenen la evaporación, el sobre flujo de lágrima y lubrican la interfase ocular y del párpado. La capa acuosa es el 98% de agua y contiene electrolitos y proteínas importantes para mantener la paridad corneal, sostiene el metabolismo epitelial y protege la córnea de invasión microbiana. La mucina de la lágrima cubre la conjuntiva y el epitelio corneal y facilita la distribución sobre la superficie corneal.

4. La estabilidad lagrimal depende de la mucina (la cual crea una superficie hidrofílica y baja la tensión interfacial), da un balance apropiado de los constituyentes de la lágrima y distribuye la película durante el parpadeo.
5. La disfunción lagrimal ocurre cuando la lágrima es pobre en cantidad o en calidad.
6. Un sustituto lagrimal ideal puede ser suavemente alcalino, contener polímero mucomimético y un preservante que no sea tóxico al epitelio.

Actividades

1. Realizar un esquema de las estructuras oculares que intervienen en la formación de las capas de la lágrima
2. Investiga qué puede pasar si se deshidrata la córnea o se evapora la película lagrimal
3. ¿Qué patologías están asociadas a la pérdida de la película lagrimal?
4. Haz un mapa conceptual de las funciones de la lágrima
5. Investiga qué test diagnósticos en la actualidad son empleados para estudiar la lágrima.



CAPÍTULO II

LA CÓRNEA

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se presenta la bioquímica y la fisiología de la córnea. El objetivo de este capítulo es brindar a lector una visión sobre las capas de la córnea, su función y metabolismo. La córnea es una estructura óptica, posee un alto grado de transparencia con excelente autoprotección y reparación propia. Las capas histológicas de la córnea son: epitelio, capa de Bowman, estroma, capa de Descemet y endotelio. La cornea humana es rica en innervación aferente. Los nervios ciliares largos posteriores (ramas de la división oftalmía del nervio trigémino) penetran la córnea en tres planos: escleral, epiescleral y conjuntival.

Periféricamente, aproximadamente 70-80 ramas de los nervios ciliares largos posteriores entran en la córnea y pierden su vaina de mielina 1-2 mm del limbo. Un plexo posterior de la capa de Bowman envía capas anteriores dentro del epitelio central, no tiene un fin especializado pero, los corpúsculos de Krause sensibles al frío están ubicados en el limbo. Ver Figura 2.

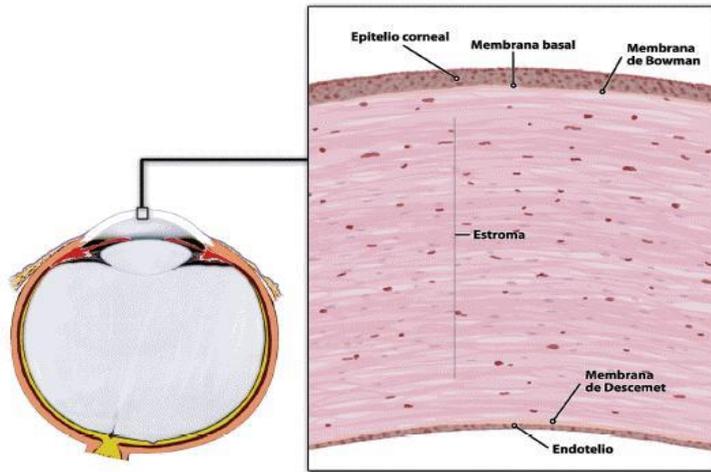


Figura 2. Capas de la córnea. Tomada de <https://docplayer.es/docs-images/78/78254280/images/38-0.jpg>

El oxígeno es provisto por el epitelio, vía preocular de la película lagrimal, al endotelio y el estroma del humor acuoso; la principal utilización del oxígeno fue evaluada en las capas de la córnea de varios conejos (vI/cm/hr) son: 3.83 para el epitelio, 3.63 para el estroma y 2.03 para el endotelio. El oxígeno sube a un área del epitelio o del estroma 2 veces más cerca al endotelio. Asumiendo que la relación del epitelio a células epiteliales es de alrededor 7.1, el porcentaje de células de oxígeno consumidas por el endotelio es aproximadamente 3 veces más que por el epitelio. Aproximadamente un 2,5% de O_2 del estroma es celular y tiene una alta actividad metabólica.

El sustrato metabólico primario de las células epiteliales, los queratocitos y del endotelio es la glucosa. Esta es provista por el estroma primariamente, el humor acuoso vía difusión facilitada a través del endotelio y al epitelio, por difusión

suple aproximadamente el 10% total de glucosa; sin embargo, esta vía no es adecuada para el mantenimiento normal de la función fisiológica del epitelio y las células del estroma.

La glucosa es metabolizada por glicólisis y deriva la hexosa monofosfato. Aproximadamente el 85% de glucosa es metabolizada a a piruvato y este a lactato, a través de la glicólisis y el otro 15% de piruvato se convierte en AcetilCoA que inicia el ciclo de Krebs. El ATP es producido en una cifra de 3.9 micromol/cornea/hr. La contribución de la glicólisis es de 1.6 micromol/cornea/hr y esa fosforilación oxidativa mitocondrial es de 2.3 micromol/cornea/hr (Figura 3).

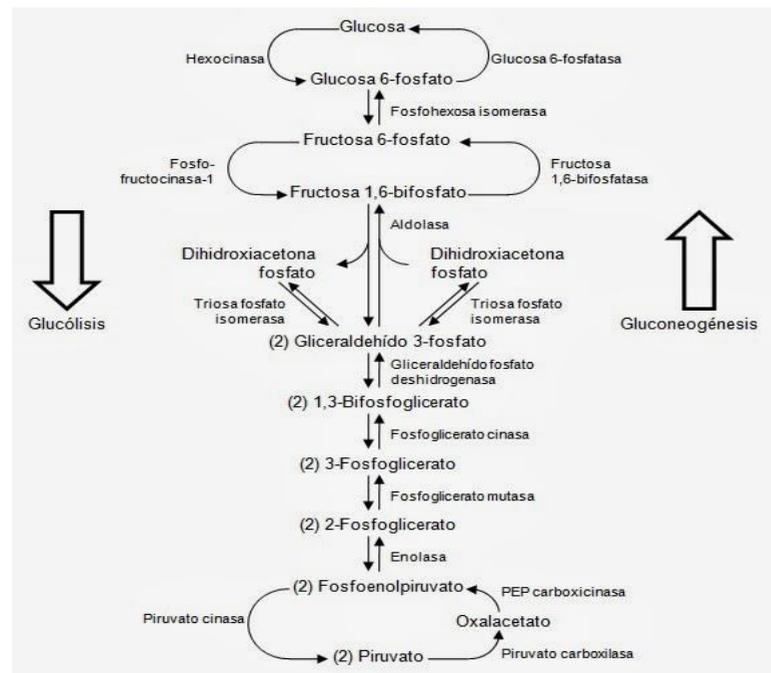


Figura. 3. Representación esquemática entre glicólisis, vía de hexosa monofosfato y ciclo del alfa-glutamato y el Ciclo de Krebs. GSH es glutatión reducido y GSSG es glutatión oxidado. Tomada de <http://4.bp.blogspot.com/-TX08g28qb0/UzEF4gblI0I/AAAAAAAAAdD4/JesOqW3wpSw/s1600/Gluconeogenesis.jpg>

Epitelio

Morfología

Las capas anteriores epiteliales contienen células nucleadas y planas que emergen de las células epiteliales de la conjuntiva en el limbo. Las células contienen queratofibrillas, pero no queratohialinas, poseen pocas mitocondrias y vesículas unidas a la membrana limitante asociada con el buen desarrollo del aparato de Golgi. Existen desmosomas y estrechas uniones las cuales son muy numerosas en la capa superficial, lo cual explica su alto grado de impermeabilidad y su fuerte tensión estructural. La superficie anterior de las células superficiales contiene microvellosidades que tienen 0.5 μm de alto 0.3 μm de ancho y 0.5 μm de separación y tiene un corazón de filamentos de actina. Las microvellocidades son sensibles a muchos agentes químicos y sirven para estabilizar los componentes de mucina de la película lagrimal.

Dos capas de células aladas son posteriores a las células superficiales. Las células aladas contienen pocas mitocondrias, vesículas de golgi, desmosomas y estrechas uniones más que las de las células superficiales. Una sola capa de células columnares basales contiene gran almacenamiento de glicógeno y pocas mitocondrias. Ellas se dividen constantemente en células hijas y secuencialmente se diferencian en células aladas y células superficiales con un espacio de recambio de 7 días. Estas células secretan la lámina basal, la cual está compuesta por colágeno tipo IV y glicosaminoglicanos. Donde se insertan los hemidesmosomas, el espesor de la lámina basal y los filamentos

densos penetran la capa de Bowman.

Metabolismo

El glicógeno corneal almacenado, se calcula en 2 mg/g de peso seco. El glicógeno almacenado en las células epiteliales basales se convierte en glucosa-6-fosfato por el catabolismo cuando el epitelio corneal se traumatiza o está bajo en oxígeno. La cornea consume oxígeno y produce CO_2 a una rapidez dependiendo de la difusión de gas en el aire. Si el ojo está abierto, la presión parcial de O_2 es de 159 mmHg en la superficie, en contraste con 55 mmHg de O_2 en el ojo cerrado.

Una concentración mínima de O_2 a 15 mmHg se requiere para mantener el metabolismo epitelial corneal a una temperatura y presión constantes. El humor acuoso no reduce la presión parcial de O_2 cuando el ojo está cerrado. En el metabolismo aeróbico el 60-70% de la producción proviene del ATP epitelial. La hexosa monofosfato también puede utilizar un promedio de 66% de la glucosa disponible.

El metabolismo de la glucosa es bioquímicamente importante en la síntesis lipídica y de esteroides (producción de NADPH_2), la síntesis de ácido nucleico (producción de ribosa), el ciclo de los ácidos tricarbónicos (producción de triosas) para el buen funcionamiento de los reflejos pupilares. El epitelio contiene altos niveles de acetilcolintransferasa, estos altos niveles no solo dan un reflejo puramente de lo que es la inervación neuronal, un 50% de la producción de acetilcolina se mantiene en las células epiteliales cultivadas.

Los caracteres hidrofóbicos del epitelio se deben al contenido lipídico de las membranas plasmáticas de las células epiteliales superficiales. Las moléculas hidrofílicas (polares) penetran en el epitelio pobremente, pueden pasar a través de uniones intercelulares que son moléculas polares de menos de 4 Å en diámetro y menor a 500 Daltons de peso molecular aparente.

La disociación iónica constante de un químico es importante para determinar la permeabilidad a través de la córnea. Para dar una difusión a través del epitelio, los químicos pueden no estar cargados iónicamente. Sin embargo, para penetrar en el estroma, los químicos deben estar en su estado cargado. En consecuencia, para penetrar la córnea y entrar a la cámara anterior, un químico debe ser capaz de disociarse a un pH fisiológico y a una temperatura determinada. La resistencia relativa de la difusión de electrolitos es de 800000:1:80 partes, respectivamente para el epitelio, estroma y el endotelio



Figura 4: Células del epitelio corneal.

Tomada de https://s3.amazonaws.com/s3.timetoast.com/public/uploads/photos/11044230/anatomo_fisiologia-de-la-cornea-8-638.jpg

El Epitelio es capaz de activarse transportando Na desde la película lagrimal al estroma vía bomba Na/K + ATPasa. Esta bomba, la cual utiliza 34% de actividad respiratoria epitelial, tiene funciones opuestas en dirección a los requerimientos que mantienen la turgencia corneal. Como resultado, el Cl⁻ es transportado a través de un gradiente electroquímico desde el estroma y al epitelio. Normalmente un gradiente de concentración existe entre el epitelio y las lágrimas. Esto favorece al flujo pasivo de Cl⁻ en la lágrima, el cual se acelera por adrenalina, metilxantina y cAMP y bloquea el propanolol y los antagonistas adrenérgicos. Sin embargo, la principal función del epitelio es la hidratación corneal, parece ser una membrana impermeable al flujo de agua, como la resistencia relativa del flujo de agua es 3.4 más en el epitelio que el endotelio.

Cuando el epitelio es ablasionado o hay una necrosis o las células están dañadas en el margen, entonces ocurre un cambio en el metabolismo anaeróbico que produce un aumento de glicógeno de las células epiteliales adyacentes. Dentro de 1-5 horas después del daño o la abrasión, los leucocitos polimorfonucleares migran al epitelio desde los vasos conjuntivales en el tejido perilimbal y los macrófagos, fagocitan los depósitos. Entonces el epitelio adyacente celular

intacto se transforma en células ameboides que migran de 30 - 60 microgramos por hora, si más del epitelio corneal es destruido (aproximadamente un 95%) el epitelio conjuntival viene a ser una fuente de nuevo epitelio que se prolonga.

La lámina basal intacta es esencial para unir la adherencia al epitelio y a la membrana de Bowman, lo que depende solo de la regeneración de los hemidesmosomas. Después en una

condición donde esta lámina basal se rompe, se puede durar por lo menos más de (seis semanas) para volverse a unir. Las células basales eventualmente secretan lámina basal segmentada, la cual se forma como una capa continua más adelante.

La reparación del epitelio también se ha propuesto que está mediada por un nivel molecular con células de alto cGMP y agonistas colinérgicos, los cuales estimulan la motilidad y mitosis y toman glicógeno almacenado a través del metabolismo anaeróbico, el cAMP revierte su efecto. En los defectos epiteliales persistentes se aumentan el cAMP bajando el cGMP y baja la simulación colinérgica. Experimentalmente, la adición del factor de crecimiento epidérmico acorta el periodo de reparación, como se compara con los controles, pero el factor de crecimiento epidérmico no tiene influencia sobre el epitelio corneal.

Capa de Bowman

La membrana de Bowman es una parte posterior de la lámina basal epitelial. Esta capa es de 12 μm de espesor y está compuesta de las células de tipo I y III de colágeno de 25 nm de diámetro. Estas fibras están inmersas en una matriz de glicosaminoglicano la cual provee plasticidad y un soporte estructural. Los estudios inmonuquímicos demuestran que la presencia de fibronectina, la cual esta enriquecida con una zona entre la capa de Bowman y el estroma. La membrana de Bowman es secretada durante la embriogénesis de los queratocitos normales anteriores estromales. Es acelular y los queratocitos no reparan el daño en esta capa.

Estroma

Morfología

El estroma tiene 500 μm que compromete 90% del espesor corneal. Está compuesto de fibras de colágeno que miden de 24/30 nm en diámetro y tiene 64 nm de bandas longitudinales. Las fibras de colágeno las cuales están inmersas en una matriz de mucopolisacárido, las células lamelares también forman parte del tejido superficial corneal, forman fibras paralelas al epitelio corneal, se continúan sobre la córnea formando una capa de 1.5 -2.5 μm de espesor y 9 -260 μm de ancho. Las fibras paralelas de una lamela forman ángulos oblicuos con su lamela adyacente.

La última teoría hipotizada es que las fibras de colágeno crean una difracción de tercera dimensión. Y la distancia interfibrilar es por magnitud y no por longitud de onda. La habilidad de la córnea para transmitir el 98% del rayo incidente depende de las fibras de colágeno. Cuando ocurre un edema estromal se puede explicar varios mecanismos de la pérdida de la transparencia. El primer mecanismo es la pérdida de espacio interfibrilar equidistante, el segundo es la formación de capas de colágeno y el tercero es un índice de refracción de una sustancia gradual. Un estudio del edema estromal ha utilizado técnicas de difracción de rayos X y no ha visto un aumento en el diámetro de la fibra, lo que ocurre es un desorden durante este procedimiento. Entonces se daña el espacio interfibrilar, aumenta el perpendicular y el eje longitudinal de las fibras, no dejan que haya un agrandamiento de las fibras.

Las fibras normales del estroma son colágeno tipo I las cuales son idénticas a las de la piel. Recientes evidencias indican que el tipo I de colágeno es el más glicosilado (52%). El colágeno tipo III está asociado con el estroma, lo cual muestra que una degradación de las fibras de colágeno del estroma esta mediada por un juego de enzimas llamadas colagenasas que se secretan en el epitelio corneal y los queratocitos y los inhibidores de colagenasa también se secretan en el epitelio corneal.

La fibrolectina se encuentra en las uniones del estroma y en la capa de Descemet. Los queratocitos secuestran aminoácidos y sintetizan y degradan mucopolisacáridos de la matriz y el colágeno. Estas células planas tienen un área superficial larga. Contienen retículo endoplásmico, partículas de glicógeno y

numerosos cuerpos de inclusión. Los queratocitos son capaces de transformar los fibroblastos bajo condiciones de estrés metabólico y pueden también exhibir capacidades fagocíticas. Los queratocitos normales tienen una población quieciente, que no se divide.

Metabolismo de la síntesis del colágeno

Los polipéptidos de colágeno que son cadenas Alfa están genéticamente determinados a través de mil combinaciones de aminoácidos los cuales son polímeros (x-y-Glicina)_n los cuales están representados por aminoácidos que son glicina. Intercelularmente la síntesis de procolágeno envuelve procesos de hidroxidación–glucosilación, condensación helical y formación de puentes de disulfuro en las secreciones últimas. Las fibras de procolágeno son moléculas distribuidas en un complejo de hélice que después son polipépticas, las cuales son cadenas alfa únicas de tipo colágeno.

La estabilidad de procolágeno también es una hélice que tiene una interacción hidrostática extracelularmente las moléculas de colágeno son proteolíticas y se rompen en secuencias terminales. El resultado es un tropocolágeno que forma agregados micro fibrilares de puentes cruzados entre aminoácidos lisina-lisina y lisina-hidroxilisina. Los aminoácidos laterales hidrofóbicos tienen también 4-8 moléculas de tropocolágenos producidas en espacio esencial en la matriz de disposición.

Metabolismo: GAGs

Los glucosaminoglucanos (GAGs), el colágeno y las glicoproteínas estructurales tienen trazas de proteínas séricas

comprometidas con la fracción sólida del estroma
(22%). El restante 78% del estroma es agua.

El contenido y el tipo de distribución de los glucosaminoglicanos varían como una función de localización de la córnea en el centro o la periferia. El GAGs compromete el 4 - 5% del peso seco de la córnea y afecta la hidratación, el espesor y la transparencia, el ácido GAGs no tiene puentes covalentes dentro de las fibras de colágeno creando un campo energético negativo, entonces estas fibras tienen un mantenimiento preciso especial el cual produce más entre las fibras unidas que en cada fibra independiente.

Existen dos GAGs determinados por el tipo de hexosamina: glucosaminaglucona (queratin, sulfato y hialurato) y galactosaminas (clorotina, clorotina-4-sulfato, clorotina-6-sulfato, y heparina y dermatán sulfato). En el humano el sulfato de queratina y el condroitin sulfato comprometen aproximadamente el 60% y 40% de los GAGs respectivamente.

El (QS) queratin sulfato es un heteropolisacárido que contiene N-acetilglucosamina, galactosa y sulfato. El (QSI), queratin sulfato I, es el único en la córnea que tiene aspartato como el principal aminoácido y difiere el queratin sulfato cartilaginoso. Siete especies bovinas se han aislado de ese tipo de proteína cuatro de estas fracciones tienen cantidades equimolares de galactosa, glucosamina mientras las otras tienen más 1.5.

Se han identificado cuatro especies de condroitin sulfato bovino, con una proporción de galactosamina: sulfato que varía de 0.43 – 0.89. Glutamato, serina, glicina, y aspartato comprenden los aminoácidos principales de estas moléculas. Una distribución espacial de los tipos y concentración de GAG existe en la córnea humana y se relacionan con el embalaje ordenado y el diámetro de fibras de colágeno. En la córnea central, córnea periférica y la interfase corneo - esclera, QSI, sulfatos del condroitin y dermatán sulfato predominan respectivamente.

La tendencia básica es que el queratin (keratan) sulfato disminuye y el dermatán sulfato y el sulfato de condroitin aumentan, el diámetro de la fibra de colágeno se agranda y se empaqueta aleatoriamente. Estas interfibrillas se espacian en la periferia debido a que el dermatán está cargado negativamente y moléculas de condroitinsulfato se extienden en la matriz. El tejido confluyente cultivado en mono capas de queratocitos humano y la síntesis de endotelio sintetizan las GAGs. Cultivos de células endoteliales de un niño de un día de nacido sintetiza significativamente más hialurato que los cultivos de donantes más viejos (6 semanas, 5 meses, 17 meses, 17 años, 72 años).

Estos hallazgos ilustran la plasticidad de queratocitos y células endoteliales produciendo varios tipos de GAGs bajo las condiciones fisiológicas alteradas.

La síntesis de GAGs es un proceso que requiere de energía. En la primera reacción en secuencia, la ATP sulfurilasa cataliza la reacción entre ATP y SO_4 para formar APS (Adenosin 5-fosfosulfato). El APS es luego fosforilado por ATP para formar 3'fosfoadenin 5'fosfosulfato (PAPS) vía enzima APS fosfoquinasa. El compuesto de sulfato activado es luego transferido a una molécula aceptora por una sulfotransferasa.

La inhibición específica de GAG, inducida por agentes físicos y químicos (de epitelización, luz, alopurinol, hipoxia, iodoacetato, salicilato, corticosteroides y fenotiacinas) afectan indirectamente, a la presencia de sistemas únicos enzimáticos en cada paso de la vía de biosíntesis de GAG, la opacificación corneal es clínicamente manifiesta como mucopolisacáridos y mucolípidois.

Los pacientes con distrofias maculares no presentan exceso de GAG en la orina, así, los depósitos corneales son derivados de QSI. En adición a estos mucopolisacáridos y mucolípidos, un gran número de otras enfermedades sistémicas causan depósitos amiloides, proteínas, lípidos, lipoproteínas e Inmunoglobulinas. El estroma está embebido en agua debido a los sitios aniónicos múltiples sobre GAG y QSI.

Este fenómeno es llamado presión de embebimiento y está cuantificado por (SP) $\text{Presión} = \text{PIO} - \text{IP}$ (presión de embebimiento SP, presión intraocular PIO y presión interna IP) Esta dinámica controla la hidratación corneal, SP e IP son iguales. Sin embargo, in vivo, IP es menor que SP con la diferencia de PIO. Cuando la PIO excede la SP, entonces

ocurre

edema epitelial. Cuando hay daño estromal, el epitelio, los PMN y queratocitos, secretan colagenasa, la cual rompe las fibras de colágeno. Los queratocitos se vuelven fibroblastos, fagocitan los depósitos necróticos, y cambian la síntesis de GAG y colágeno.

Específicamente, el SO_4 es secuestrado por el condroitin sulfato, opuesto al queratán sulfato durante las tres primeras semanas. Los queratocitos traumatizados secretan colágeno Tipo III con una síntesis que ocurre a las dos semanas. El ensamblaje de colágeno en puente cruzado ocurre por condensación de aldol o formación Schiff entre un aldehído, lisina e hidroxilisina. En cicatrización estromal, se aumenta la glicosilización de aminoácidos. El crecimiento mesodérmico, una proteína de

26.00 daltons actúa, como mitógeno y acelera la reparación estromal y la síntesis de colágeno. A los tres meses ya está redistribuido el GAG en formas no transparentes y el dermatán sulfato se encuentra presente en cantidades anormales.

Metabolismo: Glicoproteínas

Las glicoproteínas juegan un papel importante en mantener la integridad estructural de las capas de Bowman y Descemet. Las glicoproteínas son macromoléculas comprometidas con cadenas de péptidos de 4% de azúcar covalente. Son proteínas solubles derivadas del suero: albúmina, siderofilina, alfa globulina, transferrina, lipoproteínas, gammaglobulinas, lipoproteínas y gammaglobulinas (IgA, D, E y M) están en la periferia, en el limbo. La IgM no se encuentra en el estroma.

Embriología

A los 17 mm del desarrollo embrionario, el cristalino induce la unión del epitelio y secreta fibras ortogonales longitudinales con una rapidez de alfa 1 alfa 2 de 5 – 6:1. El epitelio es colágenos tipo I. El epitelio corneal embrionario produce heparinsulfato y condroitinsulfato. Disminuye 50 % a 12 % de GAG total al 4 al 12 día de formación de epitelio. Después el estroma ectodérmico primario, se cae, llega el mesénquima de la cresta neural sobre el estroma. El hialuronato producido por el endotelio embrionario da una presión osmótica y desaparece por hialuronidasa. Doscientos queratocitos embrionarios secretan alfa 1: alfa 2 en razón 2:1 con colágeno tipo I.

Capa de descemet

La capa de Descemet es una lámina basal secretada por el endotelio. En el nacimiento, la capa de Descemet es una banda de 3-4 um de espesor y se engruesa progresivamente en el adulto. La capa de Descemet está compuesta de colágeno tipo IV dispuesto en varios patrones ensamblados en numerosos estratos, de los cuales existen algunos patrones autoensamblados que se secretan durante la vida fetal. Así, las células endoteliales traumatizadas sufren cambios fibroblásticos, secretando estallidos de este tipo de colágeno y cambiando el espesor concomitante de la capa de Descemet.

Endotelio

En el nacimiento, el endotelio es una capa singular de 85 um de espesor de aproximadamente 1 millón de células no mitóticas, hexagonalmente

condensadas. Con la edad, el número de células endoteliales disminuye con un extendido concomitante y adelgazando las células restantes. El citoplasma del endotelio contiene RER, un aparato de Golgi bien desarrollado y numerosas mitocondrias y vesículas pinocíticas. Una banda firme de uniones forma el complejo funcional apical del espacio extra celular del humor acuoso. Las membranas del plasma laterales adyacentes son extensivamente los interdigitales. Aproximadamente 20-30 microvellosidades se extienden de la membrana del plasma posterior en el humor acuoso. Cuando hay algún trauma se experimenta dentro del endotelio una anomalía similar a un botón, en el cual las células endoteliales al margen de la herida se alargan, emigran centralmente y cubren la capa de Descemet desnuda, en el transcurso de aproximadamente 7 días. Estas células forman una monocapa sin la evidencia de mitosis.

Metabolismo

El endotelio deriva oxígeno del humor acuoso que tiene la presión de oxígeno de 32.9 mmHg. Elevando la pO₂ de humor acuoso a 150-200 mmHg, aumenta las tensiones en el estroma y en las células del epitelio basales, pero no las de la superficie corneal. In vivo, el endotelio deriva oxígeno suficiente del humor acuoso para mantener normal la función de la bomba. Cuando la superficie corneal anterior en un humano no anestesiado se hace anóxica durante 1-3 horas, la córnea se infla 7%, medida por pacometría óptica. Cuando los sujetos inhalan gas (pO₂ = 730 mmHg) durante 40-60 minutos, se dan disminuciones de edema corneal a aproximadamente 2%.

Cuando el epitelio se priva de oxígeno, la glicolisis anaerobia lleva a la acumulación de ácido láctico en el epitelio y el estroma crea un desequilibrio osmótico por el endotelio. Semejante cambio metabólico de aeróbico al metabolismo anaeróbico explica el edema corneal inducido por la hipoxia en la superficie corneal. Si el metabolismo aeróbico se restaura en el epitelio y en el estroma por la difusión de niveles hiperóxico de oxígeno desde el humor acuoso, el espesor corneal normaliza como las disminuciones del lactato. El fenómeno entero de edema corneal secundario a la hipoxia de la superficie corneal, es independiente la función de bombeo del endotelio. Si se remueve el epitelio, hay un edema del 200%. El uso de lentes de contacto no deja desepitelizar la córnea en esos casos. Similarmente, la remoción de endotelio causa un aumento de espesor de 500%.

Función de Barrera

Morfológicamente, trazas de iones no penetran el espacio extracelular desde la cámara anterior lo que indican la compleja función de barrera de la unión. La permeabilidad pasiva de solutos y azúcar a través del endotelio aumenta 5 veces cuando se coloca in vitro con un medio libre de calcio, indicando una alteración física del complejo de unión. La integridad estructural depende de la capacidad del calcio y del ión glutatión. La función de barrera y la bomba de transporte activo del endotelio son selectivamente inhibidas por soluciones de perfusión que estén libres de calcio o que contengan oubaina. Si las córneas se sumergen en oubaina, la permeabilidad a la urea y a la sucrosa permanece normal indicando una función de barrera. La oubaina induce un edema corneal normal con o

sin el epitelio intacto, implicando una inhibición selectiva del endotelio y la bomba de sodio/ATPasa. En contraste, en córneas en medios libres de Calcio, demuestran que la permeabilidad a la urea y a la inulina indica una disfunción de barrera.

Función de bomba

La bomba endotelial tiene cuatro componentes importantes:

- 1) Una bomba iónica Na^+/K^+ de la superficie acuosa.
- 2) Una bomba Na^+/H^+ desde la membrana plasmática
- 3) Una difusión pasiva de K^+ , Cl^- y CO_3^{-2} en el humor acuoso
- 4) Un sistema de anhidrasa carbónica que produce hidrógenos (se transportan activamente a través de la membrana plasmática lateral y el carbonato (por difusión pasiva en el endotelio mitocondrial).

Un cambio en la concentración normal de sodio, potasio o hidrógeno se requiere para mantener el transporte. En general, la diferencia de potencial es menos sensitiva para reducciones de potasio y sodio. El cloro se difunde a través de la membrana plasmática, en el humor acuoso hacia el espacio extracelular. Dentro del endotelio mitocondrial existe una ATPasa.

Glutation y adenosina

El NADPH_2 producido vía HMP es necesario para mantener la piscina con bajo glutatión (GSH) (ver Figura 2). El porcentaje endotelial de óxido-reducción del glutatión es 39, 64 y 31% respectivamente para conejo, bovinos y hombre. La diamida estimula la actividad de HMP en córneas creando una demanda para NADPH_2 , vía glutatión oxidasa. La N-etilmalimida, es un agente bloqueador de grupo sulfidrilo que inhibe la glucólisis y el ciclo de los ácidos tricarbóxicos.

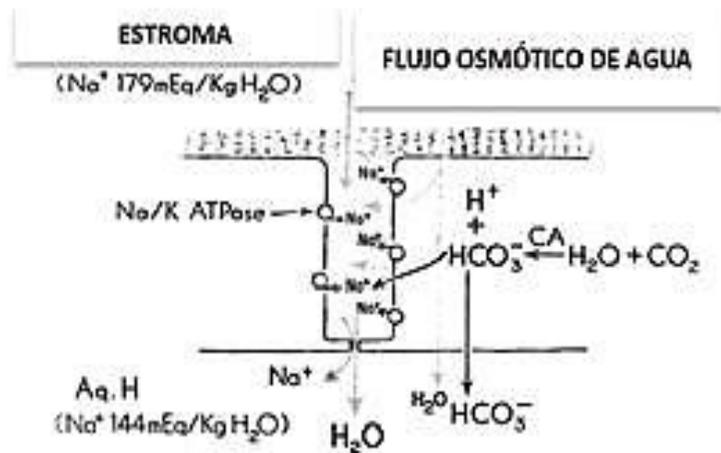


Figura 5. Flujo osmótico de agua en el endotelio corneal. Tomada de <http://www.ocu-list.net/downaton502/prof/ebook/duanes/pages/v4/v4c016a.html>. Consultado febrero 21 de 2017.

Resumen y conclusiones

En este capítulo se hizo una revisión de la córnea, su fisiología y metabolismo y de los mecanismos de transporte a través de las membranas oculares. El flujo acuso y osmótico de las sustancias que atraviesan la córnea. Se revisaron las capas de la córnea y

su función. Así mismo, la importancia de la oxigenación dentro de la fisiología corneal.

Actividades

1. Investiga sobre la importancia del metabolismo corneal en los usuarios de lentes de contacto y realiza un mapa conceptual sobre lo hallado.
2. Investiga que significan los siguientes términos: Hipoxia, Hipercapnia, Hipoestesia y la relación con el metabolismo corneal.
3. Qué diferencia hay entre hiperosmolaridad e hiposomolaridad corneal.
4. Investiga los fármacos que se emplean para disminuir el edema corneal y sus mecanismos de acción
5. Realiza un esquema del metabolismo de los glucosaminoglucanos en la córnea



CAPÍTULO III

IRIS Y CUERPO CILIAR

El iris es un tejido altamente pigmentado cuyas funciones son ser un delicado y diafragma móvil entre las cámaras anterior y posterior del ojo, regulando la cantidad de luz que llega hasta la retina. Esta es una estructura dinámica capacitada para realizar cambios rápidos y precisos en el diámetro pupilar ambos en respuesta a la luz, así como agentes farmacológicos específicos. Además, el cuerpo ciliar y el iris son parte de la barrera hematoacuosa, la cual regula la composición y producción de humor acuoso y el ambiente iónico y el metabolismo de los tejidos oculares. Estas actividades funcionales deben requerir cambios morfológicos dentro del cuerpo ciliar, el iris para acomodarse a los dos cambios rápidos en el área superficial desde la constricción y dilatación y para el movimiento de iones. Para un bioquímico las ventajas de trabajar con el cuerpo iris-ciliar son:

1. Éste es un tejido instantáneo cuyas dimensiones son tales que puede ser sumergido en un medio apropiado y varios parámetros de metabolismo estudiados sin una nueva disección.
2. Éste, farmacológicamente, está bien establecido. Entre las desventajas de trabajar con el tejido están la heterogeneidad de sus estructuras y la dificultad de su homogenización y fraccionamiento subcelular, lo cual podría explicar el hecho de que éste no ha merecido gran atención entre los bioquímicos.

Así, la mayoría de los estudios bioquímicos los cuales han sido reportados fueron desarrollados sobre el iris y el cuerpo

ciliar del conejo, debido a que estos dos tejidos son difíciles de separar uno del otro. En años recientes trabajos sobre este tejido han sido concernientes en primer lugar con el proceso de transporte y la dinámica del humor acuoso, fosfolípidos y ácidos grasos, caracterización como receptor y sitios comprometidos, sus funciones en la dinámica intraocular y los efectos de agentes farmacológicos sobre éste.

Anatomía y función

En los mamíferos el cuerpo ciliar y el iris están formados desde el neuroectodermo y el mesodermo. La porción anterior del iris es derivada del mesodermo mientras la porción posterior pigmentada, el esfínter liso y el músculo dilatador de la pupila (los únicos dos músculos en humanos así derivados) son derivados del ectodermo de la cúpula óptica.

En vertebrados bajos, el músculo del iris es estriado con receptores nicotínicos, mientras en mamíferos éste es liso con receptores muscarínicos. El cuerpo iris-ciliar es parte del segmento anterior del ojo. El iris se levanta desde la superficie anterior del cuerpo ciliar. La superficie interna del cuerpo ciliar puede ser dividida en dos regiones, el posterior que está formado por dos tercios; la parte ciliar plana, aparece totalmente lisa. El tercio anterior es llamado la parte ciliar debido a que ciertas radiaciones forman crestas proyectadas dentro de éste.

Estas crestas son los procesos ciliares. El cuerpo ciliar es sostenido contra la esclera por la presión intraocular (PIO) y contiene el músculo ciliar que gobierna las acomodaciones. El cristalino está adherido al epitelio ciliar entre los procesos ciliares

y las zónulas. El humor acuoso es producido primeramente en el cuerpo ciliar fluyendo dentro de la cámara y entonces atraviesa la pupila dentro de la cámara anterior. Éste sale del ojo a través de un tejido conectivo trabecular, por el canal de Schlemm en el ángulo del ojo entre el iris y la córnea, dentro de una vena de una red de drenaje. Una obstrucción a la salida de flujo del acuoso parece ser la principal base para el incremento en la PIO y en glaucoma.



Figura 6. Flujo del humor acuoso. Tomada de <https://image.slidesharecdn.com/anatomia-y-fisiologia-ocular-110228191544-phpapp02/95/anatomia-y-fisiologia-ocular-oftalmoanestesiauis-69-728.jpg?cb=1298921103>

Dos clases de músculos, el esfínter y el dilatador cuya función es regular el tamaño de la pupila cuando hay estimulaciones son encontradas dentro del iris. El músculo del esfínter está localizado en el estroma pupilar del iris y es circular y concéntrico con la pupila. Los músculos dilatadores radiales están localizados inmediatamente anterior al iris, ellos son mioepiteliales en su naturaleza.

En general el músculo del esfínter está provisto predominantemente por fibras nerviosas parasimpáticas (colinérgicas) del nervio oculomotor y el músculo dilatador está provisto predominantemente por fibras nerviosas simpáticas (adrenérgicas) del ganglio simpático cervical superior. Juntos, el esfínter y el músculo dilatador se parecen a otros músculos lisos en sus características histológicas, bioquímicas y farmacológicas.

La coloración del iris depende de la concentración de melanocitos, los cuales producen la melanina en su estroma. Si los melanocitos son abundantes el individuo tiene ojos cafés, si ellos son escasos el individuo tiene ojos azules, si ellos están en cantidades intermedias el individuo tiene otros colores en el iris.

Procesos de transporte y dinámicas de humor acuoso

El conocimiento de los mecanismos constituyentes del plasma entra y salen de las cámaras intraoculares, es básico para entender la secreción acuosa la cual provee, mantiene la presión intraocular de los requerimientos metabólicos de las estructuras vasculares dentro del ojo. El humor acuoso está formado por la cámara posterior en los procesos ciliares por medio de tres mecanismos fisiológicos: la difusión, la ultrafiltración, la secreción activa. Este último proceso es un proceso que requiere mucha energía, mientras la difusión es un proceso pasivo.

La secreción es parte de la formación determinada por el transporte activo de mecanismos envolviendo los elementos químicos $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$ y el anhídrico carbónico. El epitelio ciliar y la ultrafiltración son componentes no enzimáticos de

formación, que dependen de una presión de sangre relativa y de la presión osmótica de la sangre en el cuerpo ciliar y la presión intraocular.

La contribución precisa de estos dos componentes no es conocida, un gran número de estudios han sugerido un rol en el transporte activo, otros estudios han significado un rol más grande en la ultrafiltración del humor acuoso. Se piensa que la medida de formación del humor acuoso es producida por los epitelios ciliares de la parte más profunda y no pigmentada, que contienen los elementos químicos $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$ y el anhídrico carbónico. La siguiente evidencia experimental apoya esta teoría:

A-) concentraciones de Na^+ , K^+ , Cl^- mio-inositol, algunos aminoácidos y glucosa son mantenidas por los sistemas de transporte activo específicos en el epitelio ciliar.

B-) el alto nivel de ácido ascórbico en el humor acuoso sugiere que puede haber un mecanismo de bomba activo para su secreción en el acuoso.

C-) El iris y el cuerpo ciliar acumulan ácido p-aminohipúrico contra un gradiente de concentración, en el mono Rhesus. La acumulación muestra que la saturación cinética es inhibida a 0 grados y es inhibida por cianida, dinitrofenol, oubaina, yodopiracet y probenecid.

La baja concentración de proteínas del humor acuoso y relativo al suero resulta de la exclusión de grandes moléculas por la barrera acuosa de sangre, la presencia de tal barrera requiere un sistema de transporte activo que se mueva a través

de la capa celular al ojo o por movimiento del humor acuoso. Estas observaciones sugieren la presencia de transporte activo en la secreción. La tasa de formación de humor acuoso difiere entre especies, siendo cerca de dos en humanos y de tres a cuatro en conejos, por medio de la formación fija acuosa y el drenaje en cualquiera de los tejidos que lo rodean, puede descargar desperdicio al metabolismo y se mantiene la PIO. Varios estudios han tratado de explicar el rol de los elementos Na^+ - K^+ -ATPasa en el transporte de Na^+ y K^+ , aminoácidos y los azúcares a través del epitelio ciliar.

Las células no pigmentadas contienen muchas mitocondrias productoras de energía y tienen numerosas invaginaciones de la superficie basal lo cual sirve para aumentar su área de superficie. El transporte activo del Na^+ en el epitelio ciliar está íntimamente relacionado con el ciclo del ácido tricarbóxico y se deriva de la energía de la hidrólisis del ATP, está bien establecido que el transporte activo de Na^+ y K^+ a través de la membrana en la célula es mediado por la Na^+ - K^+ dependiente de la ATPasa; esta enzima está inhibida por la glucosa cardíaca. Estudios de distribución de varias estimulaciones de ATPasa y actividades de los microsomas del tejido del iris de conejo y de su músculo en los procesos radiales.

Mostraron como se suponían relativamente altas las composiciones de procesos irradales Mg^{2+} -ATPasa y Ca^{2+} Activada- Mg^{2+} (-) independiente de ATPasa (ref 10, y W.C. y A.A. en un trabajo no publicado) Na^+ , K^+ simulación de Mg^{2+} -ATPasa es muy baja en referencia con otros músculos suaves y en la Na^+ , K^+ activada ATPasa ocurren relativamente bajas

concentraciones de Na^+ y K^+ fracciones de mitocondrias de proceso irradial las que contienen una alta actividad de HCO_3^- - ATPasa comparada con la mitocondria del músculo del iris, microsomas del músculo y procesos irradales la Na^+ + K^+ +ATPasa ha sido postulada para tomar un papel importante en la producción de humor acuoso.

El Vanadato es un inhibidor de esta enzima y ha sido reportado para disminuir la lactasa del humor acuoso. La formación más baja de PIO se presenta en conejos y el mecanismo por el cual el Vanadato tóxico baja la PIO puede ser por discreción del humor acuoso que todavía es conocida en el desarrollo de algunas cataratas especiales que han sido asociadas con la disminución del nivel de esta enzima. Se ha observado una correlación de la ineficiencia de Na^+ - K^+ -ATPasa y cataratas hereditarias de los ratones. Varios inhibidores de los procesos enzimáticos disminuyen el flujo de humor acuoso por diferentes cantidades proporcionando evidencias adicionales de procesos activos de secreción.

Los inhibidores de anhidrasa carbónica son usados sistemáticamente en el tratamiento del glaucoma, y pueden reducir formación de lactasa en el humor acuoso en un 50%. La acetazolamida es un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica. Bajando la PIO normal en sujetos normales y glaucomatosos y además en animales experimentales. La metazolamida es otro inhibidor de la anhidrasa carbónica; puede ser usado a bajas dosis con menos toxicidad que la acetazolamida, estos inhibidores son derivados de la sulfanilamida, los cuales inhiben la acción de la anhidrasa carbónica en el cuerpo ciliar y en el riñón. Esto

reduce la secreción acuosa y por ende la PIO.

El modo de acción de los inhibidores de anhidrasa carbónica, para bajar la PIO no es aún bien entendido. Cotlier trabajando con HCO_3^- -ATPasa, corregir de conejos y gatos, en el cuerpo ciliar y el iris y sus homogenados postulan que la ATPasa representa el paso de unión entre el mecanismo donante de energía y la secreción activa de Cl^- en el humor acuoso ácido del gato o del humano y el HCO_3^- en el acuoso alcalino de los conejos y cerdos de guinea; la inhibición de Cl^- y HCO_3^- por la acetazolamida son bajos.

Los niveles intracelulares HCO_3^- , de los cuales a su vez reducen la información de HCO_3^- - ATPasa. Para terminar uno puede concluir que en el cuerpo iris-ciliar, hay una unión cercana entre varios procesos de transporte y la formación de la secreción del humor acuoso. Un mejor mecanismo molecular que lleva a la formación del humor acuoso y a la secreción propia. Sin dudas se nos permitió un diseño de mejores drogas para el tratamiento del glaucoma.

Fosfolípidos, ácidos grasos y prostaglandinas en el iris y cuerpo ciliar

Ha habido muchos estudios en los lípidos de tejidos oculares, algunos de los cuales tienen que ver con el iris y el cuerpo ciliar; los últimos como el resto de los tejidos oculares normalmente no mantienen reservas de grasa. Muchos de los constituyentes están localizados en las membranas de las células y en sus organelos. Estos requieren un gran intercambio de componentes lipídicos.

Fosfolípidos y ácidos grasos

La composición completa de lípidos del iris y del cuerpo ciliar de varias especies ha sido extensamente estudiada. Los datos de la composición fosfolípida en el iris y en el cuerpo ciliar de los conejos. Fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y esfingomielina son los fosfolípidos mayormente encontrados y constituyen cerca del 85% total de los fosfolípidos.

Los fosfoinosítidos constituyen un 7% del total de los fosfolípidos de este tejido, de los cuales el 2% viene de los trifosfoinosítidos.

La composición de los ácidos grasos de los glicerolípidos individuales y la fosfatidilcolina consisten más que todo en ácidos palmíticos y oleicos. La fosfatidiletanolamina está compuesta por una cantidad igual de ácido oleico estérico, araquidónico y moderadas cantidades de ácido palmítico. La composición del fosfatidilinositol y de la fosfatidilserina son similares excepto que el primero tiene un gran contenido de ácido araquidónico y las vías metabólicas que tienen que ver con el metabolismo fosfolípido en el iris y cuerpo ciliar son similares a otros en otros tejidos, por eso, fue demostrado que el número de lípidos reactivos incluyendo el glicerol, así como el ácido araquidónico son rápidamente incorporados a los fosfolípidos en este tejido. El ácido fosfatídico, fosfatidilcolina y el fosfoinosítidos tienen el más alto intercambio, en este tejido un número de estudios fisiológicos como por ejemplo estimulación eléctrica en vivo, de los nervios simpáticos del ojo, la denervación quirúrgica simpática, los neurotransmisores y los cambios en el medio ambiente iónico fueron encontrados para afectar profundamente

el metabolismo de estos fosfolípidos.

Prostaglandinas

A causa de su rol probable en la fisiopatología de los tejidos oculares, las prostaglandinas han recibido especial atención de investigadores que trabajan en la investigación oftálmica. Estos son un grupo de auto ácido de lípidos los cuales tienen actividades biológicas específicas. El iris es uno de los tejidos en los cuales los PGS fueron descubiertos desde hace muchos años.

Biosíntesis

Varios estudios recientes han estado relacionados con el metabolismo y los efectos del PGS en los tejidos oculares. Para más detalles de esta discusión del PGS y el ojo el lector puede encontrar referencias según el punto de vista de Waitzman, Eakins, Hall y Bonta, y Bhattacharjee. El ácido araquidónico está usualmente esterificado para lípidos celulares como las fosfoglicéridas y triacilgliceroles. En tejidos animales no hay ácido araquidónico libre ni tampoco hay PGS libres.

Las PGS son sintetizadas como resultado de las perturbaciones de la membrana lo que causa el lanzamiento de ácido araquidónico, glicerolípidos, fosfoglicéridas de la membrana. La expulsión de ácido araquidónico puede ser causada por muchas variedades de estímulos como estímulos inflamatorios inmunológicos y estimulación autónoma de los nervios.

Los ácidos araquidónico libres reaccionan con la PG ciclooxigenasa, la primera enzima de la secuencia biosintética del PG o con la lipoxigenasa para generar ácidos hidróxidos

grasosos. En el primero la reducción de araquidonato es convertida en endoperoxidos (PGG₂ y PGH₂) por la ciclooxigenasa que rodea la membrana. Varios PGS por enzimas reductoras de isomerasa. El PGS es sintetizado en el iris y secretado por el humor acuoso.

La biosíntesis del PG de ácido araquidónico ha sido demostrada en el cuerpo iris-ciliar y en fracciones microsomales preparadas de este tejido los productos primarios del araquidonato y lipooxigenasa de los ácidos hidróxidos grasos (por ejemplo, 15-hidroxi-5, 8, 11,14-ácido eicosatetraenoico) en tejidos oculares de trozos de iris. Bhattacharjee y Unger examinaron la formación de PG por iris de diferentes especies se encontraron que los iris de los conejos son los más activos a causa de la actividad decreciente que hacen. Así: conejo > cerdo de guinea > bovino > rata > mono. La úvea anterior ha sido reportada por el género humano, la actividad TXA₂ y productos ciclooxigenasas. Ambos procesos irradiales y músculos suaves del cuerpo ciliar y del conejo tienen capacidad para sintetizar PGS de araquidonato.

La habilidad del iris bovino para sintetizar PGE₂ fue menos del 5% que la del conejo, las reacciones inflamatorias alérgicas que causan un aumento de humor acuoso es más prominente en el conejo que en el humano, la biosíntesis del PG del ácido araquidónico puede ser bloqueado con indometacina y aspirina. Las curvas de dosis respuesta para la inhibición de biosíntesis de PG por indometacina dio una concentración inhibitoria IC₅₀ de 0.3 uM en el iris del conejo y 0.19 uM en los microsomas del iris. Esto sugiere que la indometacina puede penetrar en el iris

con facilidad para ejercer su efecto farmacológico. En contraste con la indometacina, los glucocorticoides inhiben la síntesis de PG al nivel de fosfolípidos.

Otro grupo de compuestos que se forman del ácido araquidónicos en una variedad de tejidos, son los leucotrienos, aunque su formación en tejidos oculares no se ha investigado todavía completamente. Los leucotrienos C4 y D4 se han identificado recientemente como los mayores activos de la sustancia reaccionando a la anafilaxis (SRS-A). Estos compuestos al contacto con el músculo liso alteran su permeabilidad. Ellos son mucho más activos que la histamina.

Inactivación

Inactivación de PGs es enzimática o en vía absorbente. En los tejidos que rodean el humor acuoso hay PG 15 muy pequeña, la enzima deshidrogenasa es responsable para la degradación de PG. En 1972 Bito y sus colegas la definían como un mecanismo de transporte absorbente que podría funcionar en el ojo normal para quitar PGs de los fluidos intraoculares. Ellos encontraron que H-PGE inyectada intraocularmente, era removida del fluido intraocular más rápidamente que la sacarosa C, una sustancia inerte con igual peso molecular.

Además entre los tejidos oculares, se encontró que el cuerpo ciliar y el iris acumulaban H-PGE activamente en forma inalterada. Recientemente estos autores informaron una acumulación en vítreo, cuerpo ciliar e iris y probablemente las PG se transportan y se saturan de energía. Este mecanismo parece estar localizado principalmente en los procesos ciliares,

de donde están alejados por el arroyo de la sangre.

El transporte irreversible de PG en algunas formas de uveitis podría explicar la naturaleza recurrente de esta enfermedad, desde que la ausencia de un mecanismo para el transporte de PGs por la sangre intraocular en la barrera fluida, cualquier irritación ocular que normalmente produciría ahora un notable aumento de PG a nivel del ojo, este es vulnerable a los estímulos inflamatorios.

Función y papel de la prostanglandina en fisiopatología ocular

Las prostaglandinas son es una familia importante de compuestos con actividad hormonal. Estos agentes afectan a los sistemas reproductores hombres y mujeres, los sistemas cardiovasculares renales, el sistema nervioso y el ojo. PGI₂ y TXA₂ son antagonistas biológicos naturales. Así, PGU₂ se sintetizado principalmente en tejidos vasculares, es un vasodilatador potente y un estimulador de adenilatociclasa. En contraste TXA₂, es sintetizado principalmente por las plaquetas, es un vasoconstrictor potente y un agregador plaquetario.

En el ojo, PGs de los tipos E y F y del ácido araquidónico administrados tópicamente o intracamerular, causa miosis, aumentan PIO, aumenta el volumen de la proteína y aumenta la entrada de células blancas en el acuoso y en el fluido de la lágrima. Con base en estas observaciones, Eakins concluyó que las PGs podrían ser por lo menos uno de los mediadores de ciertos tipos de inflamación ocular. Kulkarni y Srinivasan, trabajaron en el efecto intravítreo y PGs en la inflamación del intraocular en conejos, concluyendo que estos

necesariamente

no se asocian a señales clásicas de inflamación secuencial y PGs no inducían todos los signos de inflamación.

Ninguna de las PGs probadas en este estudio tenía efecto sobre el diámetro pupilar o entrada de polimorfonucleares al humor acuoso. Floman y Zor examinaron la proporción de descarga de las PG por los tejidos inflamados comparado con el iris normal. En microsomas del conejo con iris inflamado, se encontró que el cuerpo ciliar sintetiza PGs y TXB2 (tramboxanos) a una proporción más alta que los microsomas, derivaron del tejido normal. La combinación del aumento de PIO y la depresión de la barrera ha llevado a varios investigadores para postular que los procesos ciliares son el blanco de las PGs.

La barrera de bloqueadores, es sumamente sensible a una variedad de daños que aumentan la permeabilidad del epitelio ciliar a las proteínas y a otros solutos. La depresión de la barrera es producida por endotoxina intravenosa, inflamación, infección daño físico al iris, enervación simpática, inyección de hormona melanocítica estimulante o diisopropil fluorofosfato. El metabolismo de los lípidos juega un papel importante en la inflamación de los tejidos. Ver figura 7.

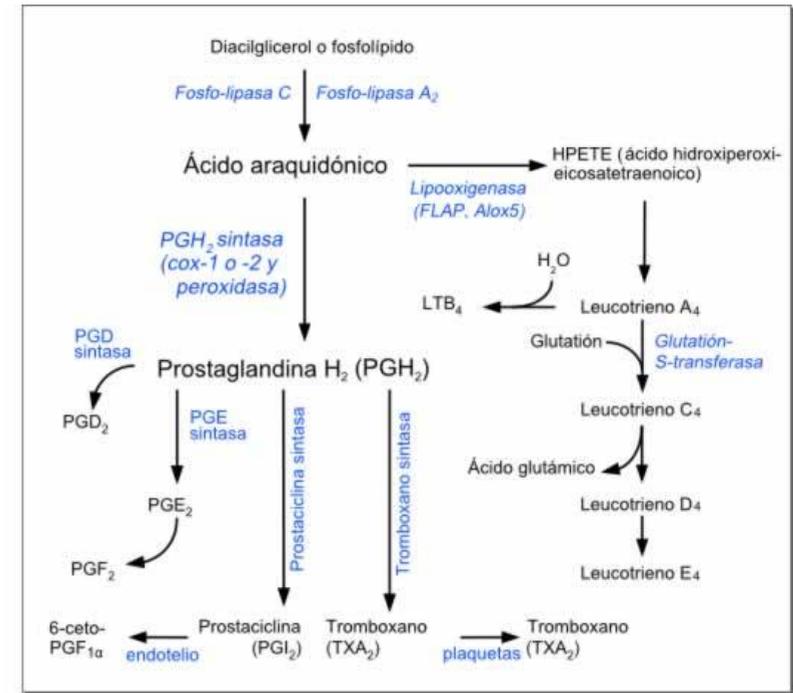


Figura 7. Metabolismo de los fosfolípidos. Tomada de https://www.prostaglandina.com/media/biosintesis_prostaglandina.jpg

El mecanismo molecular que está debajo de los efectos observados de PGs en esta barrera de permeabilidad todavía es irresoluto. Hay niveles aumentados de PGs encontrados en el humor acuoso después de la ruptura de la barrera hematoacuosa tras estímulos irritativos. Ninguna PGs se descubrió en humor acuoso normal por Madroszkiewiez, pero se observaron niveles altos de glaucoma primario agudo y en algunas formas de glaucoma secundario post traumático. En uveitis por endoftalmitis de complejos inmunes experimentales, se sueltan PGs de tipo E en el humor acuoso.

Los niveles de PGF₂ se elevaron en la extracción de catarata. Esto se puede prevenir por una administración apropiada de indometacina. Más recientemente Bito y sus colaboradores, trabajan con conejos, gatos y monos, informando una reducción en PIO por concentraciones más bajas de PGs. Ellos concluyeron que las PGs y sus análogos pueden proporcionar un nuevo acercamiento al tratamiento clínico de la PIO y al tratamiento del glaucoma.

En conclusión, mientras la biosíntesis de fosfolípidos, ácidos grasos y PGs en el iris y cuerpo ciliar está bien documentada, el papel de estos lípidos en la función del iris y del cuerpo ciliar, está empezando a ser explorados. Aunque la síntesis de PG en todas las especies que se han investigado es igual, la proporción de síntesis de estos autacoides parece variar entre especies. Se han informado que PGS para contraer la pupila han elevado la PIO y han alterado el volumen de la proteína del humor acuoso y su reducción con indometacina reduce el incremento secundario de hipertensión intraocular. Ellos son considerados mediadores primarios de inflamación ocular, por consiguiente, mucha atención se ha enfocado en el uso de inhibidores de su síntesis para reducir la inflamación ocular. La descarga de fosfolípidos de la membrana para la síntesis de PG por varios estímulos, el papel de las PGs en fisiología del segmento anterior normal y su potencial terapéutico debe generar interés de considerable investigación para los niños.

Neurotransmisores y receptores en el iris y cuerpo ciliar.

Innervación

La innervación autonómica del músculo dilatador y los músculos del esfínter del iris y del músculo ciliar y neurotransmisor se muestran en el diagrama:

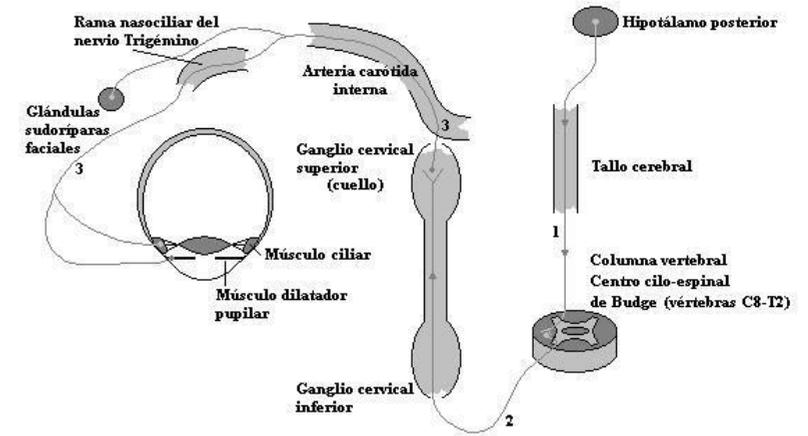


Fig.2 VÍA SIMPÁTICA PUPILAR

Figura 8. Innervación autonómica del iris. Tomada de <https://medicinainternaaldia.files.wordpress.com/2014/08/92a37-viasim.jpg?w=562&h=353>

Los impulsos del músculo del esfínter del iris y los de los músculos ciliares se transmiten por acetilcolina (ACh). En los procesos ciliares, las fibras del nervio, muchos de ellos adrenérgicos pueden encontrarse rodeando los vasos sanguíneos. Las fibras del músculo dilatador del iris son inervadas por los nervios simpáticos del ganglio cervical superior y los impulsos del nervio adrenérgico son transmitidos a las células del músculo por norepinefrina. La miosis puede ser lograda estimulando el esfínter o inhibiéndole el músculo dilatador, mientras la midriasis puede ser el resultado de la inhibición del esfínter o el estímulo del músculo dilatador. Además, la reducción del músculo ciliar por ACh causa relajación del cristalino.

Neurotransmisores

Se han investigado los eventos bioquímicos de la sinapsis central y periférica y los sistemas colinérgicos y adrenérgicos del iris y músculos ciliares y se estudiaron en una variedad de especies, incluso en el hombre. Brevemente, las neuronas del sistema colinérgico y adrenérgico sintetizan, tienen y sueltan el neurotransmisor. Estos neurotransmisores se guardan en vesículas sinápticas en los términos de axones hasta que ellos se liberan de las terminales neuronales por un potencial de acción del nervio, un proceso que requiere la presencia de calcio. Estas causas de cambio de permeabilidad iónicas de la membrana post funcional al despolarizar el umbral y propagar el potencial de acción sucede en la célula del músculo. El neurotransmisor es entonces inactivado por cualquier hidrólisis enzimática difusa dependiendo del tipo de sinapsis.

Acetilcolina

Las neuronas del colinérgico son neuronas que sintetizan, guardan y descargan ACh. Tales neuronas también sintetizan acetilcolinesterasa, la enzima que degrada ACh. La síntesis de ACh tiene lugar en las terminales nerviosas y requiere de la colina y acetilcoenzima A pero la regulación de síntesis de ACh no se entiende bien, pero la captación de colina en los terminales del nervio colinérgico puede ser el factor limitante. La ACh es destruida por el dolor de la membrana extremadamente activa y está principalmente asociada con la membrana post sináptica. En el gato se encuentra en la parte terminal, en el citoplasma mientras que la ACh se encuentra en los dos terminales libres. Esto probablemente corresponde con la fracción vesicular y citoplásmica respectivamente. La ACh se libera preferencialmente en la estimulación.

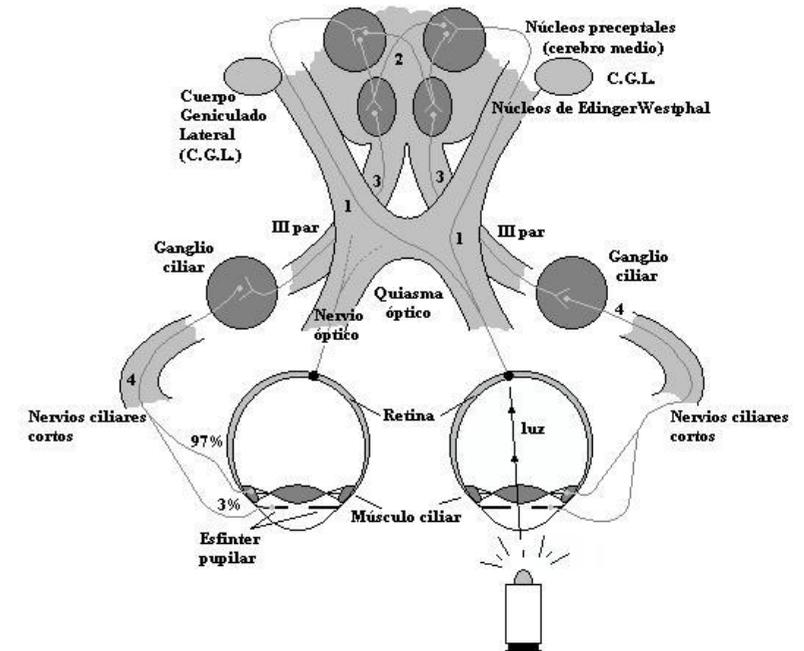


Fig.1 VÍA PARASIMPÁTICA PUPILAR

Figura 9. Innervación parasimpática del iris. http://2.bp.blogspot.com/-iBVmp27k_Pk/Thd2rDj3t7I/AAAAAAAAAJs/b0hRXOGHpo/s1600/via+parasim.JPG

Recientemente se investigaron las propiedades del gato y del dolor de los tejidos oculares de cuatro especies conejo, gato, bovino y hombre. La actividad de la enzima tiende a ser similar en las cuatro especies. Las dos excepciones eran el iris del bovino y los cuerpos ciliares humanos, estos dos tejidos tenían actividades de enzima más altas. Es generalmente aceptado que hay dos tipos de dolor: el verdadero y el pseudo dolor.

El verdadero dolor es intracelular y se localiza en las células de sangre roja y en el sistema nervioso. La enzima también está presente en el extremo de la membrana de la célula de las neuronas automáticas. El pseudo dolor se encuentra en la

sangre, suero, intestino y muchos otros tejidos. El verdadero dolor se piensa que está en las fibras presinápticas. En el gato, el cuerpo ciliar y en el iris del conejo, el verdadero dolor constituye aproximadamente 50% y 65% respectivamente de actividades de la esterasa total.

Norepinefrina

Considerando que la ACh se libera desde las fibras colinérgicas en el nervio. La norepinefrina se libera de las fibras adrenérgicas. Las vías de biosíntesis para la formación y degradación de Nor. La hidroxilación de tirosina por hidrolasas de la tirosina es el paso que limita la síntesis de Norepinefrina. *In vivo*, este paso es regulado por actividad del nervio simpático.

La melanina es el pigmento principal del iris y la tirosina es la enzima que proporciona la producción de melanina. El color del iris puede depender hasta cierto punto de la innervación del simpático del ojo. Dentro de los términos del nervio, la hidroxilasa de la tirosina es grandemente citoplásmica, para que por lo menos el paso inicial de síntesis de la catecolamina no tenga lugar dentro de las vesículas sinápticas.

La dopamina B hidroxilasa de la enzima se guarda con Nor y se libera con el, en respuesta a la actividad simpática, en la unión mioneural. El Nor entonces une a los receptores en la célula del músculo, produciendo una respuesta. Entonces la acción de Nor o se termina a través del metabolismo por el catecol de las enzimas o monoaminooxidasa, el ligando extraneuronal, la difusión en el

del nervio simpático.

La inactivación de Norepinefrina es un proceso saturable dependiente y requiere de energía. El propio tejido del iris es rico en Norepinefrina. En estos estudios se demostró la presencia de catecolamina extraneuronal en el iris de la rata. Las vías involucraron síntesis y degradación de Norepinefrina en el iris y en el cuerpo ciliar muy similar a aquellos encontrados en otros tejidos. La simulación del ganglio simpático cervical vacía el iris de Noradrenalina. Se conocen catecolaminas que afectan el humor acuoso pero el papel de las enzimas que metabolizan catecolaminas y su interacción con el sistema nervioso simpático en el ojo todavía es desconocido. Se han identificado monoaminooxidasas tipo A y B. En el cuerpo ciliar la proporción de actividad de A y B es 40/60.

Receptores

La distribución de receptores alfa y beta colinérgicos y de adrenoreceptores en el iris no se ha estudiado extensivamente.

Localización de sitios por métodos farmacológicos

Hay dos tipos de receptores autonómicos: Colinérgico y adrenérgico. Estos receptores están divididos. En el cuerpo ciliar, iris, esfínter del iris y los músculos ciliares son muscarínicos y el dilatador del iris es principalmente un receptor alfa adrenérgico. Usando métodos de farmacología, se

demonstró la presencia de receptores alfa y beta adrenérgicos en el iris y el músculo ciliar del hombre y otras especies. El dilatador es principalmente alfa, el esfínter alfa y beta y el músculo ciliar predominante del tipo alfa. Sigue la estimulación de unos receptores muscarínicos o

alfa adrenérgicos, esto sugiere como una observación que hay un supe sensibilidad como en los ojos de conejos denervados que se asocia a un rompimiento del trifosfoinositol.

La inervación colinérgica fue estudiada por Esas y colaboradores, quienes reportaron que al quitar los ganglios ciliares en un gato se produce una disminución del 80 al 90% en la actividad de la acetilcolina transferasa y un 25% a 60% del acetilcolinesterasa y también se afectan los receptores muscarínicos además algunos investigadores empleando fármacos directamente, han podido unir el efecto fosfoinositol y la inervación simpática quirúrgica y por métodos de supe sensibilidad localizaron varios tipos de receptores en el cuerpo ciliar que se han identificado como beta1, beta2, alfa1, alfa2 y receptores colinérgicos muscarínicos en el tejido.

Drogas autonómicas y cuerpo ciliar e iris

Las drogas que pueden ser usadas oftalmológicamente para producir miosis y midriasis con acción periférica pueden dividirse en agentes mióticos que contraen la pupila y agentes que dilatan la pupila: midriáticos.

Estimuladores del esfínter

Estas drogas producen respuesta similar a la ACh, la cual tiene una acción de contracción del esfínter y de los músculos ciliares los cuales resultan en un incremento de la contracción pupilar y acomodación respectivamente. Dos mecanismos pueden mencionarse por actividad del esfínter (a) a través de la acción directa de los músculos por ejemplo ACh carbacol y pilocarpina y ACh se hidroliza rápidamente por ACHe, y en

consecuencia esto no es muy efectivo y (b) por inhibición de la ACHe, también es reversible, por ejemplo, fisostigmina, eserina o neostigmina, prostigmina o irreversiblemente por ejemplo con el DFP que es la disopropil flurofosfato que se llama dioduro epiosfato que es un yoduro fosfolino.

La inhibición de la ACHe previa destrucción de la concentración de sitios receptores en consecuencia produce efectos esencialmente equivalentes para la estimulación continua de receptores colinérgicos del músculo ciliar y del esfínter. Esta inhibición de ACHe, lleva a la ACh a acumularse en el tercer nervio parasimpático en las terminaciones y produce un espasmo acomodativo. La atropina bloquea la acción de la ACHe y la pilocarpina del músculo.

Otras drogas pueden paralizar el músculo ciliar y se llaman ciclopléjicos una droga que produce una aciclopejia rápida pero que tiene una acción corta que es la tropicamida que se llama el midriacyl, el ciclopentolato que se conoce como cyclogil es un bloqueador de acción larga. Estas drogas son muy útiles en el tratamiento de esotropias acomodativas y glaucoma.

Bloqueadores dilatadores

Dos mecanismos están disponibles: a) inhibición de la liberación de noradrenalina o una unión mioneural por ejemplo guanetidina (ismielina), la cual actúa por una depresión de noradrenalina en las terminaciones nerviosas. Una vez este se almacena produce una miosis y B bloqueando los receptores alfa adrenérgicos.

Midriáticos

Estos agentes pueden (a) estimular el músculo dilatador, o (b) bloquear el esfínter. Existen tres tipos de estimuladores del músculo dilatador:

- a. Incrementando la liberación de noradrenalina, por ejemplo, hidroxifenalinamina la cual causa que la noradrenalina sea liberada rápidamente y en consecuencia resulta midriasis.
- b. Por interferencia con la ruptura de la noradrenalina, por ejemplo, la cocaína la cual en adición como un anestésico local previene la inactivación de la noradrenalina y en consecuencia prolonga o potencia la acción de la noradrenalina liberada.
- c. Por una estimulación directa de los receptores alfa del músculo dilatador por ejemplo fenilefrina, neosinefrina, los pacientes los cuales desarrollan parálisis que suplen los simpáticos pueden también como en el síndrome de Horner (tiene una refracción pequeña debido a una miopía) o menos hiperopia la droga simpaticomimética por ejemplo fenilefrina 10% causa que el ojo se vuelva suavemente hiperópico, los bloqueadores del esfínter son un agente colinérgico efectivo lo cual produce midriasis y cicloplejia como atropina son útiles en el manejo de la iridociclitis y evaluación de la iridociclitis y evaluación de la refracción en los niños que tienen exotropía acomodativa.

Mecanismos posibles para la acción de los agentes farmacológicos sobre el cuerpo ciliar y dinámica del humor acuoso

Controles

La formación del acuoso está controlada por una amplia variedad de factores. La mayoría de ellos no se debe a mecanismos neurohumorales sino por los vasos de los procesos ciliares, los cuales tienen una innervación adrenérgica y una densa actividad secretoria en las capas, las células epiteliales pueden estar controladas también por factores neuronales.

Agentes adrenérgicos

El sistema adrenérgico del cuerpo ciliar representa un mecanismo importante para regular la dinámica del humor acuoso y producir una hipertensión por glaucoma del ángulo abierto, las drogas adrenérgicas pueden actuar como unos sitios vasculares y epiteliales en los procesos ciliares después de una ultrafiltración y secreción del humor acuoso respectivamente, la formación del humor acuoso puede reducirse terapéuticamente por ambas drogas en cirugía. Los efectos de la droga adrenérgica de la presión intraocular son un complejo mayor:

Primero una sustancia adrenérgica que se usa para bajar la presión intraocular como la epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, cloridina y además también antagonistas alfa y beta adrenoreceptores son agentes hipotensivos que bajan la presión intraocular en aplicación tópica. Estos mecanismos pueden ser agonistas adrenérgicos que bajan la presión intraocular y se ha propuesto que incluyen:

- a. una disminución en la formación del humor acuoso.
- b. un aumento en la salida
- c. un incremento en el drenaje uveoescleral.
- d. una presión que se disminuye en las venas episclerales.

Agentes Beta adrenérgicos

La presencia de los receptores beta adrenérgicos en el cuerpo ciliar de los conejos sin iris, han confirmado recientemente por Bromberg y sus colaboradores Nathanson y Working, que en el proceso ciliar humano empleando adenergiclasa sensibles a hormonas en los receptores adrenérgicos la estabilidad estabilizadora del isoprotinol está bloqueada por atenonol, timolol, estas características farmacológicas indican que los procesos del cuerpo ciliar contienen receptores alfa y beta adrenérgicos: alfa adrenérgicos y antagonistas beta 2 tienen que ver para bajar la presión intraocular por diferentes mecanismos estos incluyen epinefrina, dipivalilepinefrina, proteninol, norepinefrina, tomillo, isoproteninol. La innervación de los músculos intraoculares depende del sistema autónomo nervioso. La del músculo sextraoculares se puede evidenciar en la Figura 10.

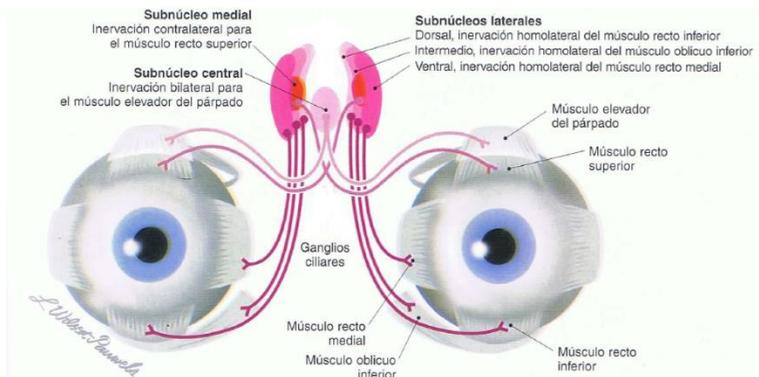


Figura 10. Innervación de los músculos oculares. Tomada de <http://uniandesinvestigacion.edu.ec/repositorio/oa/medicina6/pc%205.png>

El timoptol es un bloqueador Beta adrenérgico el cual se usaba más ampliamente como un agente para tratar el glaucoma de ángulo abierto. Zimmerman y Kaufman reportaron que los pacientes con timoptol pueden bajar la presión intraocular a un 50% en el glaucoma y la duración de un efecto antipertensivo más prolongado: 12 a 24 horas. Algunas prodrogas requieren de una conversión a un complejo activo después de una actividad farmacológica esto se ha estudiado alguna vez también por compuestos en adición a grupos de ácidos de dipivalil dipivalil y también a grupos hidroxilos en anillos aromáticos; algunas ventajas deben tener también con la droga del tratamiento del glaucoma si penetran a la córnea más rápidamente, como la epinefrina, la cual puede recubrir la cámara anterior y permitir una mayor permeabilidad, siendo más efectiva a concentraciones bajas de 0.0025%, con mayor penetración como prodroga, o sea, con mayor penetración y entran como prodrogas.

Bases bioquímicas de la acción de los agentes beta adrenérgicos

Existe evidencia del papel de los receptores Beta adrenérgicos en la formación del humor acuoso. Waitzman y Woods han reportado la estimulación de las catecolaminas por la adenilatociclasa presente en el proceso ciliar de los conejos. La presencia de los receptores beta adrenérgicos en el proceso ciliar incluyendo humanos, se han demostrado por varios investigadores. Como en otros tejidos, la actividad de los Betoadrenoreceptores en el ojo puede estar mediada también por activación de la adenilatociclasa, con la formación de

cAMP. El timolol actúa como un antagonista beta adrenérgico en la córnea, y en el cuerpo ciliar y el iris de los conejos. Potencialmente bloquea (0,6 nM de Timolol es 7 veces más potente que el propanolol) la síntesis del isoprotenerol del cAMP. Se ha demostrado que la disminución de PIO causada por los agonistas beta adrenérgicos en conejos, aumenta la concentración de cAMP. In vivo, la respuesta de la potente estimulación de adenilato ciclasa es disminuida por la formación de humor acuoso.

¿Cómo afecta el sistema adenilato ciclasa, la producción de humor acuoso en la cámara posterior? El sistema de adenilato ciclasa sensible a catecolaminas está compuesto por tres diferentes entidades de proteínas: El receptor Beta adrenérgico, la enzima adenilato ciclasa y el nucleótido: guanina. La ocupación de los receptores Beta adrenérgicos por las catecolaminas en la superficie de la membrana externa y la unión del nucleótido por el GTP: Guanabina trifosfato, en la parte interna de la membrana llevando a la estimulación del adenilato ciclasa y a la producción de cAMP.

La presencia estos tres componentes en los mecanismos de acople de la adenilato ciclasa es consistente con los datos de diferentes fuentes, incluyendo en eritrocitos de rana y de pavo, reticulocitos de rata y adipocitos e hígado. Sears, propuso que las actividades de la adenilatociclasa y la bomba de sodio ATPasa en las células del epitelio ciliar están acopladas en series como en los túbulos renales regulando la extracción de sodio, desde el estroma y la capa externa epitelial.

Quizá la proteína quinasa activada por el cAMP intracelular afecta directamente la permeabilidad para la formación del humor acuoso. Es de interés notar que los agentes adrenérgicos, como noradrenalina activan la bomba sodio-potasio-ATPasa (como fosfoproteína) en una amplia variedad de tejidos. Además, la regulación de esta enzima por el cAMP está bien documentada y la fosforilación de proteínas específicas de membrana está relacionado con cambios en la función de membrana, en particular, con el transporte de iones a través de la membrana. Los agentes farmacológicos oculares tienen diferentes mecanismos de acción. Ver Figura 11.

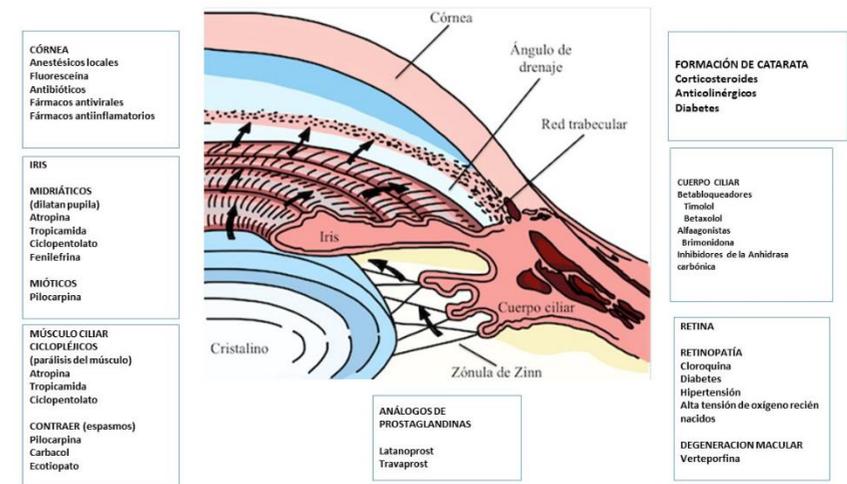


Figura 11. Mecanismos de acción de los fármacos que actúan en los procesos ciliares.

Las drogas Beta adrenérgicas como el timolol, reducen la PIO tanto en animales experimentales como en pacientes con glaucoma. Chiou, argumenta que la acción antiglaucomatosa del timolol tiene que ver con el bloqueo de los receptores

Beta adrenérgicos, así el timolol es el único bloqueador beta adrenérgico que baja la PIO a bajas dosis, mientras que otros potentes bloqueadores beta adrenérgicos producen sólo un mínimo efecto hipotensivo. Los isómeros L y D del timolol son ambos igual de potentes indicando que la capacidad esteroisomérica de los receptores no está envuelta en este caso, y las secciones hipotensivas de los agonistas adrenérgicos como epinefrina se aumentan con el timolol. Su mecanismo de acción es diferente a la acetazolamida la cual inhibe la anhidrasa carbónica. El mecanismo real permanece aún desconocido.

Agentes Alfa-Adrenérgicos

No se sabe si los agentes estimulantes alfa o agentes beta bloqueadores sean útiles en ciertas situaciones clínicas donde un cambio en la formación del humor acuoso sea ventajoso. En la pasada década, los alfa adreno receptores eran diferenciados en tipos pre o postsinápticos, formando así sus diferencias selectivas entre agonistas y antagonistas. La fenilefrina es un agonista alfa 1 adreno receptor selectivo que produce un efecto bifásico: aumento leve seguido de una reducción de la PIO en conejos. Se usa como midriático en humanos, en solución al 10%. Un grupo sugiere que la droga disminuye la facilidad de salida del humor acuoso, mientras que otros sugieren que impide su formación. La influencia de alfa y beta adreno receptores sobre la pupila aplicados tópicamente, se ha venido estudiando en conejos. La estimulación selectiva de los subtipos de receptores alfa 1 induce la elevación de la PIO, y producen midriasis, mientras los de tipo alfa 2 causan hipotensión marcada, la yohimbina, un antagonista adreno receptor, bloquea esta acción.

Los agonistas alfa 2 adrenoreceptores no tienen efectos colaterales ni afectan el tamaño pupilar. Posiblemente, esta clase de adrenoreceptores alfa 2 representen el grupo de nuevos antiglaucomatosos. La tomoxamina, un antagonista alfa adrenérgico, no cambia la formación de humor acuoso, la PIO ni el volumen de la cámara anterior. Rutkowski y colaboradores encontraron que la timoxamina al 0.5% sola cada minuto por cinco minutos y luego por 15 minutos cada tres horas, interrumpen los ataques de glaucoma de ángulo cerrado. La timoxamina es útil para diferenciar glaucoma de ángulo cerrado complicado con ángulos cerrados en crisis de glaucoma de ángulo abierto. La ventaja de la timoxamina sobre otras drogas es su relativo poco efecto sobre el músculo ciliar. En conclusión, la respuesta predominante de los receptores alfa adrenérgicos para bajar la PIO parece tener características del tipo alfa 2. En contraste, los agonistas alfa 1 inducen un aumento en la PIO y su inhibición por prazosina reduce la PIO en conejos.

Base bioquímica para la acción de los agentes alfa adrenérgicos

Algunos tipos: beta 1 y beta 2 están unidos al adenilato ciclasa (transducción de señales), los adrenoreceptores alfa 1 no se unen a esta enzima, y la señal intracelular aún permanece desconocida. Sin embargo, mucha información sugiere que: a. Hay un aumento de Calcio intracelular en el citoplasma. b. Hay hidrólisis de fosfatidilinositol y trifosfoinositoles. c. Hay liberación de ácido araquidónico y d. Activación del adenilato ciclasa. Estudios *in vitro* revelan que en cuerpo ciliar e iris de conejos y bovinos la hidrólisis de fosfoinositoles esta

mediada

por un receptor colinérgico muscarínico y por receptores alfa

1 adrenérgicos.

La acetilcolina y la norepinefrina que estimulan el rompimiento de fosfoinosítidos, son bloqueadas por atropina y praxosina, respectivamente, y requieren la presencia de Sodio y Calcio en el medio de incubación. En otro estudio, las catecolaminas se demostraron que se estimulaban por

a. La conversión de ácido araquidónico a prostaglandinas en el cuerpo ciliar de conejos y b. Que hay liberación de prostaglandinas E2 en iris de conejos.

La estimulación de la noradrenalina por síntesis de prostaglandinas es bloqueada por indometacina (1,5 micromoles) La PGE2 inhibe la neurotransmisión del simpático disminuyendo la liberación de noradrenalina. Los estudios sobre el mecanismo de acción de las catecolaminas en la síntesis de PG revelan lo siguiente: a. Los metabolitos desaminados de la noradrenalina tienen poco efecto sobre la síntesis de PG en el iris y en los microsomas del iris, en contraste, normetanefrina estimula significativamente la síntesis de PG. b. Para que la amina active la síntesis de PG debe haber una permeabilidad de membrana en el iris c. Los agonistas alfa adrenérgicos estimulan la síntesis de PG en el iris y son bloqueados por fentolamina. Entonces se concluye que en el iris: las catecolaminas estimulan la síntesis de PG en dos vías: a. Son tomadas por el tejido y actúan como cofactores de la ciclooxigenación del ácido araquidónico y b. Estimulan la síntesis de PG a través de mecanismos mediados por alfa adreno receptores. Hay un acoplamiento ente la activación

de los receptores alfa adrenérgicos y el calcio al igual que la liberación de los fosfolípidos de la membrana y la conversión en PG y guanilato ciclasa, al igual que existe una relación con la dinámica del humor acuoso.

Agentes colinérgicos

Las drogas del grupo de las parasimpaticomiméticas usadas tópicamente, en el tratamiento de glaucoma se clasifican en dos grupos: a las que actúan directamente sobre el músculo (pilocarpina) y b fisostigmina, ecotiofato e iso fluorofato, inhibidoras de colinesterasa. Los músculos ciliar y esfinter del cuerpo ciliar tienen receptores muscarínicos colinérgicos donde la acción de la acetilcolina es bloqueada por la atropina, pero no por el curare. En el iris humano, ambos la pilocarpina y el carbacol actúan como agonistas. La pilocarpina es empleada en oftalmología para reducir el humor acuoso la cual ocurre en glaucoma de ángulo abierto y cerrado. Tiene una alta penetración en la córnea debido a que tiene un nitrógeno terciario derivado de uno cuaternario. Pertenece a las drogas del grupo de nitrógeno cuaternario.

Algunas de sus propiedades indeseables son su corta duración de acción, miosis e irritación local. Chiou y colaboradores sugieren que el carbacol N-desmetilado tiene un efecto potente hipotensor. Reduce la PIO y tiene menos efectos tóxicos. Grierson y colaboradores investigaron los efectos de la pilocarpina en la morfología del flujo en humanos. Concluyeron que la pilocarpina produce alteraciones en la configuración del aparato de secreción promoviendo al drenaje del humor acuoso.

En contraste los bloqueadores beta-adrenérgicos, y los bloqueadores colinérgicos como la atropina, tienen muy poco efecto en la PIO. Estas drogas se emplean como dilatadores pupilares y para relajar la acomodación.

Bases bioquímicas de la acción de los agentes colinérgicos

Chiou y Zimmerman sugieren que el cuerpo ciliar (secreción del humor acuoso) está bajo control beta adrenérgico y la salida del humor acuoso bajo control colinérgico. En los procesos del iris hay receptores colinérgicos del tipo muscarínico. La pilocarpina reduce la PIO por su efecto en la resistencia del flujo a través de la vía de salida normal.

Sustancia P

Se identificó primero como un estimulante aislado de cerdo y conejo. Es un neuropéptido con 11 aminoácidos, el cual actúa como un mediador, el cual después de estimulación de los nervios oculares sensitivos, se libera en el ojo acompañado de miosis e inflamación. Puede ser una sustancia que se libere en presencia de irritación y trauma ocular. Una perfusión continua con sustancia P causa una contracción del esfínter del iris. Una inyección intracamerular de 1 a 150 nanogramos produce miosis persistente. Una inyección de 0.8 a 11 microgramos induce aumento de la PIO (7 a 8 mm Hg). Los resultados muestran que la sustancia P produce una intensa miosis, el ojo no muestra una hiperemia visible ni una barrera en el humor acuoso. Holmdahl y sus colaboradores, sugieren que una antagonista de la sustancia P, (D-pro, D-Trp) SP, inhiben no solo los efectos irritantes de la sustancia P endógena como respuesta a una inflamación.

Marihuana

Recientemente estudiado por Green, es ampliamente usada en medicina, y en terapia del glaucoma. Baja la PIO y afecta la formación del humor acuoso. La administración intravenosa con agua causa una baja rápida en conejos a una concentración de 10 microgramos. Es posible que sea por efecto más central que local.

Drogas anfifílicas catiónicas

El propanolol, un agente beta bloqueador con propiedades anestésicas tópicos reduce la PIO en ojos con tensión normal y en pacientes con glaucoma de ángulo abierto, pero no en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado. La lidocaína (lignocaína), un agente anestésico con acción anestésica tópica beta bloqueadora baja la PIO, muy parecido al propanolol, aplicado tópicamente.

Se concluye que el propanolol aplicado tópicamente afecta la presión ocular por sus propiedades anestésicas más que por su acción beta bloqueadora. El propanolol, fentolamina, mepacrina y otras drogas anfifílicas a concentraciones mayores de 0,1 mM alteran el metabolismo de los fosfolípidos en una variedad de tejidos, incluyendo el cuerpo ciliar y la retina. En iris de conejos el propanolol estimula la incorporación de ácido araquidónico, P, y glicerol H en el ácido fosfolípido, llamado fosfofosfátidos e inhibe la fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y el triacilglicerol.

Conclusiones y recomendaciones

En este capítulo se hizo una revisión del metabolismo del iris, la producción del humor acuoso y las drogas que interfieren en la contracción y midriasis. Está claro que hay mucha actividad metabólica en el humor acuoso, aunque la mayoría de estudios han sido realizados en conejos y muchos de los albinos, se requieren estudios en conejos normales y en humanos. Se necesita entender los procesos metabólicos y fisiológicos del iris para comprender la fisiopatología del glaucoma y la farmacología ocular.

Hay mucho que aprender todavía del iris y del cuerpo ciliar, al igual que de la dinámica del humor acuoso.

Actividades

1. Realiza un esquema de la producción y el flujo del humor acuoso en un ojo normal
2. Investiga sobre los fármacos empleados en diagnóstico ocular (midriáticos y ciclopléjicos) cuyos mecanismos de acción están basados en la fisiología del iris y realiza una tabla de los hallazgos.
3. Realiza un esquema de la bomba de sodio potasio
4. Explica en que consiste la bomba de sodio potasio y la razón por la cual el humor acuoso está libre de sangre.
5. Haz un cuadro con las enzimas que participan en el metabolismo del humor acuoso y sus funciones.



CAPÍTULO IV

LA QUÍMICA DEL HUMOR ACUOSO

El humor acuoso puede ser considerado como el sustituto del suministro de sangre para el cristalino avascular, la córnea y la red trabecular. Contiene todos los nutrientes esenciales para estos tejidos y retira los desechos, pero para mantener un medio ópticamente transparente a lo largo de la vía visual, está desprovisto de las células de la sangre y de más de 99 por ciento de las proteínas plasmáticas. A primera instancia, parece que el acuoso sea un filtrado simple de plasma, las células, proteínas y otras grandes moléculas orgánicas son filtradas fuera del epitelio doble del cuerpo ciliar y del metabolismo inorgánico y pequeñas moléculas que se atraviesan en la solución.

Éste no es el caso, porque hay ciertos compuestos, entre ellos ácido ascórbico y algún aminoácido que están presentes en concentraciones mucho más altas que en el plasma, indicando hay procesos secretorios especiales están envueltos en la formación del humor acuoso. Estos aspectos, y las diferencias más sutiles entre las concentraciones en las cámaras posteriores y anteriores, ha proporcionado la evidencia que el humor acuoso se secreta por el epitelio ciliar. Esto se demuestra claramente en el iris dónde las sinequias posteriores atan la superficie posterior del iris a la cápsula del cristalino, mientras previenen el flujo de acuoso de la cámara posterior y causan que el iris vaya delante del globo ocular.

Una vez secretado el humor acuoso entonces actúa recíprocamente con todos los tejidos intraoculares, incluyendo, indirectamente, la retina, como fluye de la cámara posterior a la cámara anterior y sale vía la red trabecular o a lo largo de la úvea. Por consiguiente, su composición refleja difusión y transporte activo que tienen lugar en estos tejidos a lo largo de la vía visual.

Como consecuencia de esto, la dinámica y la composición del fluido obtenida de las cámaras posteriores y anteriores es diferente. Estas diferencias son significantes, en los iones inorgánicos son generalmente pequeños y son importantes en los estudios de la naturaleza de formación del humor acuoso. Además, debido a que las muestras de la cámara anterior tienen un volumen más grande y los análisis realmente contienen algún fragmento del fluido de la cámara posterior (realmente no se ha extraído volumen de la cámara posterior) hay pocos estudios que proporcionen análisis separados de las dos cámaras. Por consiguiente, nosotros trataremos el humor acuoso en conjunto cuando se considere su composición y sólo discutiremos las diferencias locales de los tejidos individuales.

La Composición del Humor Acuoso

Los análisis más extensos se han hecho en conejos y más recientemente, en ojos de primates. Aunque la composición del humor acuoso puede modificarse substancialmente bajo tales circunstancias, como resultado del estancamiento e interacción con la comparación inmediata de los datos disponibles con otras especies sugiere que los errores introducidos no son muchos.

Iones inorgánicos en el Humor Acuoso

Las concentraciones de sodio, potasio y magnesio en el humor acuoso son muy similares a las del plasma, pero el calcio está sólo la mitad de la del plasma. Los dos aniones mayores son cloruro y bicarbonato y en muchas especies sus concentraciones en el acuoso pueden variar en 20 y 30 por ciento, respectivamente, por encima o por debajo de la del plasma. En el conejo, el bicarbonato está presente en exceso, en relación con el plasma, para compensar la deficiencia de cloruro. En el hombre, cabra y caballo es al revés, el cloruro está en exceso y el bicarbonato es deficiente.

Existiendo un exceso considerable de bicarbonato, pero ninguna deficiencia de cloruro, mientras que en el mono y en el perro hay aniones ligeramente mayores a los niveles del plasma. Sin embargo, los dos aniones juntos alcanzan aproximadamente igual cantidad del contenido de los cationes en el humor acuoso. Davson ha postulado que el predominio relativo de uno sobre el otro se relaciona a las necesidades buffer (de amortiguación del pH) en los tejidos intraoculares. Así, en los ojos pequeños donde el cristalino y la córnea son grandes en relación al volumen de flujo del acuoso, hay necesidad de una concentración de bicarbonato alta para amortiguar la producción metabólica de lactato.

En los ojos grandes, los tejidos constituyen un fragmento pequeño del ojo y el volumen anatómico de humor acuoso es relativamente más grande y debe tener una concentración de bicarbonato ligeramente mayor que en el plasma, para compensar el flujo alto. El fosfato también está presente en

la fase acuosa del humor acuoso: la proporción del plasma es aproximadamente 0.5 o menos, pero su concentración es demasiado baja para tener alguna capacidad buffer significativa.

Los aniones orgánicos en el Humor Acuoso

El lactato es el más abundante de los aniones orgánicos en el humor acuoso y su concentración siempre es mayor que la del plasma, aunque las concentraciones reales en el conejo muestran amplias variaciones que dependen del grado de excitación del animal. Está claro que hay una relación directa entre el plasma y los niveles del humor acuoso y esto contribuyen significativamente en los tejidos intraoculares. Este aspecto será considerado en mayor detalle en la sección de la dinámica del humor acuoso.

El ácido ascórbico (Vitamina C) es quizás el único componente del humor acuoso. En la mayoría de las especies mamíferas su concentración va de 0.6 a 1.5 milimoles, niveles que son unos diez a cincuenta veces superiores en el plasma; aún en el gato y en el perro esta proporción está cerca de uno y el conejo parece ser la mejor especie para los estudios extensos demostrando que el epitelio ciliar secreta el ascorbato por medio de un mecanismo de transporte activo específico. Cuando cantidades muy altas se transportan en el humor acuoso, la concentración en el plasma se aumenta, cuando se satura va sólo vía difusión. Ni la vitamina oxidada: ácido deshidroascórbico, ni el compuesto homólogo con un carbono adicional, D-glucosascorbato se transporta por el epitelio ciliar, pero el isomero D-isoascorbato si se transporta.

Debido a que el nivel del plasma normal está bien por debajo de la concentración de saturación y el mecanismo secretorio es independiente de flujo de fluido, la concentración de ascorbato en el acuoso se ha usado para evaluar la proporción de formación de humor acuoso bajo una variedad de condiciones experimentales. El citrato también ha sido medido en el hombre y en el conejo, encontrándose concentraciones milimolares, aproximadamente equivalente a las del plasma. Este compuesto es un contribuyente significativo para el metabolismo del cristalino y de la córnea debido a que ambos tejidos tienen una alta ruptura de glucosa y deben tener un suministro endógeno abundante de citrato.

Glucosa e inositol

Phojola hizo un estudio extenso de los niveles de glucosa y encontró que la proporción plasma: acuoso es de 0.6 a los 20 años y declina a los 80 años a 0.3. Los niveles de glucosa en el acuoso eran típicos en ojos afacos o en ojos con catarata senil, pero ellos se aumentan proporcionalmente con los valores del plasma en los casos de hiperglicemia diabética.

En el humor acuoso del conejo, la concentración de glucosa es aproximadamente 6 milimoles más que la del plasma. Se encontró que su proporción de entrada en la cámara posterior es mucho más rápida que lo esperado considerando su tamaño y la solubilidad en lípidos que sugiere que su pasaje por el epitelio ciliar es por difusión facilitada. Estudios de saturación demostraron que hay un portador específico, pero no hay ninguna evidencia de transporte activo; ni se encontró que la

insulina pueda afectar la entrada de glucosa en el humor acuoso.

La concentración de inositol en el humor acuoso es diez a quince veces mayor que en el plasma, indicando, al igual que el ácido ascórbico, que hay un sistema de transporte activo. De nuevo, se localizó en el epitelio ciliar y es con toda seguridad un esteroisómeros específico del inositol. Un sistema similar se encuentra en el cristalino dónde el inositol se acumula en niveles aún más altos. La córnea parece ser una fuente adicional de inositol en el humor acuoso, su concentración es mayor que en el acuoso y no hay evidencia de transporte activo en el endotelio. La síntesis a partir de glucosa se demostró en la córnea y el intercambio es consistente con la pérdida del acuoso por difusión a través del endotelio.

Aminoácidos, glutatión y urea

En el hombre, los datos más extensos se han reunido de pacientes con catarata, pero en comparación con casos normal se sugiere que hay que probablemente alguna diferencia de importancia. Se sugiere que estos compuestos se secretan por el epitelio ciliar. Esta hipótesis se ha probado por observaciones experimentales en conejo, dónde se ha demostrado que la concentración en la cámara posterior es mayor que en la cámara anterior y también que el proceso de transporte puede saturarse. Pueden ser transportados activamente por el cuerpo ciliar, su concentración en el ser acuoso se reduce por difusión en el humor vítreo y por transporte activo en el cristalino.

El Glutatión, un tripeptido importante con un grupo sulfhidrilo, también se encuentra en el humor acuoso. Su

concentración en primates y perros es del rango de 1 a 10 micromoles y en los conejos de 10 a 30 micromoles. Aunque la sangre contiene una concentración alta de glutatión que está virtualmente presente dentro de los eritrocitos, y el plasma tiene sólo una concentración muy baja. Mientras el glutatión del acuoso puede ser derivado por difusión desde la sangre. O por un sistema de transporte activo en el epitelio ciliar análogo al del cristalino, es probable que también provenga del cristalino o de la córnea.

La concentración de urea en el acuoso está entre 80 y 90 % de la del plasma. Este compuesto es pasivamente distribuido por casi todos los sistemas de membrana biológicos y la proporción es similar a la del plasma indicando que es una molécula pequeña de alta liposolubilidad, que cruza la barrera rápidamente, alcanzando proporción cercana a 1 entre el plasma y el acuoso.

Proteínas

Se ha notado que el humor acuoso difiere principalmente del plasma por su ausencia casi completa de proteínas. En el hombre el humor acuoso normal contiene sólo 0.02 gr de proteína comparado con el nivel típico del plasma de 7 mg/100 ml. Una fracción similar de 0.3 a 0.5 por ciento, se ha encontrado en el humor acuoso del mono y del conejo. La inmensa mayoría de la proteína es albúmina y globulina del plasma, con una proporción más alta debido a su tamaño más pequeño, estudios de tamaño realizados por Dernouchamps y Sternschantz encontraron que globulinas grandes y lipoproteínas están ausentes en el humor acuoso normal pero otros fragmentos mayores si están presentes.

Estas observaciones reflejan la naturaleza de cedazo molecular del epitelio ciliar. Las uniones firmes del epitelio no pigmentado permiten un acceso relativamente mayor de las moléculas más pequeñas a la cámara posterior. Otras proteínas de la sangre penetran la barrera hemato-acuosa a una magnitud limitada, pero debe notarse que el humor acuoso primario no se coagula. Hay plasminógeno y activadores del plasminógeno en micos pero no se ha reportado plasmina. En el conejo ningún compuesto fibrinolíticos se ha descubierto.

Además de las proteínas plasmáticas, se han informado ciertas enzimas en el humor acuoso. Algunos de éstas son de interés debido a su aumento de ciertas enzimas en el humor acuoso. Sobre todo en ciertas condiciones patológicas, como el retinoblastoma dónde los daños de tejido liberan enzimas intracelulares. Como coenzimas o sustratos de NAD endohidrogenasa u oxaloacetato, transaminasa glutámico deshidrogenasa, y se concluye que no hay un papel catalizador en el acuso. Existen, sin embargo, tres enzimas en el acuso que parecen ser las excepciones a este papel no reactivo: Hialuronidasa, la cual puede ser de importancia en la regulación normal de la resistencia a la salida vía red trabecular.

La anhidrasa carbónica también está presente en baja concentración y puede ser de importancia en la catálisis del equilibrio entre el bicarbonato, CO_2 y agua. Finalmente la lisozima se encuentra en el humor acuoso del conejo. Su peso molecular es de sólo 15.000. Parece ser muy probable que el origen de la lisozima sea desde la sangre, en los casos de inflamaciones oculares.

Lípidos

Sustancias solubles en grasas pasan por las membranas celulares del epitelio ciliar. Sin embargo se excluyen algunos lípidos, principalmente colesterol, están ausentes y este compuesto constituye una proporción grande de lípido del plasma total. Los ácidos grasos, libres o unidos a la albúmina, no se han medido, pero los triglicéridos están presentes en micos y se han analizado fosfolípidos del conejo indicando que ellos también cruzan el epitelio ciliar con alguna dificultad, probablemente debido a su grupo fosfato cargado.

Hormonas, PG y cAMP

La insulina está presente en el humor acuoso de conejos en aproximadamente 3 % de los niveles plasmáticos, mientras la testosterona, o estrógeno y corticosterona a aproximadamente 10 %, y aldosterona a 25 % del nivel del plasma. La insulina parece no tener efecto en la concentración de glucosa en el humor acuoso de conejos normales o diabéticos, y no se ha informado la función de las hormonas esteroides. Cruzan la barrera por difusión más que por mecanismos de transporte activo.

Al contrario de las hormonas, las PG se sintetizan dentro del ojo y se liberan desde el iris al tracto uveal. Tiene profundos efectos en la fisiología, por mecanismos de transporte activo en el iris y en el epitelio ciliar. En tejido aislado se acumula PG. El cAMP está presente a una concentración de 24 nmoles /L muy cerca de la concentración del plasma. Se aumenta por epinefrina tópica y se cree que es un mediador para la disminución de la

PIO.

Oxígeno y dióxido de carbono.

El oxígeno está presente en el humor acuoso a una presión parcial de aproximadamente 55 mm Hg, bruscamente un tercio de la concentración en la atmósfera. Se deriva de la sangre. El flujo neto de oxígeno cruza la córnea, el endotelio depende del suplemento del de oxígeno del endotelio y este mecanismo mantiene la transparencia corneal. El oxígeno del humor acuso ayuda al metabolismo del cristalino y de la red trabecular.

El contenido de CO₂ en el humor acuoso es de 40 a 60 mm de mercurio y contribuye el 3% del bicarbonato total. Las proporciones relativas de CO₂ y HCO₃⁻ determinan el pH del Humor acuoso que se ha determinado que en muchas especies en un rango entre 7.5 – 7.6. El CO₂ está continuamente perdiéndose por difusión hacia la córnea, al film lagrimal y a la atmósfera.

Metales y vitaminas

Hierro, Cobre y Zinc se han encontrado en los humores acuosos aproximadamente en concentración de 1 mg/ml, esencialmente los mismos niveles en plasma. Galin ha demostrado que los tejidos oculares contienen más cantidad de zinc que otros tejidos. Vitaminas del grupo B se han reportado en ojo humano y otras especies, en rango de 2 – 20 % de las encontradas en plasma. A, D, E, y K cruzan el epitelio ciliar más rápidamente que las del grupo B. Las vitaminas son coenzimas para muchos procesos metabólicos que ocurren en la córnea y el cristalino.

Acuoso secundario

El contenido proteico del acuoso está dramáticamente incrementado después de un daño en la barrera hematoacuosa. Se llama plasmoide o secundario. Estos cambios son observables en lámpara de hendidura.

Resumen y conclusiones

En este capítulo se hizo una revisión del iris, su bioquímica, fisiología y la correlación farmacológica, bioquímica, fisiológica de la secreción y formación del humor acuso. Se resumieron los estudios bioquímicos realizados en el cuerpo ciliar e iris, incluyendo enzimas e inhibidores, se revisaron los sistemas de transporte y los receptores. Se vio también la dinámica del humor acuoso y una revisión de los conocimientos de los mecanismos moleculares involucrados en la formación del humor acuoso requieren más estudios. Está claro que hay mucha actividad metabólica, aunque la mayoría de estudios han sido realizados en conejos y muchos de ellos albinos, se requieren estudios en conejos normales y en humanos.

Actividades

1. Investiga como es el mecanismo de acción de los antiinflamatorios oculares esteroides y no esteroideos.
2. Realiza un mapa conceptual con los mediadores químicos de la cascada del ácido araquidónico.
3. Realiza una tabla con los receptores farmacológicos del cuerpo ciliar: Neurotransmisores del sistema nervios simpáticos y parasimpáticos.
4. Investiga sobre el mecanismo de acción de los fármacos antiglaucomatosos y haz un resumen de sus mecanismos de acción en el humor acuoso.
5. Investiga que patologías se pueden presentar por daños en el equilibrio hidrodinámico del humor acuoso y del iris.



CAPÍTULO V

EL CRISTALINO

En este capítulo se estudia la composición del cristalino y la disposición de las fibras de colágeno. La importancia de mantener un equilibrio en su metabolismo para evitar cataratas y opacidades. El objetivo del mismo es describir los principios bioquímicos y fisiológicos del cristalino, como medio refringente del globo ocular. El lente cristalino forma la segunda unidad de refracción del ojo humano, adicionando 20 dioptrías de poder a las creadas por la córnea. Como tal, debe permanecer absolutamente claro o la luz no alcanzará los elementos sensoriales retinales en el estado normal. El cristalino también debe permanecer flexible para producir los cambios acomodativos requeridos para los cambios de visión próxima y visión lejana.

Para quienes no están involucrados en la investigación del cristalino, hay a menudo una tendencia a mirar el cristalino como una “bolsa inerte llena de proteínas” que por alguna razón “se coagula” y por consiguiente se pone opaco o “cataratoso” cuando se envejece. Esto está lejos de la realidad. El cristalino es una estructura altamente ordenada y depende del metabolismo celular activo para mantener este orden. Todavía, debido a su relativa simplicidad, El cristalino provee una herramienta excelente para el estudio de los rasgos básicos de función y diferenciación celular. Se consideran las funciones normales del cristalino, así como algunos de los muchos y variados procesos que producen la opacificación del cristalino.

Las partes del cristalino son:

La cápsula

El cristalino está rodeado por una membrana basal típica conocida como la cápsula del cristalino (Figura 12). La cápsula es secretada anteriormente por las células epiteliales y posteriormente por las fibras corticales. Young y Ocupaugh demostraron esto autoradiográficamente usando S - sulfato y H - glicina. Ellos encontraron que estos precursores del mucopolisacárido aparecían primero en el epitelio y en las fibras posteriores y se transportaba entonces a la base de la cápsula. Con el tiempo, el material etiquetado se cambiaba del sitio del interior a la superficie exterior de la cápsula y era finalmente eliminado desde el cristalino. Así, la cápsula sufre la renovación constante por el epitelio subyacente y las fibras.

La cápsula por sí sola no es celular; tiene una estructura compuesta ampliamente de glicoproteína asociada con colágeno Tipo IV. Sus hidroxilinas son casi completamente glicosilatos (90%) que no son verdaderos de cualquier otra membrana basal. Los glucosaminoglicanos también están presentes y se sugiere que ellos juegan un papel en la organización del colágeno y glicoproteínas. Un mucopolisacárido, el sulfato de la heparina, es menos del 1% de la cápsula de la cristalino, todavía es considerado muy importante determina la estructura de la matriz y a su vez es probablemente crítico para mantener la claridad de la cápsula.

La cápsula es considerablemente más gruesa en la superficie anterior del cristalino que en el cristalino posterior y esta

diferencia se vuelve más pronunciada con el envejecimiento. Otras diferencias que acompañan el envejecimiento son los cambios en el contenido de aminoácido contenido (consistente con una disminución en el colágeno y una disminución en el sulfato de la heparina).

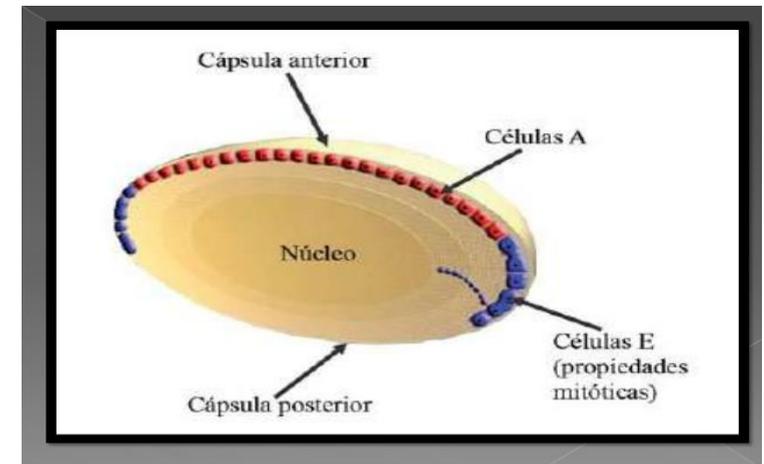


Figura 12. Partes del Cristalino. Tomada de <https://image.slidesharecdn.com/exposicioncataratas-130918182547-phpapp02/95/exposicion-cataratas-6-638.jpg?cb=1379528780>

Cuando la cápsula es separada cuidadosamente de las células subyacentes, se ha encontrado que es metabólicamente inerte, carece de cualquier propiedad enzimática o metabólica. Su estructura también es algo amorfa, demostrando un arreglo laminar durante el desarrollo.

El epitelio

Está debajo y bastante firmemente atado a la lámina basal de la cápsula anterior. Es una sola capa de células cuboidales. Excepto en condiciones patológicas, ninguna célula epitelial

se encuentra en la lente posterior. Desde que el cristalino se levanta embriológicamente por invaginación e inversión de la superficie ectodérmica embrionaria, el aspecto interno del ectodermo del cristalino es homólogo a la superficie del ectodermo embrionario exterior. Mientras el ectodermo tiene las barras terminales en la parte exterior de la célula, el epitelio del cristalino tiene las barras terminales en la parte interna de las células.

Las células epiteliales están altamente interdigitalizadas, pero se ha encontrado que las uniones no forman un anillo completo alrededor de la célula y por lo tanto no son oclusores de la zonulae típicos (las uniones firmes). Ellos no sellan con una barrera absoluta al movimiento de moléculas pequeñas en las uniones. Se han descrito las uniones entre las células epiteliales adyacentes, así como entre las células epiteliales y las fibras corticales anteriores. Una barrera fisiológica al movimiento de solutos existe en el cristalino y, mientras se consideraba previamente que residía exclusivamente en el epitelio, la ausencia de uniones firmes sugiere que éste no puede ser el caso. La barrera del soluto se conoce que está en la lente anterior, pero su situación precisa no se ha establecido aún.

Así mismo, las células epiteliales del cristalino tienen la capacidad metabólica de llevar a cabo todas las actividades celulares normales incluso ADN, ARN, proteína, y biosíntesis de lípidos, así como para generar ATP suficiente para satisfacer las necesidades de energía del cristalino. Las células epiteliales son mitóticas. La actividad más alta de pre-mitosis (replicativa o fase S) es la síntesis de ADN que ocurre en un anillo alrededor

del cristalino anterior conocido como la zona germinativa. Estas células recientemente formadas emigran ecuatorialmente donde se diferencian en fibras. En los animales jóvenes uno encuentra números significativos de células que sufren en la fase de síntesis de ADN en la región pupilar. Sin embargo, esta actividad disminuye con la edad animal, para que la mitosis se limite esencialmente a la zona germinativa en el adulto.

El crecimiento del cristalino puede controlarse experimentalmente usando timidina marcada con radio que se incorpora durante la fase de síntesis de ADN. Se inyectan los animales experimentales con una dosis de timidina marcada con radio y luego se les permite vivir por períodos variables antes de ser sacrificados. La posición de la etiqueta en el cristalino con respecto al tiempo muestra el modelo de división celular y migración. De esta manera se ha demostrado que las células epiteliales se mueven de la región pupilar a la periferia (el ecuador) de la lente y finalmente a la corteza superficial donde se diferencian para formar fibras del cristalino. Durante esta migración, las células suben ordenadamente para formar las columnas, llamadas filas meridionales.

El ADN sirve como la plantilla para toda la actividad de síntesis de proteínas en el cristalino y como a tal debe mantenerse en un estado funcional tanto para que el epitelio continúe su función normal y para que las fibras normales puedan ser formadas a lo largo de la vida del animal. Esto es particularmente importante puesto que el cristalino no tiene ninguna habilidad de desprenderse fuera de las células muertas o enfermas. Así que, no es sorprendente que la lente tenga la

capacidad de reparar ADN dañado. Esto puede demostrarse experimentalmente observando la incorporación de timidina etiquetada (específica para ADN) en macromoléculas nucleares después de la exposición de un ADN a un agente perjudicial como la radiación UV.

En la exposición de UV siguiente, todos irradiaron los núcleos incorporando la etiqueta isotópica. Su ADN y la etiqueta son esparcidos encima de las células, indicando ADN los daños, se etiquetan sólo esas células involucradas en la actividad de la mitosis, y la etiqueta es muy densa encima de estas pocas células. El cristalino se irradió en el vitro con 254 nm de radiación. Esta radiación no penetra la córnea; sin embargo, también se ha demostrado que las longitudes de onda de UV más largas (cerca de 300 nm) pueden inducir a que el ADN repare la síntesis en la lente irradiada a través de la córnea. La radiación de UV está presente en la luz del sol natural, aumenta la posibilidad de que la luz del sol contribuye a la formación de la catarata cortical como consecuencia del daño genético inducida en la lente las células epiteliales.

Se dan los rasgos mayores de la bioquímica de reparación de la escisión de ADN en la Figura 13. El ADN dañado provoca un endonucleasa para pegarse a la cadena simple de ADN. Usando una cinta complementaria como plantilla, la enzima polimerasa de ADN va agregando los nucleotidos apropiados hasta formar los pares más allá de la región dañada. Una exonucleasa quita el fragmento dañado y liga el polinucleotido atando al final el nuevo fragmento de la cuerda original, mientras se va completando el proceso de reparación. Debe reconocerse que el proceso de la

reparación no es perfecto para que cualquier agente que induce la reparación de ADN deba verse principalmente como un ADN el agente perjudicial. Esto también es verdad porque las células pueden dividirse sin completar el proceso de la reparación, para que cualquier alteración genética se pase más adelante a las células hijas.

ejemplo las radiografías, agentes alquilantes y la luz del sol) son también causas de cataratas; sin

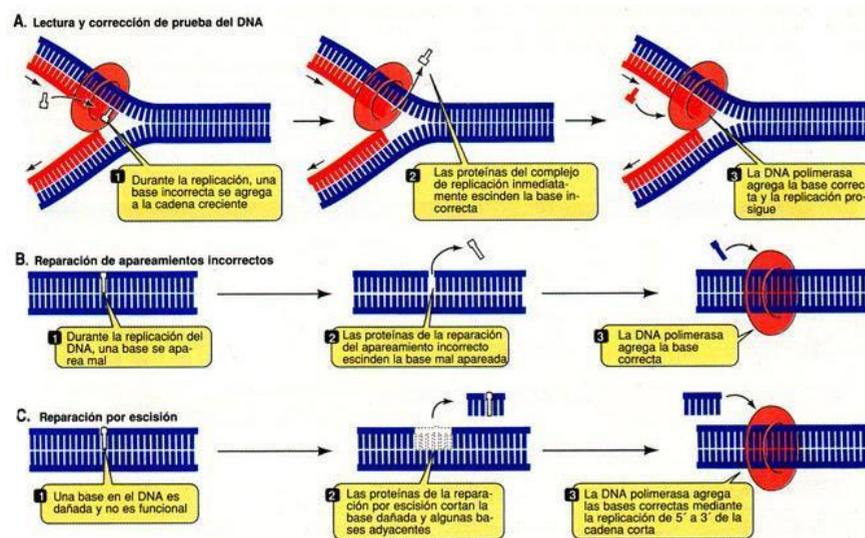


Figura 13. Reparación del ADN. Tomada de <https://docplayer.es/docs-images/63/48932509/images/3-3.jpg>

Sin este mecanismo para el mantenimiento de material genético funcional en el epitelio del cristalino, habría un mayor riesgo de síntesis de proteínas epiteliales y corticales anormales indudablemente. Se ha demostrado que una variedad, de agentes que dañan ADN (por

embargo, no se ha establecido una causa o relación directa.

El modelo de síntesis de ARN lenticular es bastante diferente al modelo de síntesis del ADN. La síntesis de ARN no se concentra preferencialmente en una región del epitelio, éste se presenta en las fibras corticales extremas aunque la síntesis de ARN no ocurre en células que han perdido su material nuclear, algunas de estas células retienen su capacidad sintética de proteína porque el mARN cortical es bastante duradero. La Actinomicina D (un inhibidor de ADN a la transcripción de ARN) no inhibe las síntesis de la proteína en las fibras de E corticales, como lo hace en la célula epitelial. Así, el mARN cortical parece ser estable comparado al mARN epitelial y no puede ser susceptible a la digestión de ARNsa. Un inhibidor de ARNsa que podría prevenir la digestión enzimática y podría contribuir a la estabilidad de mARN cortical también se ha aislado del cristalino.

La masa del cristalino: la corteza y núcleo

Cuando las células epiteliales progresan a la región de la inclinación, cambian su morfología y su actividad sintética macromolecular. Estas células han empezado el proceso de diferenciación terminal en fibras de la lente. Se hace inmediatamente claro el llamativo aumento en tamaño de la célula que está asociado con un tremendo aumento en la masa de proteínas celulares y en las membranas de cada célula de fibra individual. Cuando estos dos electores celulares aumentan, otros organelos de la célula disminuyen y finalmente desaparecen.

Debe notarse que cuando las células epiteliales se mueven hacia el ecuador se diferencian las fibras, cada nueva fibra se extiende en un bulto creciente de fibras previamente formadas, las más antiguas que se producen durante la vida embrionaria, persisten en el mismo centro de la lente (el centro de la lente o núcleo). Las fibras más recientemente formadas constituyen la corteza de la lente. Ninguna división morfológica distinta diferencia la corteza del núcleo de la lente; hay una transición gradual de una región a otra. La estructura global está un poco como una cebolla, con las capas más viejas que son las más centrales.

Las fibras se extienden desde del medio de la lente posterior acercándose al medio de la lente anterior. En la sección de cruce se muestran formas hexagonales o variadas dependiendo de la situación de las fibras dentro de la lente. Las fibras se encuentran en un modelo radiando de suturas. La parte del modelo de la sutura es fácilmente visible con el microscopio de lámpara de abertura, mostrando un Y derecho, modelo anterior y un Y invertido el modelo posterior.

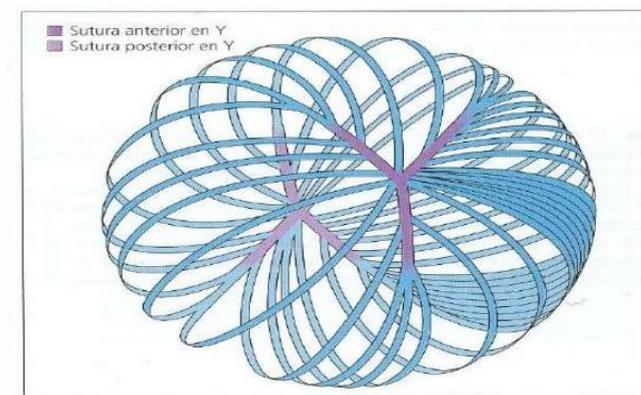


Figura 14. Fibras de colágeno en el cristalino ocular.
Tomada de <https://image.slidesharecdn.com/cristalino-140625184635-phpapp01/95/cristalino-10-638.jpg?cb=1403722165>

Entre los organelos celulares que se están perdiendo durante la diferenciación celular está incluido el núcleo. Este proceso es referido a menudo como “la degeneración”, pero la palabra es quizás impropia, la pérdida del núcleo ocurre primero en una forma muy ordenada, el núcleo asume una apariencia granular similar al citoplasma, y entonces la membrana nuclear empieza a desaparecer sin la perturbación en la forma o tamaño celular. Los nucleolos se condensan y forman estructuras que se parecen las ruedas. El destino de los volúmenes nucleares no es conocido, pero el núcleo no se empuja fuera definitivamente, como ocurre en la diferenciación de las células rojas de la sangre.

Cuando la fibra se diferencia totalmente, ningún organelo permanece, quizás, unos ribosomas. Qué persisten como la fibra, son una matriz de la proteína que da una apariencia granular al citoplasma de fibra y se rodea por una bicapa lipídica que conecta los digitales con las fibras cercanas. La magnitud de interdigitación varía, dependiendo de la ubicación de la fibra dentro del cristalino. El número de uniones es mayor en la corteza anterior. Las uniones están envueltas y hay un acoplamiento eléctrico y metabólico. Por ejemplo, inyectando un tinte en una sola fibra, se mueve dentro de la fibra y en las fibras adyacentes a través de las uniones. Estas uniones también pueden jugar un papel manteniendo la estructura del cristalino, sobre todo durante la acomodación. Una sugerencia reciente de que las fibras del cristalino podrían deslizarse una sobre otra durante la acomodación por medio de una glicoproteína lubricante parece improbable, basada en los estudios de microscopía electrónica. Las fibras corticales superficiales también forman uniones con el epitelio, mientras le dan estabilidad estructural adicional.

La composición química de la membrana plasmática de la fibra del cristalino sugiere que sean ambos muy estables y rígidos. Un volumen alto de ácidos grasos saturados, un colesterol alto a la proporción del fosfolípido, y también una concentración alta de esfingomiélinas demuestra que todos contribuyen al embalaje firme y la fluidez baja de la membrana. Aunque los lípidos constituyen aproximadamente sólo 1% de la masa total del cristalino, ellos comprenden 55% del peso seco de membrana plasmática, con colesterol que es el lípido neutro mayor, aproximadamente. Con las edades, la proteína y el lípido (colesterol) aumentan, sobre todo en el núcleo, aparentemente debido a la pérdida de fosfolípidos.

Las proteínas de la lente

El cristalino de los mamíferos tiene una concentración de proteína de aproximadamente 35% de su peso, dos veces más que el de la mayoría de los otros tejidos. La mayoría son proteínas estructurales del cristalino y constituyen su volumen. Estas proteínas de fibra existen en dos grupos principales: aquéllos que son solubles en agua y aquéllos que son insolubles. El primer grupo son principalmente las cristalinas. El otro se ha llamado fragmento albuminoide. Aunque “Albuminoide” no es considerado como un término signifiante y es preferible referirse a esta fracción como “la fracción insoluble en agua”.

Cristalinas y Otras Proteínas Solubles en agua

La mayoría de la proteína soluble en agua entra en uno de tres grupos principales (cristalinas alfa, beta, omega y delta) esto se define con base en sus propiedades cromatográficas. Debe notarse, sin embargo, que como cada vez más investigaciones se

han llevado a cabo, se ha revelado que tienen una composición más compleja. Casi 100 años después de que las cristalinas se describieron, las tres estructuras dimensionales no se han revelado aún.

La fracción soluble en agua de las cristalinas ha sido fraccionada con base en su tamaño, movilidad electroforética y propiedades inmunoquímicas. Por filtración que se separa con base al tamaño rinde cuatro fragmentos. Ellos se han etiquetado alfa, beta h y beta l en cristalino de mamífero. En el cristalino de aves hay otra cristalina que se ha designado “delta”. Aunque esta proteína ha demostrado ser una valiosa herramienta de investigación, no está presente en el cristalino de los mamíferos.

La cristalina más grande, con un peso molecular mayor que 15×10^3 Daltons, es la alfa cristalina. Representando 35% de las proteínas del cristalino, la fracción alfa no es una proteína discreta, pero está compuesta de una mezcla diferente – está compuesta de agregados macromoleculares de cuatro subunidades de proteína distintos pero estrechamente relacionados. Los estudios en la estructura primaria de cristalina alfa han demostrado una marcada conservación de la sucesión de las cadenas del polipeptidos durante la evolución.

Cada uno de estas proteínas de las subunidades tiene un peso molecular de aproximadamente 20.00 Daltons y las cadenas se unen por puentes de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas. Estas subunidades se designan como alfa A1, alfa A2, alfa B1, y alfa B2. A2 y B2 son productos directos de la transducción del gen y están presentes en el epitelio, considerando que A1 y B1 es el producto posterior de modificación translacional, que

se alcanza de la de amidación de A2 y B2, respectivamente. A1 y B1 no están presentes en el epitelio. Las proporciones relativas de A2 y B2 cambian durante la diferenciación así que sus proporciones son 2:1 en el epitelio y 3:1 en la corteza. Además, muchas cadenas diferentes son formadas con el tiempo por la proteólisis de las cadenas polipeptídicas existentes comenzando con la terminal carboxílica.

Estas subunidades pueden sufrir una modificación extensa para que se puedan encontrar cadenas de polipeptidos más diferentes en el centro de la región más vieja del cristalino envejecido. No se conoce todavía qué porcentaje de cada subunidad (A1, A2, B1 y B2) está presente en el cristalino normal que tiene un peso molecular promedio de 800.000 Daltons. Hay investigación considerable en marcha en ésta área y las estructuras tridimensionales para estudiar las alfas cristalinas basadas en estudios bioquímicos y de microscopía electrónica.

La cristalina alfa también existe en agregados del peso molecular altos (cristalina HM) de mayor de 5×10^6 Daltons que también puede contener algunas subunidades de cristalina Beta. Estas cristalinas HM pueden ser precursores de agregados de peso molecular aun superiores que pueden aislarse del cristalino y se apoya esta teoría por ser agregados extensos cuando se opacifica el cristalino.

La más abundante (ligeramente menos de 55% por el peso) de las proteínas solubles en agua en el cristalino son las cristalinas beta. Son las más heterogéneas y cristalina beta bovinas pueden ser separados por cromatografía en gel en dos fracciones mayores que tienen peso molecular de 4.9×10^4

Daltons y 1.2×10^5 Daltons, denominada como Beta L (bajo) y Beta H (alto), respectivamente. La cristalina Beta se separa en tres fragmentos de pesos moleculares diferentes, todos parecen ser compuestos de subunidades principalmente idénticas. La cristalina Beta humana no tiene fragmentos Alfa helicoidales, estructurándose a diferencia de la alfa como una pila de hojas. La inmunofluorescencia ha demostrado que las cristalinas betas aparecen aproximadamente al mismo tiempo que las fibras corticales se empiezan a formar.

Una cadena que ha sido marcada Beta BP, está presente en ambos: La beta H y L del cristalino bovino y representa al principal componente Beta. Su estructura primaria se ha determinado y demuestra una homología en la secuencia con las secuencias terminales N y C. Hay también homología considerable en la secuencia entre esta cadena y la fracción II de la cristalina alfa. Estudios inmunoquímicos han demostrado que la estructura básica de la cristalina Beta se ha conservado por millones de años durante la evolución de los vertebrados.

La cristalina gamma es la más pequeña de las cristalinas, tiene un peso molecular en el rango de 20.000 Daltons. La ausencia de una estructura alfa – hélice es un rasgo que comparte con otras cristalinas beta y gamma, una cantidad importante de estructura de la Beta (aproximadamente 22%). Las gammas cristalinas existen como monómeros en lugar de como agregados. Al contrario del alfa y la beta cristalinas se han hallado varias diferencias con la gamma. Su naturaleza y concentración varían de acuerdo a la especie estudiada, la edad del animal, el método del extracto, y el sitio del cristalino. Por

lo menos algunas gammas cristalinas no están en el epitelio del cristalino.

Se ha demostrado por técnicas inmunoquímicas y de inmunofluorescencia y se ha sugerido que la producción de gamma cristalina está, de alguna manera, relacionada con la diferenciación de las células epiteliales en el cristalino. Sin embargo, otros han encontrado encontrada gamma cristalina en epitelio ya desarrollado. Quizás la cosa mejor que puede decirse en la actualidad es que estas proteínas son una mezcla heterogénea que sólo tienen en común el hecho de ser solubles en agua, mientras tienen un peso molecular relativamente bajo y están presentes como monómeros. Las gamma cristalinas constituyen aproximadamente 1,5% de las proteínas de la lente del mamífero adulto, pero constituye tanto como 60% de la proteína soluble en otros animales.

El papel preciso de las cristalinas es desconocido, aunque de su concentración alta está claro que contribuyen a la citoarquitectura. Esos fragmentos también designados “cristalinas” contienen macro moléculas solubles con actividad enzimática. Por ejemplo, la actividad fosfoglucomutasa se ha encontrado estar asociada con la cristalina Beta L, mientras la aldolasa está asociada con el alfa cristalina. Las actividades de la dehidrogenasa láctica y málica son detectables en ambas cristalinas.

Las cristalinas pueden sufrir modificaciones post-transicionales en la terminal C: desamidación, oxidación y racemización del ácido aspártico. No se conoce todavía cuál de estos procesos son modificaciones normales y cuales pueden

estar asociados con la opacificación del cristalino. La mayoría de los autores han concluido que las cristalinas son proteínas no integrales de la membrana, aunque algunas están firmemente unidas y son difíciles de solubilizar. Esta unión aumenta con la edad y las cristalinas se hacen más difíciles para separarse de los componentes insolubles de la membrana.

Proteínas Insolubles en agua

La fracción insoluble en agua de las proteínas del cristalino no recibió mucha atención desde el tiempo de su descubrimiento por Moerner en 1894 hasta que Dische determinó que la fracción insoluble podría separarse más allá de dos fragmentos: uno soluble y uno insoluble en 8 M de urea. La fracción insoluble de la urea contiene membranas plasmáticas con varias proteínas asociadas. Una de estas hace casi el 50% de las proteínas de la membrana y se ha venido a saber que hay un polipeptido intrínseco principal (MIP). Esta proteína, con un peso molecular de 5000 Daltons, es la fracción de una proteína de 22000 Daltons y las proporciones relativas de las dos proteínas son casi igual a los 20 a 30 años de edad. La proteína de 22000 Daltons predomina en el núcleo. El MIP aparece primero en el cristalino cuando las fibras empiezan a emigrar y puede descubrirse en las membranas a lo largo de la masa del cristalino. Este sin embargo, no se encuentra en absoluto en la célula epitelial y parece estar asociada con la diferenciación de la célula epitelial. El MIP se concentra en las uniones, mientras sigue siendo la proteína predominante de las uniones de las proteínas de la membrana. Es ciertamente una parte inherente de la membrana, y se ha ubicado por inmunofluorescencia.

Farnsworth y colaboradores, han encontrado que la matriz del cristalino consiste de dos componentes filamentosos distintos, el más grande es tubular y determina las áreas de la membrana y el centriolo denso. Los filamentos de diámetro menores forman una red que probablemente sirve para mantener la forma celular e interconectarlos. Estudios recientes indicaron que los microtubulos tienen un papel en el alargamiento de la fibra celular; sin embargo, estudios en cristalino de células epiteliales de polluelo demostraron que ese alargamiento incluso podría ocurrir en la presencia de agentes que actúan a la función de los microtubulos.

Los filamentos delgados en el cristalino tienen un esqueleto de actina, en el que las partículas globulares están compuestas de cristalina sobre todo de cristalina alfa, o ribosomas. La actina que se ha demostrado que está en el cristalino es bastante distinta del presente en los músculos esquelético. Esta actina constituye 10% de la célula epitelial pero sólo 1% de la fibra cortical. Además, las actinas presentan una diferencia en la corteza del epitelio. Recientemente, la actina se ha encontrado en el núcleo así como en la corteza del cristalino. En la corteza, la actina está asociada con la membrana plasmática, considerando que el núcleo, se encuentra a lo largo del citoplasma.

La actina está presente como F-actina (filamentosa) que es insoluble al agua y G-actina (globular) que es soluble. El papel de la actina en el cristalino no se ha establecido, pero debe ayudar a mantener la forma celular o permitir la deformación durante la acomodación. La actina también podría jugar un papel en el alargamiento celular. Ciertamente la actina juega una función

importante en el mantenimiento del citoesqueleto del cristalino normal, porque la desorganización de filamentos de actina por la citochalasina D da lugar (in vitro) a las cataratas corticales y a la ruptura en la morfología de la lente normal.

Se ha supuesto que las proteínas del cristalino se vuelven insolubles al agua y se agrega para formar partículas muy grandes que esparcen las opacidades del cristalino ligeras. Muchos investigadores han intentado poner en correlación los aumentos en el porcentaje de proteínas insolubles al agua con los aumentos en la opacificación de la lente, pero la controversia continúa encima de esta hipótesis.

Debe notarse que en el agua disminuye el fragmento de la proteína insoluble en los pliegues con la edad aun cuando los restos del cristalino transparente. Por ejemplo, si se inyecta metion marcado radiactivamente en las ratas, sólo se encuentra un día más tarde la radioactividad en el fragmento de la proteína soluble en agua; pero en los animales siete semanas después de la inyección del isótopo, se descubren 40% de la radioactividad en el agua el fragmento insoluble. Esas proteínas que son en el futuro se incorporan en el fragmento insoluble al agua. Parece que esa conversión de proteínas solubles al agua a las proteínas insolubles es un proceso natural en la maduración de fibra del cristalino. El proceso puede, sin embargo, acelerarse y darse en exceso en algunos cristalinos con catarata.

En cataratas dónde hay una coloración café marcada en el núcleo (las cataratas brunescenses) el aumento en la cantidad de proteína insoluble se pone en correlación con el grado de opacificación. En estas cataratas nucleares como un 90% de

las proteínas nucleares son insolubles en agua. Hay cambios oxidantes asociados, incluso la proteína a la proteína y la proteína a glutatión disulfuro formando una unión, disminuye el glutatión y aumenta el disulfuro del glutatión. La membrana también se oxida con metionina asociada y cisteína.

En el cristalino joven, debido a las proteínas insolubles en agua del cristalino puede ser solubilizado en urea. Con la edad, y más pronunciadamente con el oscurecimiento, o sea la formación de la catarata nuclear, las proteínas nucleares se ponen más insolubles en urea. Además de los aumentos en las uniones del disulfuro mencionados, estas proteínas nucleares son muy cruzadas y se unen por uniones sin disulfuro. Este fragmento de la proteína insoluble contiene un pigmento amarillo para broncear la proteína que se encuentra en alta concentración en las cataratas nucleares. Hay un aumento en la fluorescencia del cristalino, no hay producción de triptofano que está asociado con los enlaces cruzados sin disulfuro que aumentan el oscurecimiento en las cataratas nucleares.

La radiación UV (320 nm – 400 nm) ha sido asociada con la formación de catarata nuclear, y el triptofano se ha sugerido que es un absorbente mayor. No se destruye por la radiación, sino que pasa la energía rápidamente a otros componentes celulares incluso al agua, con la generación de H₂O₂ o radicales superoxido. Éstos se suponen que son moléculas altamente reactivas y a su vez puedan reaccionar con proteínas del cristalino que producen moléculas de alto peso molecular, las cuales están presentes en la catarata nuclear.

Epidemiológicamente se estudia el apoyo la hipótesis del oscurecimiento en la catarata nuclear humana y se relaciona con la exposición al sol. Cristalinos humanos irradiados in vitro con UV se vuelven de un color castaño amarillo, y la reacción ocurre realmente en los cristalinos más viejos. En los roedores, la exposición de UV induce opacidades en el cristalino corticales que se parecen las cataratas de la Radiografía, pero permanece especulativo si las lentes humanas desarrollan las cataratas corticales semejantemente en respuesta a la exposición de UV.

Funciones de transporte en el cristalino

Un entorno osmótico iónico interior muy específico parece ser extremadamente importante en el metabolismo del cristalino normal. Por ejemplo, la síntesis de proteína del cristalino está controlada por la proporción de los iones Na y K. El mantenimiento de este equilibrio iónico depende en la comunicación entre las células epiteliales y las fibras. Por medio de requerimientos de energía (activo) los procesos de transporte, el sodio interior se mantiene a aproximadamente 20 mM y el potasio sobre 120 mM, considerando que sus concentraciones respectivas en el humor son 150 mM y 5 mM. Debido a que este equilibrio se rompe rápidamente por la ouabaína específica inhibidora de ATPasas, una porción significativa de la pendiente debe mantenerse por Na / K ATPasas dependientes que se encuentran en más alta concentración en el epitelio. Los mecanismos de transporte activos se pierden si la cápsula y el epitelio adjunto se separan del cristalino, pero no si la cápsula sólo está enzimáticamente separada por clagenasa. Estos resultados apoyan la hipótesis que el sitio primario para el

transporte activo en el cristalino está en el epitelio.

Kinsey y Reddy desarrollaron una hipótesis que el cristalino actúa como “una bomba” en el sistema. Según esta teoría, el potasio y otras moléculas como los aminoácidos, se postula, que son transportados activamente en el cristalino anterior vía el epitelio y entonces se difunden fuera dependiendo de la concentración a través de la parte posterior del cristalino donde no hay ningún mecanismo de transporte activo. Recíprocamente, se postula que el sodio puede influir a través de la parte posterior del cristalino con la concentración y entonces activamente intercambia el potasio para el epitelio (Fig. 4). Para apoyar este postulado se encontraron ambos iones en la parte posterior, con potasio que está en su mayoría concentrado en el cristalino anterior y sodio que se concentra en el cristalino posterior. Las manipulaciones, como refrigeración que vuelven inactiva las bombas dependientes de enzimas también estas pendientes.

La bomba lleva a la conclusión que el cristalino entero se comporta como una sola célula. Hay evidencia para apoyar tal conclusión, pero un cuerpo sustancial de evidencia también apoya la disputa que el cristalino actúa como una colección de células dentro de una célula gigante. Por ejemplo, se ha encontrado que el sodio se difunde a través del cristalino dentro del espacio extracelular entre las fibras, considerando que el potasio se difunde dentro de las fibras. Esto sugiere que las membranas de fibra individuales puedan excluir el sodio y pueden retener el potasio. Es decir, las bombas no pueden residir estrictamente en el epitelio.

Los resultados de los estudios de Bonting en ATPasa realmente apoyan esto, porque los recalculaciones de Kinoshita de los datos de Bonting mostraron que, aunque la bomba Na/K y la enzima de ATP están en su mayoría concentradas en el epitelio, había actividad de la enzima suficiente en la corteza para apoyar el transporte activo allí. Un reciente informe no sólo ha hecho pensar hay ATPasas en el epitelio y en la corteza, pero también que los dos ATPasas son entre sí bastante diferentes. Las dos ATPasas fueron inhibidas por concentraciones muy diferentes de ouabaína, y los estudios de dosis-respuesta demostraron que la bomba Na/K + ATPasa es dependiente de la corteza, pero no del epitelio, y así, se hace una contribución electro génica al potencial del cristalino. Estos autores concluyeron que, aunque la concentración de ATPasa en la corteza era baja, su contribución al cristalino, era significativa porque la corteza constituye el volumen de la lente. Más allá, la ATPasa cortical se encontró que juega un papel sustancial manteniendo el sodio del cristalino y los niveles de potasio.

Técnicas Histoquímicas muestran la actividad de ATPasa en las membranas plasmáticas de las fronteras apicolaterales del epitelio y en las membranas plasmáticas de las fibras superficiales. Todo lo anterior demuestra que hay de actividades de cationes dependientes de ATPasas. Recientemente, la actividad de ATPasa activada se ha encontrado que existe en el epitelio de la lente bovina, mientras se crea la posibilidad que aniones y cationes sean transportados activamente por el cristalino.

Se transportan muchas sustancias usando mecanismos que requieren energía para llevar las sales al cristalino. Probablemente la mayoría de estos mecanismos estudiados de transporte son los aminoácidos y se han identificado los sistemas de transportes en el cristalino como neutros, ácidos y básicos. Estos sistemas requieren la presencia de Ca^{2+} en el ambiente externo, y también el transporte del aminoácido es dependiente de transporte activo primario del catión de metal alcalino, sobre todo Na y K. Una porción sustancial de la energía producida por la glicólisis se usa por el cristalino en éstos sistemas de transporte. Excepto en el caso de triptofano, las deficiencias dietéticas de los aminoácidos no se ha demostrado que induzcan opacidades del cristalino. Es bien sabido que la alta actividad de estos mecanismos de transporte mantiene las concentraciones internas de aminoácidos normales en el cristalino, incluso en la presencia de deficiencia sistémica general.

El calcio es esencial para el funcionamiento mecanismos de transporte activos de aminoácidos, cuando el transporte de aminoácidos es rápidamente deprimido a 50 u 80%, el cristalino pierde potasio y gana sodio. De hecho, la permeabilidad a todos los solutos es mejorada por la disminución de calcio, pero estos aumentos son todo identificable a los cambios en la permeabilidad al sodio. Así, el calcio es importante para mantener la permeabilidad de la membrana normal, y su ausencia o la elevación producen el daño estructural severo. Se ha demostrado que aumentos en el calcio ocurren en la mayoría de los tipos de cataratas, pero generalmente se considera que el aumento de calcio aumenta la incidencia de cataratas.

Se ha demostrado que el calcio inhibe la bomba sodio-potasio dependiente de ATPasa in vitro en el cristalino. Hay también evidencia que una energía de la bomba de calcio separada del cristalino no involucra un intercambio de sodio y que existe a lo largo de las fibras y el epitelio. La cantidad de calcio interior en el cristalino normal es la más baja que en cualquier órgano (1.4 mg/kg).

El metabolismo de los carbohidratos

El metabolismo de los carbohidratos del cristalino se ha vuelto un área muy activa de investigación debido a la evidencia aplastante de estudios animales en que las alteraciones en la utilización de los carbohidratos pueden llevar a la opacificación del cristalino. Esto levanta esperanzas para desarrollar fármacos que puedan controlar las vías del metabolismo de azúcar y así prevenir las cataratas asociadas con la diabetes y galactosemia en los humanos.

En contraste con varios sistemas conocidos para el transporte de aminoácidos, el acceso de ganancia de azúcares al interior del cristalino, se hace sólo vía de un sistema portador que no requiere gasto de energía. En consecuencia, el sistema no transporta los azúcares contra un gradiente de concentración. Sin embargo, debido a que el azúcar se metaboliza, el mecanismo portador (conocido como difusión facilitada) continuamente trae el azúcar adicional en el cristalino para que, en vigencia, el gradiente de concentración se dirija hacia el centro. No obstante, este flujo interior no se controla completamente por la concentración de azúcar externa desde que, dentro de los límites, el mecanismo del portador no trae el azúcar en exceso

en el cristalino si el azúcar externo se aumenta. Pero como todavía este mecanismo es desconocido, la concentración de azúcar del interior del cristalino se guarda a un constante de 10 mg/100 g, independiente de la concentración externa hasta los últimos alcances un nivel de aproximadamente 175 mg/ml a que punto abajo que el mando rompe.

La mayoría de la glucosa que se transporta al cristalino es fosforilada formando glucosa-6-fosfato por la enzima hexokinasa. Esta reacción es limitada en el cristalino, siendo menor a 70 a 1000 veces de las otras enzimas que se involucran en la glicólisis del cristalino. La hexokinasa está significativamente reducida con la edad en el cristalino humano. También se vuelve inactivo irreversiblemente en hipoglucemia neonatal en la donde las cataratas lamelares se desarrollan con alta frecuencia.

Una vez formado, la glucosa-6-fosfato entra a dos vías metabólicas. La vía más activa es la glicolisis anaerobia que proporciona la mayoría de las uniones de fosfato de alto-energía que se requieren para el metabolismo del cristalino. La fosforilación del sustrato requiere convertir ADP a ATP y ocurre por la vía en dos pasos a lactato. El paso limitante en la propia vía glicolítica está dado por la enzima fosfofructoquinasa que se regula por retroalimentación de los productos metabólicos de vía de la glicólisis. Esta vía es mucho menos eficaz que la glicólisis aeróbica, debido que se producen sólo dos moléculas de ATP netas por cada molécula de glucosa utilizada, considerando que la glicólisis aeróbica produce 36 moléculas adicionales de ATP de cada molécula de glucosa metabolizada por el ciclo de los TCA

(ácidos tricarboxílicos, el metabolismo oxidante). Debido a la tensión baja de oxígeno en el cristalino, sólo aproximadamente 3% del paso de glucosa en el cristalino se hace a través del ciclo de TCA para producir ATP. Sin embargo, incluso este nivel bajo de metabolismo aeróbico produce todavía aproximadamente 25% del ATP del cristalino.

Que el cristalino no es dependiente del oxígeno se evidencia por su habilidad de sostener el metabolismo normal en un ambiente de nitrógeno. Con tal de que con amplia glucosa, el cristalino anóxico in vitro permanece completamente transparente, tiene niveles normales de ATP, y mantiene su ion y actividades de bomba de aminoácidos. Por otro lado, si la glucosa no se proporciona (incluso en la presencia de oxígeno), la lente no puede mantener estas funciones y puede ponerse opaco después de varias horas. Si la glucosa y el oxígeno están ausentes, el cristalino se opacifica. Puede notarse que las diferencias en las actividades relativas anaeróbicas contra el metabolismo aeróbico de glucosa han sido nombradas en especies diferentes de edades diferentes.

Una vía menos activa para la utilización de G-6-P en el cristalino es la vía pentosa fosfato, o como normalmente se llama, vía hexosa fosfato (HMP). Aproximadamente en el cristalino de la rata, 5% de glucosa del cristalino es metabolizada por esta ruta, aunque la vía se estimula en la presencia de niveles elevados de glucosa. La actividad de la desviación de HMP es superior en el cristalino más que en la mayoría de los tejidos, pero su papel está lejos de ser establecido. Puede, como que como en otros tejidos, mantenga la biosíntesis de NADPH

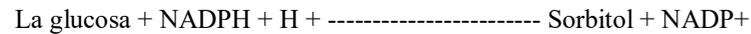
del ácido graso y la ribosa necesitadas en la biosíntesis de nucleótidos. También da el NADPH necesario para la glutation-reductasa y las actividades de la aldosa reductasa en el cristalino. Los productos de los carbohidratos de la vía HMP entran a la vía glicolítica y se metabolizan a lactato.

La enzima aldosa reductasa es la enzima clave para otra vía del metabolismo de azúcar del cristalino, la vía del sorbitol. Esta enzima se ha encontrado que juega un papel pivote en el desarrollo de cataratas de azúcar en animales experimentales que o son diabético o se alimentan de cantidades altas de galactosa. Porque el K_m para esta enzima es aproximadamente 700 veces el de hexokinasa, a menudo menos de 5% convierte normalmente la glucosa a sorbitol.

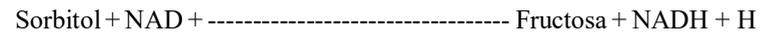
Como vemos, la acción de la hexokinasa está limitada por la glucosa fosforilada en el cristalino y es inhibida por un mecanismo de retroalimentación de los productos de la glicólisis. Por consiguiente, cuando aumenta la glucosa en el cristalino, la vía del sorbitol es relativamente activada más que la glicólisis e el sorbitol se acumula. El Sorbitol se metaboliza a fructosa por la enzima polioldeshidrogenasa. Desafortunadamente, esta enzima tiene un K_m relativamente alto (1×10^{-2} M) lo que hace que los sorbitoles se acumulen antes que pueda ser metabolizado. Esto combinado con la poca permeabilidad del cristalino al sorbitol, resulta en la retención de sorbitol en el cristalino.

La "Vía del sorbitol" puede resumirse como sigue:

Aldol reductasa



Polioldeshidrogenasa



Un proporción alta de NADPH / NADH conduciría las reacciones en dirección contraria. La acumulación de NADP que ocurre como consecuencia de la activación de la vía del sorbitol puede ser la causa del estímulo de la desviación de HMP que se observa en la presencia elevada de glucosa en el cristalino. Junto con el sorbitol, la fructosa también se constituye en alta glucosa en cristalinicos incubados. Ambos azúcares aumentan la presión osmótica dentro del cristalino, atrayendo el agua. Al principio la energía de las bombas dependientes del cristalino puede compensarlo, pero finalmente se agobian. Como resultado, hay una ruptura de la arquitectura normal de las fibras y viene la opacificación del cristalino.

La galactosa también es un sustrato para la aldosa reductasa, produciendo alcohol galactitol (dulcitol). El galactitol, sin embargo, no es un sustrato para la poliol deshidrogenasa y así se aumenta rápidamente, mientras produce los mismos efectos osmóticos que el sorbitol, y las mismas consecuencias. La producción del exceso de galactitol ocurre en las pacientes con los errores innatos de metabolismo de galactosa: deficiencia de galactosa-1-fosfato uridil transferasa (galactosemia) y deficiencia del galactokinasa. En ambos estos desórdenes,

no hay capacidad para utilizar la glucosa apropiadamente, con una acumulación de galactitol y otros metabolitos de la galactosa. Las cataratas de galactosa también pueden ser inducidas experimentalmente manteniendo animales con dietas sumamente ricas en galactosa.

El papel de la aldosa reductasa en la cataractogénesis se ha probado en estudios de animales con cataratas inducidas por azúcar en varias especies animales. Aquellos que tienen actividades de aldosa reductasa altas desarrollan opacidades en el cristalino, mientras que los que no tienen reductasa no lo hacen. Además, inhibidores específicos de esta actividad enzimática, aplicados sistemática o tópicamente al ojo, disminuyen la proporción del ataque y la severidad de las cataratas de “azúcar” en animales experimentales.

Aunque el papel de la vía sorbitol se ha establecido firmemente en modelos animales, su papel en la etiología de cataratas diabéticas humanas todavía está pendiente por dilucidarse. Existe controversia en si los sorbitoles y niveles de fructosa están alterados en el diabético comparado con el normal. También los niveles de aldosa reductasa son bajos y los niveles de poliol deshidrogenasa son altos en humanos, contrariamente que en los animales. Los estudios cinéticos de estas dos enzimas en los humanos demuestran que su actividad no apoya la acumulación de poliol en el cristalino del diabético adulto. En los diabéticos jóvenes, sin embargo, la aldosa reductasa se encontró ser suficientemente alta para producir un estrés osmótico que podría responder del ataque temprano de cataratas en los diabéticos.

El papel fisiológico de la vía del sorbitol por el cristalino no se ha establecido. Kuck ha sugerido que la conversión de glucosa a la fructosa vía sorbitol pueda servir como un “sistema del transhidrogenación”, lo que significa que el NADPH citoplasmático puede salvarse para producción de energía vía el metabolismo oxidativo. Ni NADPH ni NADH pueden cruzar la membrana mitocondrial; así los equivalentes reducidos deben llevarse al organelo por vía de alguna otra molécula. Primero, el NADPH generado en la desviación de HMP se convierte en NADH por las reacciones del sorbitol. NADH entonces es un cofactor en el citoplasma que está listo para la reducción de fosfato dihidroxacetona a alfa-glicerofosfato.

El glicerofosfato entra al mitocondria prontamente dónde es reoxidado a fosfato dihidroxacetona con la producción de NADH mitocondrial que puede utilizarse entonces por la cadena respiratoria para la producción de ATP. El fosfato de la dihidroxacetona se difunde atrás en el citoplasma para completar el ciclo. El resultado neto es la conversión de NADPH y NADH citoplasmático a NADH mitocondrial. Uno de los compuestos orgánicos fosfatados más abundantes en el cristalino es el alfa-glicerofosfato, haciendo pensar que juega un papel importante para la molécula.

El glutatión

La concentración de glutatión SH; es extraordinariamente alta en el cristalino y merece un poco de consideración especial. Puede alcanzar las concentraciones tan altas como de 500 mg/kg en algunas especies, como la vaca. Debido a que una pequeña cantidad de GSH está presente en el acuoso, debe

sintetizarse dentro del cristalino. De hecho, la cristalina usa 11% del ATP producido por el glicólisis anaerobio para producir GSH, mientras se sugiere un papel importante pero aún no determinado. Por lo menos se han propuesto tres hipótesis diferentes con respecto a la función del GSH en el cristalino:

Una teoría bastante popular es que el glutatión (GSH) juega un papel crítico en la oxido-reducción del cristalino. Por ejemplo, GSH convierte el ácido dihidroascorbico prontamente al ácido ascórbico en una reacción no enzimática. Los sulfhidrilos oxidados resultan en GSH y son entonces reducidos por NADPH produciendo la desviación de HMP, mientras mantiene una fuente del NADP necesaria para el metabolismo.

El GSH se ha postulado que juega un papel en el transporte de aminoácidos en el cristalino. Una enzima asociada a la membrana - glutamiltranspeptidasa se ha encontrado en la vaca y en el cristalino de conejo y se ha sugerido que esta enzima cataliza la encuadernación de aminoácidos externos con el complejo aminoácido del glutamil que se transfiere entonces por la membrana plasmática. Una segunda enzima - glutamilciclotransferasa, se pega al aminoácido fuera del ambiente celular interior. El GSH queda entonces libre para recoger otro aminoácido del ambiente externo. Se necesitan los experimentos extensos determinar si GSH juega este en el cristalino humano.

El daño oxidante y los mecanismos de protección

Se generan radicales libres, especies moleculares que contienen un número impar de electrones son prontamente generados en el curso normal de las actividades metabólicas celulares. Los agentes externos como la energía radiante también pueden producirlos. Por ejemplo, las radiaciones de 300 nm a 400 nm presentes en el ambiente humano natural genera radicales libres en el cristalino.

Los radicales libres son especies muy reactivas que pueden dañar las fibras del cristalino. Este daño se ha postulado que aumenta con la edad, mientras va llevando a la formación de la catarata. En particular, los peroxidación de los lípidos de la membrana plasmática pueden contribuir con al opacificación del cristalino. En el proceso de peroxidación lipídica una especie reactiva oxidada captura el hidrógeno del ácido graso poliinsaturado, formando un radical de ácido graso. Esta a su vez ataca el oxígeno molecular, formando un radical lipoperóxido. Este último puede propagar la cadena, mientras llevando a la formación de un peróxido lipídico que en el futuro puede reaccionar para dar un malondialdeído (MDA), un agente de puentes cruzados muy potente. MDA se ha hipotetizado para hacer reacción cruzada entre lípidos de membrana y proteínas, haciéndolas incapaces del desempeño de sus funciones normales.

Debido a que la tensión de oxígeno en el cristalino es baja, las reacciones de radicales libres necesariamente no involucran oxígeno molecular.

Una vez producido, los radicales pueden reaccionar directamente con cualquier molécula. Por ejemplo, el ADN se daña prontamente por los radicales libres. Alguno de estos daños pueden repararse, o el daño puede ponerse permanente en la sección del epitelio. Los radicales libres también podrían atacar las proteínas o lípidos de la membrana en la corteza. Ningún mecanismo de reparación se conoce, se requiere más tiempo. Las proteínas atacadas por los radicales libres pueden incurrir en un daño considerable. En las fibras del cristalino dónde la síntesis de proteínas ha cesado, el resultado se supone que es la polimerización y uniones cruzadas de lípidos y proteínas, produciendo un aumento en el material insoluble al agua.

Uno de los radicales libres más importantes prontamente generado en los tejidos biológicos es el radical superóxido (O_2^-). Este radical puede reaccionar con los peróxidos para generar el radical hidroxilo por la reacción de Haber-Weiss:

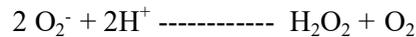


Los radicales hidróxilo también pueden ser producidos por una reacción del tipo Fenton en el cual el agua oxigenada es (no enzimáticamente) reducida a radical hidroxilo y a un ión hidróxilo:



El radical hidróxilo, OH^- es uno de los radicales más reactivos y destructivos conocido, ya que ataca virtualmente cada tipo de molécula orgánica. El cristalino tiene varias enzimas que funcionan para protegerse contras radicales libres o el daño de oxígeno. Éstos incluyen glutatión peroxidasa, catalasa y superóxido dismutasa.

La superóxido dismutasa cataliza la destrucción del O_2^- radical y produce H_2O_2



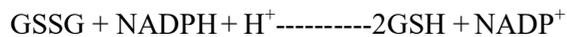
La Catalasa (o glutatión peroxidasa) puede estropear el peróxido por la reacción:



La glutatión peroxidasa cataliza la reacción:



El disulfuro glutatión (GSSG) es entonces reconvertido a glutatión (GSH) por reductasa de la glutatión que usa el nucleotido de la piridina NADPH proporcionado por la desviación de HMP cuando el agente se reduce.



Así, la glutatión indirectamente actúa como un basurero de radicales libres en el cristalino. Ambos vitamina E y ácido ascórbico están presentes en el cristalino y también protegen contra el daño oxidante y cada uno tiene la capacidad de actuar como un basurero de radical libre. El papel de daño inducido por radical libre en la opacificación del cristalino sólo ha ganado recientemente mucha atención. Es, sin embargo, una avenida importante de investigación. Los estudios de mecanismos de protección del cristalino contra tal daño deben llevar a todos los medios por proteger el cristalino humano de procesos de envejecimiento y cataractogenesis.

Cataractogénesis

A lo largo de este capítulo, un esfuerzo se ha hecho para discutir los mecanismos potenciales de formación de la catarata cuando ellos pueden predecirse de la estructura del cristalino normal y función. El lector debe tener el sentimiento a estas alturas que la causa de opacificación del cristalino aún no se conoce. Se ha esperado que hayan desarrollado un conocimiento de mecanismos múltiples que podrían estar debajo de opacificación del cristalino humano. También, deben reconocer que cualquier catarata senil ha experimentado muchos cambios potencialmente destructivos que aditivamente o sinérgicamente produjeron la catarata. La última posibilidad se ha verificado en el laboratorio dónde se ha demostrado que algunos cambios subliminales al cristalino no producen ninguna opacificación cuando ellos ocurren separadamente, pero si causa cataratas si ellos ocurren juntos. La Tabla II contiene una lista de posibles causas de cataratas en el cristalino.

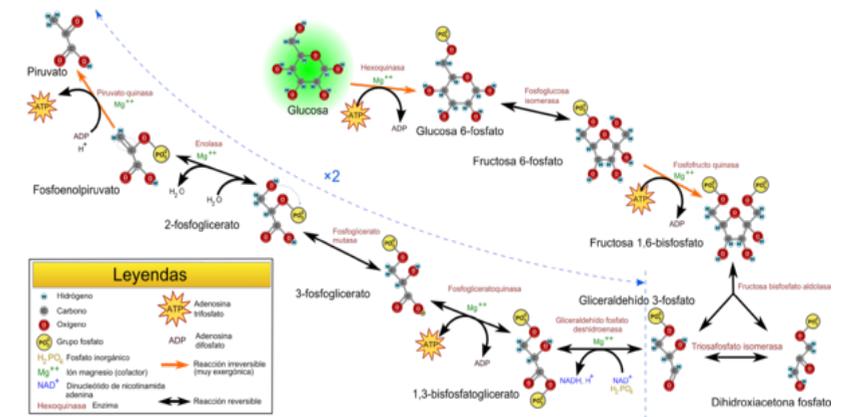


Figura 16. Vía de Embden-Meyerhof. Tomada de <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/2/2c/Glucólisis.png/600px-Glucólisis.png>

La vía de Embden-Meyerhof es una ruta alterna anaeróbica de la glucosa que se presenta en condiciones bajas de oxígeno. Es frecuente que esta ruta se lleve a cabo a nivel ocular cuando se duerme con los lentes de contacto o en infecciones oculares. Nosotros podemos pensar sobre agentes de cataractogénesis por lo que se refiere a cómo ellos afectarían la estructura y función de los componentes del cristalino adulto. Mirando simplemente la estructura del cristalino, hay tres rasgos estructurales sobresalientes: la cápsula, el epitelio, y las fibras. Pocas cataratas están estrictamente asociadas con las alteraciones en la cápsula. Desde el epitelio y la corteza secreta la cápsula, es evidente que, con la excepción de trauma y cambios post-translacionales de la proteína, las anomalías en la cápsula deben levantarse de las células subyacentes. Esto deja sólo dos sitios mayores de acción cataractogénica en el cristalino.

El primero de éstos es el epitelio. Estas células, son el sitio de mayor regulación de osmolaridad interior. Tienen una concentración superior de actividad de ATPasa que las fibras. Así, cualquier agente que interfiere en la generación de energía o con la actividad de las bombas puede llevar a la pérdida de transparencia del cristalino. Esas enzimas que pueden encontrarse en el cristalino se encuentran generalmente en el epitelio. La actividad de muchas de éstas se ha demostrado que disminuye con la edad lo que puede ser la evidencia post-translacional de la modificación de la proteína.

Es posible que con las modificaciones en la actividad metabólica del epitelio, de las alteraciones en el maquinaje genético de las células epiteliales sea razonable asumir que el

cristalino, como otras células somáticas, estaría sujeto a agentes como los químicos o cerca de radiación de UV que puede causar las mutaciones en estas células. La descendencia tendría una capacidad reducida de funcionar como el cristalino normal y entonces no podría contribuir adecuadamente a las necesidades metabólicas.

Además, las células epiteliales deformadas no podrían tener los mandos genéticos necesarios para la diferenciación apropiada en las células del cristalino. Los cristalinos animales con UV y radiografía indujeron cataratas que muestran las evidencias histológicas de tal fracaso de diferenciación. Las células epiteliales deformadas pueden intentar diferenciarse pero posiblemente puedan contener información que les causaría producir proteínas anómalas. Estas proteínas anómalas podrían romper la citoarquitectura normal de las fibras corticales, mientras pasan la luz.

Los efectos directos de las proteínas en el cristalino existentes también pueden romper su arquitectura. Eso es, las modificaciones pueden ser post-traslacionales. Nosotros hemos aprendido que esas proteínas del cristalino son alteradas con la edad, mientras se demuestra esto con la degradación de la terminal C, puentes cruzados, desamidación, racemización, oxidación e insolubilización. Si la citoarquitectura se rompiera suficientemente por éstas y otras modificaciones de las proteínas estructurales, las fibras anómalas resultantes podrían actuar para esparcir los puntos para la luz.

Un último sitio de posible acción de la cataractogenia es la membrana plasmática de la fibra del cristalino. Estas membranas ordinariamente forman series muy ordenadas. Cualquier agente, como glucosa excesiva o los agentes oxidantes podrían romper la morfología normal o la actividad metabólica de estas membranas, rompería la arquitectura submicroscopica del cristalino que responde a su transparencia.

Resumen y conclusiones

El cristalino es una estructura de gran actividad metabólica, compuesta de glucógeno, donde se realizan procesos de óxido reducción que son mediados por muchas enzimas y la disposición de las fibras de colágeno permiten que sea una estructura transparente para permitir que los rayos de luz atraviesen el ojo hasta la retina. Sin embargo, por la gran actividad de óxido reducción, se produce cataractogénesis y opacificación. En este capítulo se explicaron los mecanismos de opacificación.

Actividades

1. Investiga sobre los tipos de catarata que existen por opacificación del cristalino
2. Realiza un resumen con las proteínas y enzimas del cristalino y su función.
3. Explica la relación entre la opacificación del cristalino y el metabolismo de los carbohidratos



CAPÍTULO VI

VÍTREO

El estado normal del vítreo

El cuerpo vítreo es un tejido conectivo especializado con dos funciones básicas:

- 1) Servir como medio transparente cuando el mayor volumen del globo ocular.
- 2) Absorber y distribuir las fuerzas aplicadas alrededor del tejido ocular. La estructura básica del vítreo es un gel compuesta por una red de colágeno con moléculas de ácido hialurónico hidratado. El ácido hialurónico contribuye con la viscosidad del humor vítreo y se cree que tiene influencia estabilizadora en la red.

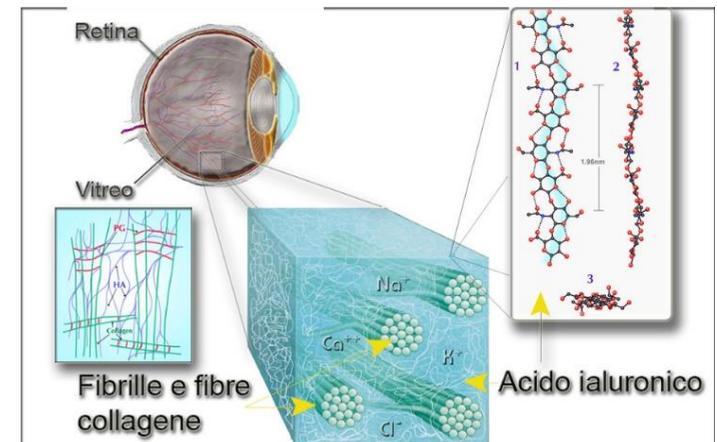


Figura 17. Fibras de colágeno y ácido hialurónico en el vítreo. Tomada de http://www.carlobenedetti.it/wp-content/uploads/2012/10/vitreo_natomia.jpg

Células del vítreo

Hay un número pequeño de células (hialocitos) que se presentan en gran parte del vítreo periférico. Ellas son de origen mesodérmico y proporcionan un centro metabólico en el vítreo. Estudios citológicos e histológicos indican las posibles características similares entre fibroblastos y hialocitos. Estas células muestran alguna actividad mitótica en el vítreo, su período de vida es corto con un promedio menor a una semana.

Colágeno

El origen del colágeno vítreo no está completamente establecido. Se ha demostrado que las células del cuerpo vítreo, secretan un colágeno precursor y muco polisacáridos, sin embargo, examinando las células gliales de la retina con el microscopio electrónico, se muestra una producción de células de colágeno la cual es similar al colágeno vítreo. Hasta ahora no se ha presentado un verdadero soporte en cuanto al origen neuroectodérmico del vítreo, anteriormente el colágeno vítreo se clasificaba como colágeno tipo II similar al colágeno del cartílago. Se ha demostrado que es más abundante en colágeno tipo I como el que se encuentra en la dermis, en el tejido cicatrizal corneal y en la esclera.

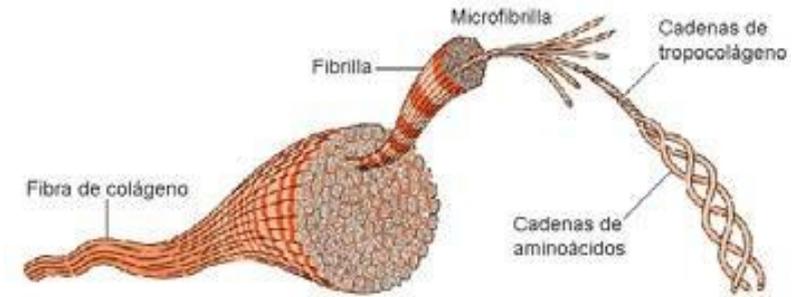


Figura 18. Fibra de colágeno. Tomada de <https://image.slidesharecdn.com/clasecolagenopatas2014bp-140612162445-phpapp02/95/enfermedades-genticas-del-msculo-y-del-colgeno-47-638.jpg?cb=1402590665>

Las fibras tipo I miden en promedio un diámetro de 665 Å. En general las fibras de colágeno miden entre 80 a 160 con una periodicidad axial de 640 Å con un radio de frecuencias deficientes en vista de los más recientes estudios en la bioquímica solubilizado con pepsina colágeno del vítreo no tiene un patrón identificado y hay que clasificarlos por los tipos I, II, III, IV colágenos este nuevo soporte es el análisis donde el colágeno del vítreo es muy específico y es el producto del nuevo ectodermo. Las fibras colágenadas del vítreo son firmes y están ancladas en la base del vítreo (en la periferia de la retina y en la pars plana del cuerpo ciliar y también del disco óptico).

Ácido hialurónico

El ácido hialurónico es un polisacárido (con una unión repetida de gluconatos y N-acetilglucosaminos con una conexión beta 1-3. Las repetidas uniones son enlaces con beta 1-4 con un compromiso lineal y una gran cadena lineal. Un polianión tiene una carga negativa cuando el grupo carboxilo del ácido glucarónico se ha disociado. Este es esférico y puede

sostener en sus extremos un largo volumen de agua, relativo a su peso. En la fórmula molecular del ácido hialurónico, la fisiología del pH, la sal que hay en el ácido hialurónico la encontramos en el vítreo como hialuronato de sodio.



Figura 19. Estructura química del ácido hialurónico. Tomada de http://globedia.com/imagenes/noticias/2014/9/28/acido-hialuronico_6_1_2153943.jpg

Tanto las concentraciones como el peso del ácido hialurónico en el vítreo son variables dependiendo de las especies. La localización en el cuerpo vítreo y el tipo de análisis, con la hidratación, las moléculas de ácido hialurónico pueden alcanzar una longitud de más de 4.000 Å y un peso molecular de más de 1 millón.

Se piensa que los hialocitos sintetizan un bajo peso molecular precursor de ácido hialurónico, el cual es polimerizado en una larga molécula en el espacio extracelular del gel del vítreo cortical. La regeneración normal del ácido hialurónico del vítreo ocurre muy despacio en todas las especies animales; el ácido hialurónico tiene grandes concentraciones en la parte cortical posterior del vítreo, cerca de la retina y baja en la porción anterior de la lente. La composición del gel vítreo es

dominada por la presencia de líquido o gel vítreo el colágeno y ácido hialurónico. Las cantidades relativas de colágeno y ácido hialurónico determinan la consistencia de líquido o gel. Cuando hay una baja concentración del colágeno las fibras que se presentan en los búhos y en los monos es de (25 ug/ml) líquidos predominantes en el vítreo como en el hombre son las concentraciones muy grandes como (286 ug/ml) Tabla II la rigidez del gel es grande en las regiones de alta concentraciones de colágeno.

En consecuencia, las fibras de colágeno son una respuesta de toda el globo ocular de una red del gel, entonces el ácido hialurónico interactúa con estas uniones las fibras de colágeno sufren una resistencia de fuerzas tensiles que dan plasticidad al vítreo mientras que el ácido hialurónico resiste a la compresión y a las propiedades visco elásticas.

Otros componentes del vítreo

Existen también proteínas solubles en solución que son elementos insolubles presentes en el gel vítreo y también se han hallado por centrifugación y filtración, la concentración de estas proteínas solubles en el vítreo bovino es más o menos de 0.4 a 0.8 microgramos por mililitro. Albúminas y globulina están presentes en el gel vítreo. La albúmina vítrea es también albúmina del suero, una movilidad electroforética del vítreo es una proteína similar a la gama globulina. La cantidad de proteína sérica en el gel vítreo depende de la integridad de la vascularuta retinal y de los grados de inflamación.

Agentes que reducen los agentes oxidantes como el ácido ascórbico es directamente responsable de una alta absorción de rayos ultravioleta en el gel vítreo. Balazs demostró que el vítreo de las vacas tiene una banda de absorción con un máximo de 265 Å, entre pH 5 a pH 10, la cual está ampliamente distribuido para el ácido ascórbico. El papel del ascorbato en la licuefacción del vítreo no está claro, pero ayuda también a los sistemas antioxidantes para una fotosensibilización como ocurre con el cobre y el oxígeno cuando se despolimeriza el ácido hialurónico. Eso explica porque los bajos pesos moleculares en promedio tienen una alta polidispersidad del ácido hialurónico con el vítreo. de 0.40 a 0.46 milimoles de ácido ascórbico por litro en el vítreo.

El contenido de azúcar en el gel vítreo principalmente glucosa, es de 55% en el humor acuoso y en el plasma. Los azúcares entran en el vítreo por dos rutas: primero por difusión a través del sistema circulatorio y la retina y también por el cuerpo ciliar. La baja concentración de azúcar en el gel vítreo es un resultado de su utilización por los tejidos de la retina y del cristalino.

Electrolitos

No hay una claridad total en cuanto a electrolitos y otras sustancias que se mueven hacia la retina y los vasos coroideos dentro del humor vítreo. La barrera del humor vítreo también permite unos intercambios selectivos entre la sangre y el vítreo que son gobernados por leyes de difusión. Esta barrera probablemente actúa como una membrana lipídica que permite el paso de sustancias lipídicas e intercambio de moléculas pero

prohíbe cualquier paso de moléculas cargadas. La concentración de electrolitos y de otras sustancias en el humor acuoso y el plasma del conejo lo vemos en la tabla número III.

Cambios bioquímicos del vítreo con edad y enfermedad

Sinéresis

Con la edad las fibras de colágeno en el vítreo hacen coalescencia y forman bolsillos de fluidos dentro del vítreo. Entonces se reduce también la capacidad de esa fibra para interactuar con ácido hialurónico como un gel. Una considerable variación de ácido hialurónico con una concentración diferente también ayuda a describir como se encuentra esta correlación con la sinéresis y sus grados. A excepción de las concentraciones de colágeno las cuales se pueden encontrar en bajas cantidades en un bolsillo líquido no hay una significativa diferencia entre el gel y los compartimientos líquidos.

Miopía

Cuando la longitud axial del globo ocular excede de los 26 mm, ambos el colágeno y el ácido hialurónico tienen una concentración menor del 50% que un ojo emélope. Esto sugiere que hay una correlación entre la composición macromolecular y el estado físico del vítreo.

Tabla 2

Concentración de varias sustancias en los fluidos intraoculares del ojo de un conejo

	Sodio	Potasio	Cloro	Total CO ₂	Fosfato	Ascor bato	Lactosa	Glucosa
Vítreo	134	9.5	107.4	26.0	0.40	0.40-0.46	12.0	3.0
Acuoso Posterior	136	—	96.5	37.5	0.58	1.38	9.0-9.9	5.6
Acuoso Anterior	138	5.0	101.0	30.2	0.89	1.11	9.3	5.4
Plasma	1.43	5.6	97.0-108.8	20.6	2.04	10.3	10.3	5.7

Todas las evaluaciones son expresadas en milimoles por litro de agua para Reddy DV, y Kinsey VE: composición del humor vítreo en relación con el plasma de humores acuosos.

Afaquia

La catarata intra capsular causa una significativa disminución del ácido hialurónico en un ojo que no está operado. Osterlin examina las concentraciones de ácido hialurónico en ojos afakos. En especies que se han recolectado hay una extracción de catarata intra capsular en un ojo operado y en uno no operado. Se encontró una baja concentración de ácido hialurónico en los ojos afakos. Se ha encontrado también una correlación de duración de afakia y concentración de ácido hialurónico en ojos operados pero no existe un examen que pueda verse después de

dos años de cirugía.

Se compara entonces el contenido del ácido hialurónico contenido en el vítreo después de una cirugía intra capsular con una cirugía extra capsular, Osterlin desarrolló una serie de experimentos en los cuales trabajó con micos y también con extracción de lente intra y extra capsular. Después de la extracción extra capsular el ácido hialurónico cambia mientras que después de una cirugía intra capsular el ácido hialurónico baja marcadamente lo mismo que pasa en el humano. En la cápsula posterior pueden estar ambos efectos protectivos contra los rayos despolimerizantes de la luz intra violeta en una barrera física de difusión del ácido hialurónico en el vítreo y las regiones del vítreo.

Diabetes

El colágeno del contenido del vítreo diabético esta reportado ser menor en el humor vítreo normal. La hexosamina de los diabéticos tiene unas concentraciones mucho mayor en ojos no diabéticos. Existe una apariencia también importante en la vía de alguna diabetes muy severa en presencia o ausencia de retinopatía diabética.

Trauma

Inflamación y hemorragia en el área de la hemorragia, el vítreo se convierte en líquido. El catabolismo producido por la red de células, se hemosideran y hierran a causa de la despolimeración del ácido hialurónico. La sangre permanece en el líquido vitreal, allí no se forma coagulación y la sangre es absorbida lentamente. Si la sangre penetra en la corteza del

vítreo, las plaquetas estarán en contacto con el colágeno del vítreo, agregando que se inicia una formación de coagulación.

La coagulación se torna simulada en las reacciones inflamatorias. Si el vítreo es en gran parte fluido es un ojo afaco miópico o senil, entonces el coagulo se forma y afloja arrojándolo y trasladándolo rápidamente de una manera increíble. La hemorragia interna formada en el gel del vítreo es menor y se dispersa de una forma libre y los coágulos que se forman son más compactos. Posteriormente se inflaman y sus reacciones son variables no se sabe sus razones, la inflamación es benéfica en el sentido de que se incrementa en una porción de hemólisis de los coágulos rojos de las células o lisis de la misma fibra de los coágulos.

Los efectos inflamatorios son benéficos porque son los responsables de la hemorragia del vítreo y las cicatrices del tejido fibroelástico son también simulados 2 tipos de colágeno son establecidos en estos tejidos fibroelásticos. Algunas áreas contienen finas fibras como bandas en un promedio de diámetro de 140 Å, las cuales son similares a las fibras normales del vítreo pero en su exceso de concentración. Una grande proporción consiste en un espesor y gruazas bandas de fibras quienes tiene unafrecuencia o un periodo de 640 Å y un promedio de diámetro de 665 Å.

Profundamente los cambios ocurridos después de una hemorragia vitreal en los ojos de un conejo. La sangre intravitreal resulta con una concentración elevada de proteínas en el vítreo según sea la prolongación del periodo. Las concentraciones de ácido hialurónico las cuales son bajas en el vítreo normal de un

conejo (10 a 15 ug/ml) las cuales desaparecen al llegar al cero. La hemorragia del vítreo dura claramente de 6 semanas a 3 meses, el incremento de las concentraciones de ácido hialurónico sube 5 veces más de lo normal en los ojos, lo cual significa una cicatriz en el tejido fibroelástico que está presente.

Si las cicatrices del tejido se contraen a causa de una localización de una indiferencia total de la retina, las concentraciones de proteína del vítreo suben a un nivel más alto. Si la claridad del vítreo y la indiferencia de la retina no están presentes, las concentraciones de la proteína pueden decrecer y bajar los niveles presentes en los ojos normales. Es esta la reformación del ácido hialurónico con una proliferación en las cicatrices del tejido y una restauración del ácido hialurónico del vítreo nativo.

Chalcosis

La estructura del vítreo es reversible y puede dañarse de tres a cinco días por un cuerpo extraño o contagio con el cobre, la importancia del cobre insertado en el interior del vítreo de un conejo resulta un rápido incremento en el cobre contenido en los ojos y se produce un incremento a os 5 días. El cobre causa un daño en el vítreo por acción de un catalizador y un agente oxidante que despolimeriza el ácido hialurónico por el ácido ascórbico.

Siderosis

La presencia de hierro dentro del vítreo también causa liquefacción de los iones ferrosos, se reduce la viscosidad de la

solución del ácido hialurónico, pero no forma un precipitante. Los iones férricos son un poco bajos en la viscosidad en la solución del ácido hialurónico, pero causa una solución de agua café formada por hierro de ácido hialurónico que es un ácido precipitante. La presencia de ácido ascórbico de cualquier manera causa iones férricos y reduce la viscosidad del ácido hialurónico. El ascorbato en el vítreo individualmente juega un papel importante en la progresión de la siderosis bulbar.

Hialosis Asteroidea

El conocimiento total del calcio lipídico en el vítreo es asociado previamente con una liquefacción del vítreo, sin embargo, los recientes estudios clínicos indican que en pacientes de edades avanzadas presentan hialosis asteroidea demostrado por la incidencia de una indiferencia del vítreo posterior ante la comparación con un ojo normal. Los estudios de ultra estructura muestran que tiene los cuerpos asteroideos están compuestos por una unión firme de unas bandas multilaminares de la membrana con un periodo de 6-NM y características fosfolipídicas. Análisis con energía de los rayos x muestran que el calcio y el fósforo son elementos detectables en los cuerpos asteroideos. Los análisis estructurales de difracción electrónica muestran que el calcio hidroxipatito y otras posibles formas del calcio en cristales de fosfato están presentes.

Colagenasa bacterial

Este es el gran sueño de los oftalmólogos por la enzimización del colágeno vitreal. Previamente se han

realizado investigaciones del uso de las bacterias colágenadas en el vítreo el resultado es un severo daño en la retina por lo

cual la preparación de la enzima es probablemente contaminada con otras colagenasa- proteasas. Moorhead demuestra una alta purificación de la colagenasa bacteriana lo cual causara un daño electrofisiológico al inyectarse en el vítreo interno de un conejo por una hora y removerlo por la vitrectomía (Figuras 4 y 5) este procedimiento no da como resultado un daño en el colágeno tipo IV de la membrana limitante interna, ya que es fundamental en el colágeno de la membrana con severas características bioquímicas (Tabla I) cuando el colágeno se muestra más resistente por la acción de la colagenasa bacteriana se presenta preferencialmente en el colágeno tipo I.

Una forma similar de reacción es que el colágeno vítreo sea relativamente resistente a la acción de la colagenasa bacteriana. Sin embargo, el colágeno tipo I con cicatriz intravítrea muestra una alta susceptibilidad a la colagenasa. La colagenasa en la vitrectomía se muestra en casos severos del vítreo donde hay cicatrices en la tracción retinal.

Ácido hialurónico y cirugía oftálmica

El ácido hialurónico de acuerdo a su alta viscosidad se ha reconocido ser útil en algunas dudas típicas para procesos quirúrgicos, en la cirugía viscosa el ácido hialurónico purificado se utiliza para presiones intraoculares en la cual es esencial separar los tejidos de las superficies y no permitir que hayan adhesiones en la cirugía del

segmento anterior con lentes intraoculares también es muy útil en los procesos quirúrgicos del endotelio corneal por que mantiene una profundidad de la cámara anterior durante el proceso operatorio y ayuda para que no hayan adherencias entre el vítreo y el iris posterior.

El ácido hialurónico también es muy útil para extender y defender todo lo que es el saco ciliar y la cámara posterior de la inserción de los lentes intraocular. Después de la cirugía de glaucoma también es útil para la filtración y el mantenimiento de las fistulas y de las patencias, después de la vitrectomía es útil también para remplazar el vítreo después de un desprendimiento de retina y volverlo a su posición normal excepto para elevaciones postoperatorias inmediatas la presión intraocular también se debe completar una remoción del ácido hialurónico algunas complicaciones menores se han reportado después del uso intraocular.

Colágeno vítreo de enlace cruzado

La importancia de la contracción del colágeno vítreo en la patogénesis de desprendimiento de retina y de procesos traumáticos proliferativos se ha reconocido ampliamente investigadores previamente han revisado estos desprendimientos de retina traumáticos y las condiciones relacionadas con una proliferación retiniana masiva y también con la proliferación de vítreo y de sus fibras y se han enfocado en la identificación y control de elementos celulares contráctiles, sin embargo, Weiss y Belkin, han demostrado en conejos que la inhibición del colágeno en cuento a sus enlaces cruzados pueden causar también una penisinil amina y clínicamente ser un decrecimiento significante en la proliferación de vítreo después de un trauma perforante.

Moorhead y sus colaboradores tiene resultados, clínicos en conejos utilizando otro inhibidor del colágeno que es la beta-aminopropionitrilo (BAPN) la información también sobre la síntesis del colágeno y el colágeno cruzado se incluye en una

evaluación morfológica de los ojos tratados con BAPN ha indicado unas fibras intra vítreas con proliferación muy mínima.



Figura 20. Fibroblasto; Formación del colágeno.

Tomada de <http://2.bp.blogspot.com/-pvClq9dJ0c/VYsXSqIjhhI/AAAAAAAAAAG/Xr38Zvxi6Ck/s1600/%25C3%25ADndice.jpeg>

La microscopía electrónica del colágeno vítreo cicatrizal ha demostrado fragmentación del colágeno en pequeñas fibras y desintegración en posibles fibras de colágeno entonces estas fibras pueden rendir otras fibras que pueden formar un colágeno cicatrizal que es más sensible a la colagenaza y a los tejidos cuando se produce durante la inflamación estas membranas fibrovasculares fallando también crecen en el vítreo como un efecto secundario y una respuesta a un vítreo mucho más débiles.

Conclusiones y resumen

El humor vítreo está compuesto por fibras de colágeno y de ácido hialurónico. El cuerpo vítreo es un tejido conectivo especializado con dos funciones básicas: 1) Servir como

medio transparente cuando el mayor volumen
del globo ocular.

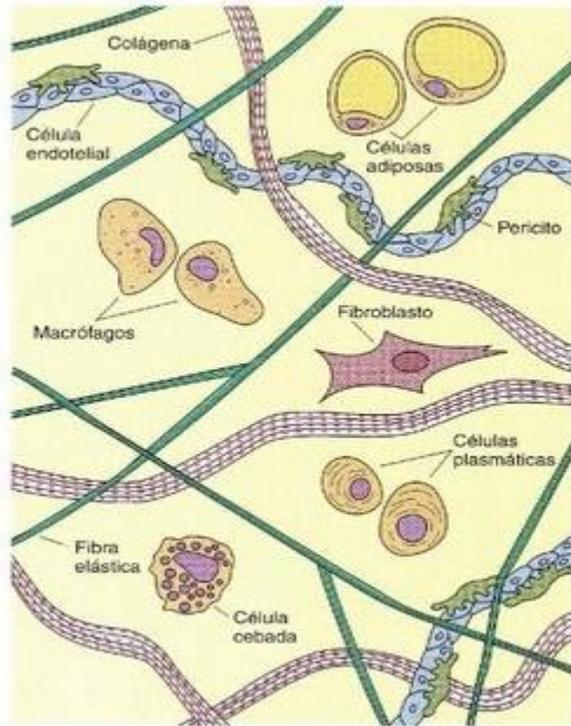


Figura 21. Células del vítreo.

2.) Absorber y distribuir las fuerzas aplicadas alrededor del tejido ocular. La estructura básica del vítreo es un gel compuesta por una red de colágeno con moléculas de ácido hialurónico hidratado.

Actividades

1. Realice un mapa conceptual con los componentes bioquímicos del humor vítreo y su función
2. ¿Qué diferencia existe entre el colágeno del humor vítreo con el colágeno de otros tejidos conectivos corporales?
3. Nombre cinco patologías o anomalías asociadas al humor vítreo
4. ¿Qué aminoácidos conforman el humor vítreo?
5. ¿Cómo se reestablece la transparencia del vítreo tras un trauma ocular donde entra sangre a esta estructura?



CAPÍTULO VII

SÍNTESIS Y VOLUMEN DEL FOTORRECEPTOR DEL SEGMENTO EXTERNO

Los bastones y las células del cono visual y así no pueden experimentar división celular en la retina madura. En otra asegura su largo periodo de integridad estructural y viabilidad ellos tienen desarrollados unos medios alternativos de rellenamiento anticuado dañados o partes defectuosas.

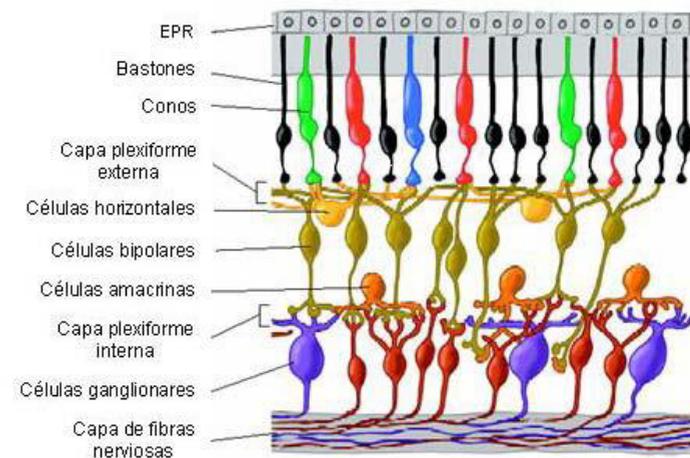


Figura 22. Estructura de la retina. Tomada de https://3.bp.blogspot.com/_X-9wLaJV-5U/TF2148ior7I/AAAAAAAAAB30/B-qJKtRqqRo/s1600/1.png

Los bastones y los conos del segmento externo son estructuras dinámicas quienes sus constituyentes moleculares son constantemente renovados. El nuevo material de la membrana es adicionado a la unión del segmento interior – exterior y las membranas viejas son desprendidas desde la extremidad apical de los dos bastones, conos y fagocitan por

el epitelio pigmentado de la retina. En este capítulo nosotros veremos mecanismos para la renovación de los bastones y de los conos del segmento membranoso exterior y discutiremos las diferencias entre estos dos tipos de células.

Renovación de los segmentos los bastones exteriores.

Desde joven he observado que una inyección seguida de un aminoácido radioactivo, una banda de radioactividad fue concentrada a la base del bastón pero no en el cono segmento externo. Esta radioactividad detectada por auto radioactividad "Emitada" con tiempos cercanos, el epitelio pigmentado mientras la radioactividad en los conos fue difusamente distribuida a través de sus segmentos externos.

En un experimento elegante combinando auto radiografía y bioquímica, Hallbok y Bacharach estudiaron la renovación de las proteínas de los bastones del segmento exterior de una rana. Siguiendo la inyección de la mezcla de h-leucina y h-fenilalamina, ellos primero observaron por auto radiografía la presencia de proteínas radioactivas en el retículo endoplasmático rugoso en el segmento interno.

En el laxo de treinta minutos las proteínas radioactivas fueron observadas sobre el aparato de Golgi una segunda adicción de alguno de las moléculas de carbohidratos de occina. En el laxo de dos horas una banda de radioactividad fue observada a la base de los bastones del segmento exterior.

A este tiempo estudios bioquímicas revelaron la presencia de radioactividad en la rodoccina de los pigmentos visuales. Después de 8 semanas siguientes; la radioactividad fue

desplazada apicalmente hasta que fue rechazada por la extremidad del segmento exterior del bastón. Algunos análisis bioquímicos demostraron que la radioactividad específica de la rodoccina permaneció constantes y tan largas con la banda de radioactividad que permanecieron en los segmentos exteriores.

Tan pronto como las extremidades contuvieron la banda fue desprendida y fagocitada por el epitelio pigmentado de la retina, esto produjo una caída precipitada en la radioactividad específica de la rodoccina del segmento externo. Estos experimentos demostraron que existen enzimas presentes en los discos "–cis-retinaldehido es adherido a la forma de la luz del ftopigmento sensitivo. La rodoccina permanece en estos discos originales a través de estos tiempos de vida en los segmentos externos. Estos interdiscos no son transferidos de las membranas integrales de proteínas en el segmento externo.

El papel maestro trabajos continuos fue estudiado en gran detalle los eventos tempranos en la biosíntesis de occina y esta inserción dentro de los segmentos externos. Usando nuevamente ranas, estas determinan que la occina fue insertada dentro del aumento del segmento exterior. A este tiempo la occina no está presente en la célula siendo una molécula saludable.

De esta forma la proteína es nuevamente sintetizada y debe ser transportada a la base del segmento exterior algunas vías del sistema membranoso. Las más probables son las vesículas derivadas del aparato de Golgi. El papel maestro, Sheneider, and Besharse estudiaron las propiedades de las vesículas que están presentes en la región de la foto receptor del segmento interno y próximo a la base del segmento externo y concluyen

que estas contienen occina y estas son la fuente de la occina que es incorporada dentro del segmento externo.

Las vesículas contienen occina y lípidos se fusionan con la membrana plasmática en la región conectora de los cilios. Como el área de la superficie de la membrana plasmática se incrementa una unión. En la base del segmento externo, la membrana de evaginación dentro del espacio intracelular. Cuando más se fusiona la vesícula el “disco abierto”.

Esta crece hasta alcanzar el tamaño de un disco maduro al mismo tiempo la membrana plasmática se fusiona y el disco se transforma en un libre flotamiento. Esta secuencia de eventos esta explicada en la Figura 2, tomada del documento por Steinber, Fisher y Anderson.

Conclusiones y resumen

Los bastones y los conos del segmento externo son estructuras dinámicas quienes sus constituyentes moleculares son constantemente renovados. El nuevo material de la membrana es adicionado a la unión del segmento interior – exterior y las membranas viejas son desprendidas desde la extremidad apical de los dos bastones, conos y fagocitan por el epitelio pigmentado de la retina. En este capítulo nosotros veremos mecanismos para la renovación de los bastones y de los conos del segmento membranoso exterior y discutiremos las diferencias entre estos dos tipos de células.

Actividades

1. Investiga aproximadamente cuantos fotorreceptores tiene el ojo humano
2. Explica en un mapa conceptual que significa el blanqueamiento de la retina.
3. ¿Qué diferencia metabólica existe entre los conos y los bastones?
4. ¿Cuál es la función del EPR?



CAPÍTULO VIII

BIOQUÍMICA DEL EPITELIO PIGMENTARIO

El epitelio del pigmento, más propiamente llamado el epitelio de pigmento de retina (RPE), sólo ha recibido recientemente el reconocimiento que merece como uno de las capas de la célula más importantes en el ojo. Interpuesto entre la vasculatura rica de los coriocapilares y las células de la foto receptores de la retina exterior, realiza varias funciones cruciales conservando la integridad del sistema visual.

Anatómicamente, el epitelio de pigmento retinal es una sola capa de células de epitelio cuboidal. El RPE tiene información basal extensa adyacente a Bruch en membrana, la lámina basal del coriocapilar, y una serie extensa de parte de microvellocidades de apical e interdigitada entre el bastón y los fotoreceptores del cono los segmentos exteriores. Las numerosas uniones del hueco existen entre las células de RPE, y, mientras sus funciones no están todavía claras, su presencia produce acoplamiento eléctrico extenso las células de RPE.

Más pretenciosamente, uniones firmes que existen entre las células de RPE constituyen uno la mitad de la barrera de la sangre-ocular, la otra mitad que queda al nivel del capilar del retinal en la retina nerviosa. Este único arreglo del anatómicamente pone el RPE en una posición controlar el intercambio de material entre el coriocapilar y la retina del sensorio, así poniendo demandas metabólicas considerables en esta capa de la célula importante. Sin la pregunta, el mantenimiento de un RPE saludables es crítico para que el retinal normal funcione,

y hay una pequeña duda que las etiologías de muchos desórdenes del retinal puedan tener su origen primario en el epitelio del pigmento. Un texto excelente y comprensivo en el RPE se ha publicado recientemente, y debe consultarse para un a fondo la revisión.

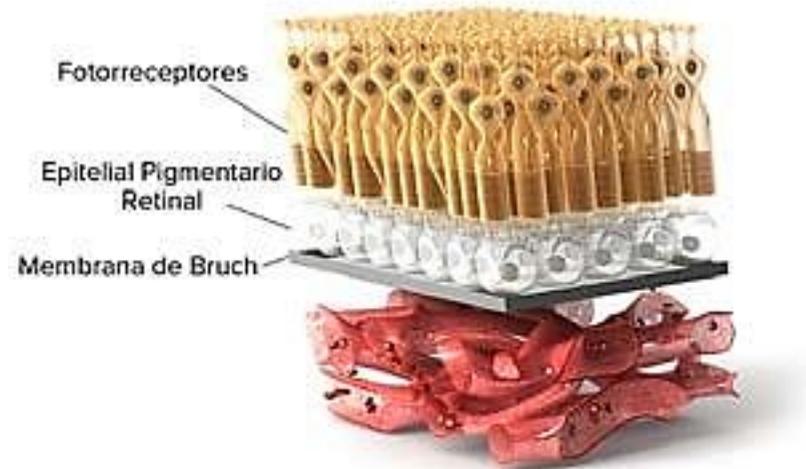


Figura 23. Epitelio pigmentario de la retina. Tomada de <https://image.slidesharecdn.com/anatomia-de-coroidesyretinaclasevesp-160814174404/95/anatomia-de-coroides-y-retina-clase-vesp-23-638.jpg?cb=1471197401>

Bioquímicamente, el epitelio del pigmento tiene un metabolismo típico de tejido del neuroepitelial. Todas las sendas metabólicas básicas están presentes, como es los organelos celulares mayores para el análisis y metabolismo del catabólico. Adicionalmente sin embargo, el RPE tiene varios únicos sistemas bioquímicos requeridos por sus numerosas funciones fisiológicas. Más allá, muchos de los componentes del RPE están en un estado constante de producción a través

del autofagocitosis y resíntesis. Así, sus propias demandas metabólicas activas, su función como un filtro biológico para la retina del sensorio, y la carga metabólica requerida por su hechura de función de fagocítico constante la bioquímica del epitelio del pigmento particularmente dinámico y complejo.

Función comandante del RPE

1. Presencia esencial para el desarrollo de fotoreceptores durante la embriogénesis.
2. Mantenimiento de la barrera del sangre-ocular.
3. Mantenimiento del ambiente del subalterno-retinal el espacio.
4. Adhesividad de la retina del sensorio subyacente.
5. Transporte selectivo de metabolismo de la retina.
6. Recepción, transporte, almacenamiento, y metabolismo de vitamina A.
7. El reconocimiento, ingestión, y fagocitosis de fotoreceptores del cobertizo las puntas del segmento exteriores.
8. Absorción de la luz perdida por gránulos de melanina.

Nombre de los alumnos:

Bioquímica metabólica del RPE

Interpuesto cuando está entre el suministro de la sangre rica del coriocapilar y la retina del sensorio, el RPE controla la entrada y salida de muchos compuestos metabólicos y de la retina del sensorio. Muchos de éstos transportan los procesos

son persona a cargo de energía, y, como a tal, el requisito para la energía por el RPE es bastante alto. El RPE contiene todas las enzimas del tres comandante las sendas bioquímicas; el ciclo ácido cítrico, el ciclo de Krebs, y la senda del fosfogluconato. Como en la mayoría del neurotransmisor, la glucosa es la fuente del carbono primaria acostumbrada para el metabolismo de energía y conversión a la proteína.

Aunque el RPE hace una contribución menor a la matriz de inter foto receptor de muco polisacáridos contaminados, no se convierte glucosa al glicógeno en el RPE. Glucosalina, mucosa, galactosa, y manosa son todos metabolizados a alguna magnitud en el RPE, aunque el mañosa parece ser pasado casi directamente adelante al foto receptor.

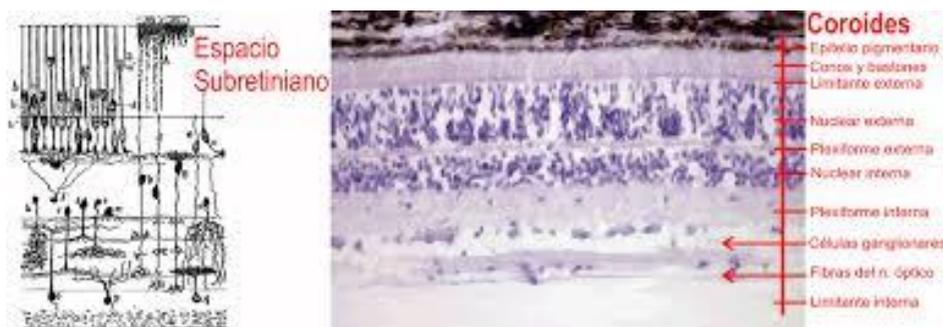


Figura 24. Espacio subretiniano. Tomada de <https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcTcMoqy2UH0N8C7Gsp7kbhvw11wdjBP5jxkULxLggkrodPTCDz5&s>

Lípidos y fosfolípidos representan aproximadamente 3% del peso húmedo del RPE, con el cholina del fosfatidil y etanolamina del fosfatidil que comprenden encima de 80% del volumen del fosfolípido total. En general, aunque hay un ácido de el es relativamente alto (20:4) nivelado, hay niveles generalmente más altos de ácidos grasos saturados en el

RPE que en los segmentos exteriores adyacentes. Son acostumbrados el palmítico de los ácidos graso saturado esteárico al retinal del eterifico y para el metabolismo de energía por el mitocondria de RPE. Éstos generalmente son una cantidad muy más baja de polisaturado el ácido graso en el RPE que en los segmentos exteriores (particularmente el docosahexaenoico (22:6).

Esto sugiere que la cantidad grande de polisaturado que llega al epitelio del pigmento vía el cobertizo las puntas del segmento exteriores deba convertirse a las formas más saturadas: Sin embargo, se piensa que alguno del polisaturado los ácidos grasos pueden ser peroxidizedico y crosslinked con proteínas y otras moléculas agregar continuamente a la cantidad creciente de presente del lipofuscina con la edad.

Varios estudios han sugerido que la retina pueda boxearse los efectos de ácido graso esencial de la sangre así como conservando activamente y re-utilizándolos eficazmente en lugar de permitiendo su pérdida como productos desechados. Vitamina E está presente en el epitelio del pigmento y ayudas previniendo oxidación de ácidos grasos. En toda la probabilidad, ácidos grasos oxidados que no son metabolizados por el epitelio del pigmento pueden agregar a la acumulación de lipofuscina. Por ejemplo, vitamina se ha encontrado deficiencia de E para producir un aumento de lipofuscina en el RPE.

Nucleica la síntesis ácida se limita a ARN que es sintetizado continuamente por los núcleos activos del RPE: Esto no es sorprendente cuando uno considera la variedad grande de enzimas necesitada para el metabolismo de lacélulay fagocitosis.

Adicionalmente, por supuesto, una porción de la membrana de

plasma de apical debe reemplazarse continuamente como esta membrana es internalizada que rodea las puntas del segmento exteriores ingeridas. La producción de la proteína en el epitelio del pigmento es bastante activa, aunque se piensa que la síntesis de la proteína ocurre exclusivamente en el cuerpo de la célula y no en los procesos del virus que deben recibir componentes celulares por citoplásmico fluye, difusión, o transporte. Taurino que está presente en concentración muy alta en la capa del fotorreceptor de la retina se transporta eficazmente activamente ambos en, y fuera, la retina por el RPE.

Debido a su papel activo digiriendo la cantidad grande de material del segmento exterior ingerido, el RPE es particular rico en enzimas del hidrolítico, ambos aquellos guardaron en los lisosomas y otros en no-lisosomas los sistemas. Listado debajo es las enzimas del hidrolítico mayores del RPE.

Enzimas retinales hidrolítica del epitelio pigmentario

Entre las enzimas de la detoxificación presente en el epitelio del pigmento es peroxidasa, catalasa, y dismutasa del súperoxido. El epitelio del pigmento es particular rico en microperoxisomas, y su presencia sugiere que el RPE sea bastante activo en detoxificación la cantidad grande de radicales libres y los lípidos oxidados en los que se generan el favorablemente el oxidativa y el ambiente luz-rico.

Lesiones bioquímicas en el epitelio pigmentario de la retina

Patologías, inflamación, la degeneración, distrofia, son bien avanzados en el RPE. Sin embargo, la localización de una entidad patológica a un defecto bioquímico específico en

el RPE no se ha unido todavía a un defecto en transporte o regeneración de vitamina A. Los pacientes con esta enfermedad demuestran la adaptación oscura lenta tasa como se esperaría, y su epitelio del pigmento muestras miradas de puntos blancos en la región fundida. Las lesiones aisladas aparecen y desaparecen durante meses. Otras enfermedades en las que las etiologías pueden ser un defecto bioquímico en el RPE son la variedad de condiciones que son el resultado del cruce o aquellos clasificaron clínicamente como biteliformes. Adicionalmente, luz-o pueden tratarse a un enfermo retinopatía droga-inducido a través del metabolismo de la célula de RPE.

Una ausencia del resultado del tiroxinas en albinismo. La conversión de química del DOPA es una serie de una del índole y el quito se interpone, se forma la melanina del pigmento negro. Ninguna melanina se ha caracterizado totalmente, pero es un polímero en el grupo de los polímeros. Los gránulos de la melanina se componen de la melanina de un complejo que constituyente de las proteínas 20% aproximadamente del melanoma. La mayoría de los textos actuales en el estado dice que la síntesis de la melanina sólo ocurre embrionariamente y para un postnatales de un tiempo breve.

Sin embargo el pecado, definitivamente de la estructura es como pronosticamos se ve en el epitelio soluble del pigmento del adulto, y siempre se ven numerosos melanosomas en las células de RPE. El último representa productos de la fusión de los melanosomas contra el lisosoma, el producto del extremo de la que serviría proporcionar producción de los gránulos de la melanina en ellos. Esto lo puede sugerir que dan heno a una

renovación lenta pero firme de la melanina en el epitelio a lo largo de la vida del pigmento.

Como otros tejidos neuroepiteliales, el pigmento no está en ningún tejido de él; sólo en cultura del tejido estas células se observaron para sufrir mitosis. Por consiguiente de orden para reemplazar y reparar sus varios constituyentes y organelos, el RPE cuenta en un proceso constante de auto fagocitosis (autofagia) y resíntesis de sus componentes. Biosíntesis de nuevas membranas, ribosomas, lisosomas, los peroximas, mitocondrias y los melanosomas ocurre en contestación a la destrucción de organelos viejos por el proceso de autofagia, donde las vacuolas del auto fagocitosis forman de la fusión de lisosomas con organelos. La fagocitosis también contribuye a esta producción, porque una cantidad pequeña de la RPE plasma membrana está perdida cada tiempo que la punta de un segmento exterior es internalizada.

Conclusión y resumen

Los fotorreceptores visuales son una de las partes fundamentales para el funcionamiento visual. Es un sistema metabólicamente complejo donde se realizan actividades de fototransducción, fagocitosis y resíntesis de compuestos. El metabolismo es esencial en esta parte del globo ocular y se desarrollan procesos de limpieza por eso su gran contenido en mitocondrias.

Actividades

1. Investiga aproximadamente cuantos foto receptores tiene el ojo humano

2. Explica en un mapa conceptual que significa el blanqueamiento de la retina.
3. Qué diferencia metabólica existe entre los conos y los bastones
- 4.Cuál es la función del EPR.

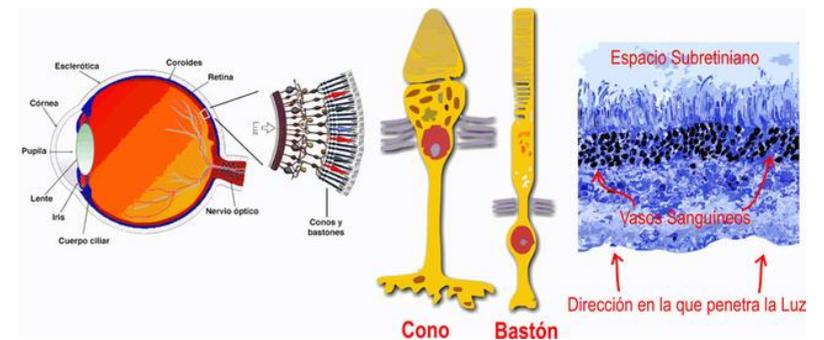


CAPÍTULO IX

BIOQUÍMICA METABÓLICA DEL RPE

Interpuesto cuando está entre el suministro de la sangre rica del coriocapilar y la retina del sensorio, el RPE controla la entrada y salida de muchos compuestos y metabólicos y de la retina del sensorio. Muchos de éstos transportan los procesos son persona a cargo de energía, y, como a tal, el requisito para la energía por el RPE es bastante alto. El RPE contiene todas las enzimas del tres comandante las sendas bioquímicas; el ciclo ácido cítrico, el ciclo de Krebs, y la senda del fosfogluconato. Como en la mayoría del neurotransmisor, la glucosa es la fuente del carbono primaria acostumbrada para el metabolismo de energía y conversión a la proteína.

Aunque el RPE hace una contribución menor a la matriz de íter foto receptor de muco polisacáridos contaminados, no se convierte glucosa al glicógeno en el RPE. Glucosalina, mucosa, galactosa, y manosa son todos metabolizados a alguna magnitud en el RPE, aunque el mañosa parece ser pasado casi



directamente adelante al foto receptor.

Figura 25. Conos y bastones en la retina. Tomada de https://s3.amazonaws.com/s3.timetoast.com/public/uploads/photos/11040858/Retina_Part3.jpg

Lípidos y fosfolípidos representan aproximadamente 3% del peso húmedo del RPE, con el colina del fosfatidil y etanolamina del fosfatidil que comprenden encima de 80% del volumen del fosfolípido total. En general, aunque hay un ácido de él es relativamente alto (20:4) nivelado, hay niveles generalmente más altos de ácidos grasos saturados en el RPE que en los segmentos exteriores adyacentes. Son acostumbrados el palmitico de los ácidos graso saturado esteárico al retinal del eterifico y para el metabolismo de energía por el mitocondria de RPE.

Éstos generalmente son una cantidad muy más baja de polisaturado el ácido graso en el RPE que en los segmentos exteriores (particularmente el docosaheptaenoico (22:7)). Esto sugiere que la cantidad grande de polisaturado que llega al epitelio del pigmento vía el cobertizo las puntas del segmento exteriores deba convertirse a las formas más saturadas: Sin embargo, se piensa que alguno del polisaturado los ácidos grasos pueden ser peroxidizedico y crosslinked con proteínas y otras moléculas agregar continuamente a la cantidad creciente de presente del lipofuscina con la edad.

Varios estudios han sugerido que la retina pueda boxearse los efectos de ácido graso esencial de la sangre así como conservando activamente y re-utilizándolos eficazmente en lugar de permitiendo su pérdida como productos desechados. Vitamina E está presente en el epitelio del pigmento y ayuda previniendo oxidación de ácidos grasos. En toda la probabilidad, ácidos grasos oxidados que no son metabolizados por el epitelio del pigmento pueden agregar a la acumulación de lipofuscina.

Por ejemplo, vitamina se ha encontrado deficiencia de E para producir un aumento de lipofuscina en el RPE.

La síntesis de los ácidos nucleicos se limita a ARN que es sintetizado continuamente por los núcleos activos del RPE: Esto no es sorprendente cuando uno considera la variedad grande de enzimas necesitada para el metabolismo de la célula y fagocitosis. Adicionalmente, por supuesto, una porción de la membrana de plasma de apical debe reemplazarse continuamente como esta membrana es internalizada que rodea las puntas del segmento exteriores ingeridas.

La producción de la proteína en el epitelio del pigmento es bastante activa, aunque se piensa que la síntesis de la proteína ocurre exclusivamente en el cuerpo de la célula y no en los procesos del virus que deben recibir componentes celulares por citoplásmico fluye, difusión, o transporte. Taurino que está presente en concentración muy alta en la capa del foto receptor de la retina se transporta eficazmente activamente ambos en, y fuera, la retina por el RPE.

Debido a su papel activo digiriendo la cantidad grande de material del segmento exterior ingerido, el RPE es particular rico en enzimas del hidrolítico, ambos aquellos guardaron en el lisosoma y otros en no-lisosomas los sistemas. Listado debajo es las enzimas del hidrolítico mayores del RPE.

Enzimas retinal hidrolítica del epitelio pigmentado

Entre las enzimas del del proceso de detoxificación presente en el epitelio del pigmento es peroxidasa, catalasa, y dismutasa del súperoxido.

El epitelio del pigmento es particular rico en microperoxisomas, y su presencia sugiere que el RPE sea bastante activo en la detoxificación, la cantidad grande de radicales libres y los lípidos oxidados en los que se generan el favorablemente el oxidativa y el ambiente luz-rico.

Lesiones bioquímicas en el retinal pigmento epitelio

Patologías, inflamación, la degeneración, distrofia, es bien avanzado en el RPE. Sin embargo, la localización de una entidad patológica a un defecto bioquímico específico en el RPE no se ha unido todavía a un defecto en transporte o regeneración de vitamina A. Los pacientes con esta enfermedad demuestran la adaptación oscura lenta tasa como se esperaría, y su epitelio del pigmento muestras miradas de puntos blancos en la región fundida.

Las lesiones aisladas aparecen y desaparecen durante meses. Otras enfermedades en las que las etiologías pueden ser un defecto bioquímico en el RPE son la variedad de condiciones que son el resultado del cruce o aquellos clasificaron clínicamente como biteliformes. Adicionalmente, luz-o pueden tratarse a un enfermo retinopatía droga-inducido a través del metabolismo de la célula de RPE

Bioquímica celular del epitelio pigmentario

Metabolismo de la vitamina de la UN. Quizás la función bioquímica bien conocida del epitelio del pigmento es su

papel en regeneración del pigmento visual. Vitamina UN es un elector esencial de todos los pigmentos visuales. Al palidecer, el retinal se suelta de la proteína del pigmento visual y así debe ser re-isomerizada y combinado con la proteína para formar un pigmento visual regenerado.

Vitamina UN presente en el epitelio del pigmento se deriva de tres fuentes:1) el cicutation, 2) ingirió material del segmento exterior, y 3) el descargo durante el palidecer de pigmento visual en el fotoreceptores. Desde que el aldehído y el alcohol forma de vitamina un es membrana lítica los compuestos, es probable que una serie de proteínas de transporte la vitamina mediata un metabolismo dentro del epitelio del pigmento y su intercambio con el segmento exterior adyacente. Adicionalmente, el pigmento epitelio exterior retinol con ácidos grasos disponibles y guarda retinol como un retinal-ester, una forma ningún listado más largo al membranas de la célula. En condiciones de hipervitaminas A, hay toxico mínimo al epitelio del pigmento debido a la vitamina A almacenamiento como el ester.

Vitamina A en la sangre se lleva retinol-ligando proteína (RBP) como todos-trans los retinol limitaron no-covalentemente a RBP se ha localizado en el linfoide basal de la célula de RPE. La eficacia de esta vitamina A sistema de la captación es demostrada por el hecho que en vitamina A ya está presente en cantidades perceptibles en la sangre y otros órganos.

El epitelio del pigmento como un filtro biológico

Interpuesto entre la retina del distal y la lámina basal del coriocapilares, el epitelio del pigmento constituye medio del

sangre-ocular a través de la presencia de sus uniones firmes que rodean las células. Como a tal, el RPE juega un papel esencial en el metabolismo de la retina subyacente, particularmente el fotoreceptores. Deben transportarse Metabolismos y productos de pérdida entrando y dejando la sensación retinal y deben ser procesados por el epitelio del pigmento. Por ejemplo, glucosa, la fuente del carbono mayor para la retina, y vitamina UN, esencial para la función visual, es ambos eficazmente anticuado a la retina por el RPE. Otro metabolismo, como taurino y choline, parezca concentrarse primero en el epitelio del pigmento antes del pasaje a la retina. Finalmente, moléculas degradadas por el sistema del lisosoma activo del epitelio del pigmento están en gran parte conservada para re-use por la retina subyacente. Así, la única posición anatómica del RPE impone el papel de acción como un filtro del pre-retinal en la capa de la célula.

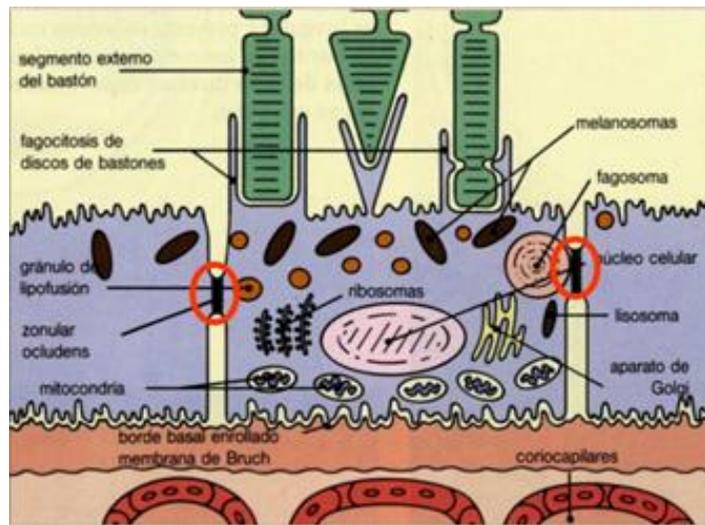


Figura 26. Estructuras del Epitelio pigmentario de la retina. Tomada de <https://image.slidesharecdn.com/fisiologiaderetina1-141124141450-conversion-gate01/95/fisiologia-de-la-retina-12-8->

638.jpg?cb=1416838974

Mantenimiento del espacio de Subretinal

El intercambio de la interfase del foto receptor-RPE es esencial para las funciones visuales normales; una separación a esta interfase tendrá consecuencias horribles rápidamente para el foto receptor subyacente. La adherencia apropiada entre estas dos capas de la célula se logra y no se mantiene todavía bien a través de procesos entendidos. Sin embargo, el interdigitación del microvellocidos del apical del epitelio del pigmento que rodea el interior del segmento exterior que ninguna duda toca a un papel esencial en este proceso. Más allá, alguno del material de los mucopolisacaridos encontrado en el espacio del subretinal se sintetiza en, y secretó por, el epitelio del pigmento, aunque la mayoría es secretado por el fotoreceptores. Adicionalmente, el mantenimiento del ambiente iónico y fluido apropiado a esta interfase del complejo es en gran parte la responsabilidad del RPE.

El ambiente acuoso del espacio del subretinal está bajo el mantenimiento activo por los sistemas de transporte de ion del epitelio del pigmento. Trabajo por Molinero, Steinberg y los colegas han demostrado el transporte activo de una variedad de iones (K, Ca, Na, Cl y HCO) por el epitelio del pigmento. Este transporte es vectorial en la mayoría de los casos; por ejemplo, se transporta sodio activamente del manejo del coriocapilar que los subretinal espacian mientras se transporta potasio en la dirección del opasivo. La membrana del apical del epitelio del pigmento parece ser sitio mayor de este transporte, con, por ejemplo, un Na-K-ATPasa sensibles activos presentan en el apical, pero no la basal, lado. Semejantemente, un sistema de

transporte de bicarbonato activo aparece ser localizado en esta porción de la membrana de RPE.

De hecho, una actividad del anhidrasa carbónica alta parece ser asociada con el apical y el lado basal de la célula. Éstos tejen una malla los flujos iónicos son responsables para el potencial del trans-epitelial que puede medirse acorde a esta membrana, un potencial modificó rápidamente en la presencia de una variedad de inhibidores metabólicos (ouabain, el dinitrophenol) u otras condiciones que los afectando modifican las varias pendientes iónicas. Adicionalmente, la RPE apical membrana debe ser sensible a las condiciones cambiantes que ocurren durante el transducción.

Por ejemplo, la luz evoca una disminución en concentración de ion de potasio en el espacio en el subretinal que el hiperpolarizan el RPE. Desde la actividad de Na K ATPasa es controlado en parte por la concentración de ion de potasio, la luz puede afectar la composición iónica del espacio del subretinal y el transporte funciona del RPE. Sistema de transporte vectorial activo para otro metabolismo de la retina, como taurino y metionina, también ha sido demostrado. Así, aparece que el RPE, particularmente la membrana del apical, juega un papel importante manteniendo el ambiente iónico del espacio del subretinal que a su vez responsable por mantener la integridad de la interfase de RPE/fotoreceptor.

Fagocitosis

Quizás uno de los papeles más importantes jugado por el epitelio del pigmento es la fagocitosis de puntas del cobertizo

de la foto receptor constantemente renovando los segmentos exteriores. Este proceso involucra el reconocimiento del material del cobertizo, internalización en la célula de RPE, y la digestión subsecuente de este material en estructuras densas llamó fagosomas. Se piensan los filamentos de Actina y microtubulos en el RPE ser involucrado en el proceso del fagocítico. Cuando uno consideró que cada foto receptor renueva sus segmentos exteriores completamente un mismos diez días, la cantidad de material ingirió y dispuso de por el epitelio del pigmento es de hecho imponente. Cada célula de RPE debe fagocitarse 10% de cada segmento de la vara subyacente cada día. Desde la pigmento epitelial célula cubierta 100-200 fotoreceptores e ingiere 100 discos cada día de cada foto receptor, una ausencia del resultado del tiroxinaza en albinismo.

La conversión de química del DOPA es una serie de una del índole y el quito se interpone, se forma la melanina del pigmento negro. Ninguna melanina se ha caracterizado totalmente, pero es un polímero en el grupo de los polímeros. Los gránulos de la melanina se componen de la melanina de un complejo que constituyente de las proteínas 20% aproximadamente del melanoma. La mayoría de los textos actuales en el estado dice que la síntesis de la melanina sólo ocurre embrionariamente y para un postnatales de un tiempo breve.

Sin embargo, el pecado definitivamente de la estructura es como pronosticamos se ve en el epitelio soluble del pigmento del adulto, y siempre se ven numerosos melanosomas en las células de RPE. El último representa productos de la fusión de los melanosomas contra el lisosoma, el producto del extremo

de la que serviría proporcionar producción de los gránulos de la melanina en ellos. Esto lo puede sugerir que dan heno a una renovación lenta pero firme de la melanina en el epitelio a lo largo de la vida del pigmento.

Como otros tejidos neuroepiteliales, el pigmento no está en ningún tejido de él; sólo en cultura del tejido estas células se observaron para sufrir mitosis. Por consiguiente de orden para reemplazar y reparar sus varios constituyentes y organelos, el RPE cuenta en un proceso constante de auto fagocitosis (autofagia) y resíntesis de sus componentes. Biosíntesis de nuevas membranas, ribosomas, lisosomas, el peroximas, mitocondria, y el melanosomas ocurre en contestación a la destrucción de organelos viejos por el proceso de autofagia, donde las vacuolas del auto fagocitosis forman de la fusión de lisosomas con organelos. La fagocitosis también contribuye a esta producción, porque una cantidad pequeña de la RPE plasma membrana está perdida cada tiempo que la punta de un segmento exterior es internalizada.

Bioquímica metabólica de RPE

Interpuesto cuando está entre el suministro de la sangre rica del coriocapilar y la retina del sensorio, el RPE controla la entrada y salida de muchos compuestos y metabólicos y de la retina del sensorio. Muchos de éstos transportan los procesos son persona a cargo de energía, y, como a tal, el requisito para la energía por el RPE es bastante alto. El RPE contiene todas las enzimas del tres comandante las sendas bioquímicas; el ciclo ácido cítrico, el ciclo de Krebs, y la senda del fosfogluconato. Como en la mayoría del neurotransmisor, la glucosa es la fuente

del carbono primaria acostumbrada para el metabolismo de energía y conversión a la proteína.

Aunque el RPE hace una contribución menor a la matriz de inter foto receptor de muco polisacáridos contaminados, no se convierte glucosa al glicógeno en el RPE. Glucosalina, mucosa, galactosa, y manosa son todos metabolizados a alguna magnitud en el RPE, aunque el mañosa parece ser pasado casi directamente adelante al fotorreceptor.

Lípidos y fosfolípidos representan aproximadamente 3% del peso húmedo del RPE, con el cholina del fosfatidil y etanolamina del fosfatidil que comprenden encima de 80% del volumen del fosfolípido total. En general, aunque hay un ácido de él es relativamente alto (20:4) nivelado, hay niveles generalmente más altos de ácidos grasos saturados en el RPE que en los segmentos exteriores adyacentes. Son acostumbrados el palmitico de los ácidos graso saturado esteárico al retinal del eterífico y para el metabolismo de energía por la mitocondria de RPE. Éstos generalmente son una cantidad muy más baja de polisaturado el ácido graso en el RPE que en los segmentos exteriores (particularmente el docosaheptaenoico (22:6)).

Esto sugiere que la cantidad grande de polisaturado que llega al epitelio del pigmento vía el cobertizo las puntas del segmento exteriores deba convertirse a las formas más saturadas: Sin embargo, se piensa que algunos ácidos grasos poliinsaturados pueden ser peroxidados y hacer reacción cruzada con proteínas y otras moléculas se pueden agregar continuamente a la cantidad creciente de lipofuscina con la edad.

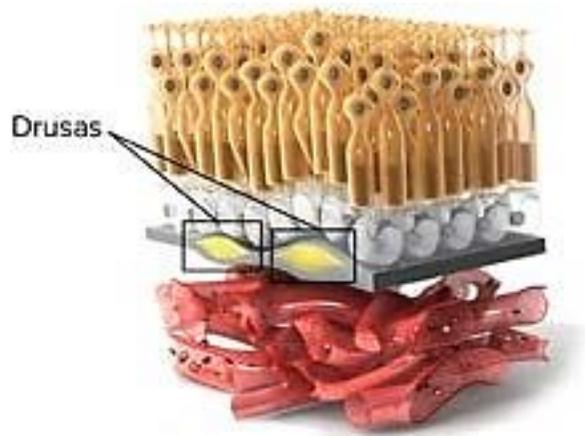


Figura 27. Formación de Drusas en el Epitelio pigmentario de la retina. Tomada de https://www.scienceofamd.org/wp-content/uploads/2012/01/learn-es-slide_5.png

Varios estudios han sugerido que la retina puede “pelearse” los efectos del ácido graso esencial de la sangre así como conservarlo activamente y reutilizarlo eficazmente en lugar de permitir su pérdida como producto de desecho. La Vitamina E está presente en el epitelio del pigmento y ayuda previniendo la oxidación de ácidos grasos. Los ácidos grasos oxidados que no son metabolizados por el epitelio pigmentario pueden agregarse a la acumulación de lipofuscina. Por ejemplo, se ha encontrado de una deficiencia en la Vitamina E produce un aumento de lipofuscina en el EPR.

Cambios de luz provocados en los pigmentos visuales

Blanqueamiento de la Rodopsina

La rodopsina es una proteína estructural de la membrana que está firmemente envuelta en una bicapa lipídica hidrofóbica. La terminal-N de la proteína que contiene el oligosacarido

está expuesto al espacio interdiscal, mientras que la terminal-C contiene los sitios de fosforilación son expuestos a los espacios citoplásmicos. El grupo cromofórico de rodopsina, 11-cis-retinaldehído, es una unión covalente al grupo amino epsilon de la lisina número 53 (de la terminal C) mediante un enlace Schiff.

La configuración 11-cis de la molécula de retinaldehído se requiere para la formación de un pigmento capaz de la absorción de fotones e iniciar la excitación visual. Además, el 9-cis-retinaldehído forma un fotopigmento blanqueable, que no está presente en la rodopsina nativa aislada de tejidos animales. El 11-cis-retinaldehído se une a un enlace hidrófobo en la molécula del pigmento visual y se estabiliza por interacciones con los ácidos grasos de la bicapa lipídica. El cromóforo está alineado paralelamente al plano de la bicapa lipídica, una configuración preferida para la eficiencia máxima de la captura de fotones.

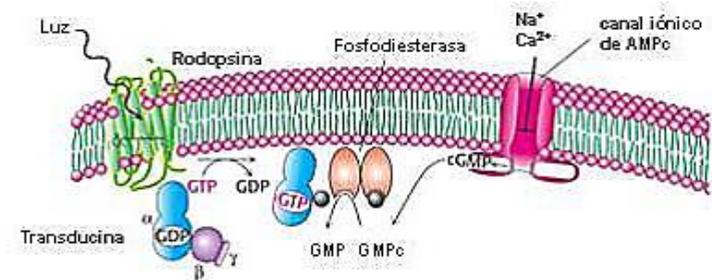


Figura 28. Rodopsina en la retina. Tomada de https://4.bp.blogspot.com/_X-9wLaJV-5U/TF22I76dAQI/AAAAAAAAAB4M/n4p9BgGaUEY/s1600/4.png

La acción de la luz al iniciar la excitación visual es para isomerizar 11-cis-retinaldehído a todo-trans-retinaldehído. El enderezamiento de la molécula retinaldehído desorganiza su

ajuste con rodopsina, resultando en el desdoblamiento de la proteína. Muchos “blanqueadores intermedios” de rodopsina han sido identificados por sus propiedades espectrofotométricas. Estos intermediarios, capturados a muy baja temperatura, representan estados conformacionales estables, resultando de la perturbación del fotorpigmento nativo siguiendo la cis-trans-isomerización.

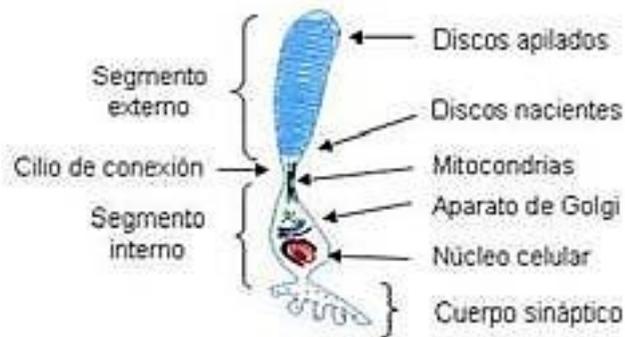


Figura 29. Estructura de los conos. Tomada de https://c1.staticflickr.com/8/7598/16421253054_9468128515_b.jpg

El blanqueamiento el plano de rodopsina, el cual fue adaptado de Abrahamson y Stroy² (este libro contiene una serie de documentos óptimos sobre este tema) Los primeros dos intermediarios formados posteriormente a la absorción de fotones son batorodopsina e hipsorodopsina. La batorodopsina, también conocida como prelumirodopsina, es convertida a luminorodopsina a -140°C , que a la vez se convierte en metarodopsina I a -40°C . En la presencia de agua, la metarodopsina I es convertida a metarodopsina II. Mientras la vida de estos estados conformacionales de opsina es muy grandes a bajas temperaturas a las cuales son estudiadas comúnmente.

Toma menos de un milisegundo para formar rodopsina a metarodopsina II a temperaturas fisiológicas. La conversión adicional a metarodopsina III o toda trans-retinaldehído requiere de segundos a minutos. Por lo tanto, la excitación visual debe ocurrir a alguna etapa con anterioridad a la avería de metarodopsina II. Abrahamson y Ostro, argumentan que la conversión de metarodopsina I a metarodopsina II es el paso que inicia la excitación visual.

Metarodopsina II decae a metarodopsina III, que a la vez progresa a una simple base Schiff entre el retinaldehído y la opsina que puede ser hidrolizada para liberar todo el transporte del retinaldehído más opsina. Alternativamente la metarodopsina puede decaer directamente a estos productos. En la retina humana, se sugiere que un 25%, de retinaldehído es producido por hidrólisis directa. El todo-trans-retinaldehído se reduce rápidamente a todo-trans-retinol por retinol dehidrogenasa presente en el segmento externo de la foto receptor. NADPH es el cofactor preferido, aunque NADH está también activo.

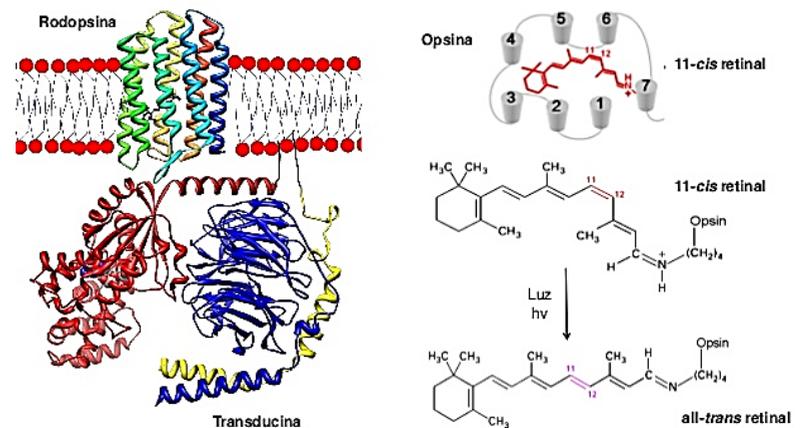


Figura 30. Blanqueamiento de la rodopsina. Tomada de <https://image.slidesharecdn.com/rodopsinaretitispigmentosa-pedrobaldera-130722071424-phpapp02/95/el-papel-de-la-rodopsina-en-la-retinitis->

pigmentosa-pedro-baldera-18-638.jpg?cb=1374810373

La regeneración de rodopsina

Sin su cromóforo fotosensible, la opsina no responde a la luz. Sin embargo, una molécula funcional de rodopsina puede ser regenerada por la condensación de 11-cis-retinaldehído con opsina. Los factores que gobiernan la regeneración son la capacidad del 11-cis-retinaldehído y la capacidad de la opsina para condensarse con el cromóforo para formar un pigmento funcional. Durante la renovación del fotorreceptor, nuevas moléculas de opsinas son constantemente agregadas a segmentos externos para reemplazar esos que pueden haber llegado a ser no funcionales. Esto es también cierto para la vitamina A (el precursor del retinaldehído), pero durante el curso normal de la adaptación normal a la luz y la oscuridad hay un eficiente reciclaje del cromóforo liberado en el ojo. Este proceso de reciclaje, el cual ocurre primeramente en las células fotorreceptoras y en el epitelio pigmentario de la retina, son referidos como el ciclo de la Vitamina A, y será discutido más adelante.

Metabolismo de la vitamina A

Distribución de compuestos de la vitamina A en la retina y epitelio pigmentario de ojos adaptados a la oscuridad. Los compuestos de vitamina A ocurren principalmente en tres de formas: la vitamina A aldehído (retinaldehído), vitamina A (retinol), y vitamina A ester (ester retinil). Los principales isómeros geométricos en el ojo son 11-cis y todo-trans. Los ácidos grasos esterificados a retinol para formar los esteres retiniles son primariamente palmitico (16:0), estearico (18:0) y oleico (18:1). La mayor cantidad de compuestos de vitamina

A en el ojo se encuentra en los segmentos externos de la retina y del epitelio pigmentario.

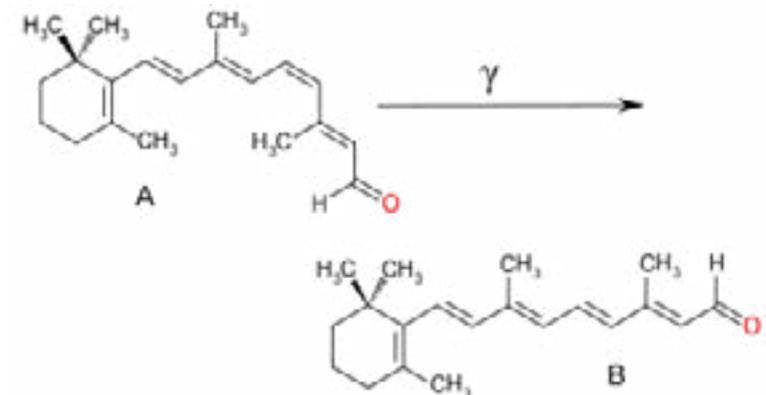


Figura 31. Posición cis-trans de la Vitamina A. Tomada de https://accessmedicina.mhmedical.com/data/books/1441/murray29_ch44_unfig-44-01.png

Debido a la gran variación entre las especies de las cantidades de compuestos de vitamina A en la retina y en el epitelio pigmentario, solamente haremos algunas generalizaciones acerca de su distribución relativa. Casi todos los compuestos de la vitamina A en los segmentos externos de los bastones existen como 11-cis-retinaldehído presentes en el pigmento visual.

En el segmento externo de los bastones de la rana, Bridges demostró la presencia de pequeñas cantidades de 11-cis-retinol, y solo pequeñas cantidades de esteres retinil. En contraste, virtualmente, todos los compuestos de la vitamina A en el aceite del epitelio pigmentario existen como esteres retiniles. En animales adaptados a la oscuridad, cerca de iguales proporciones de isómeros de todo-trans y 11-cis están presentes en aquel aceite. Grandes acúmulos de Vitamina A en aceite en el epitelio pigmentario de la retina se encuentran en los anfibios y peces. La mayoría de los mamíferos no tienen ese aceite, pero nunca

almacenan Vitamina A en su epitelio pigmentario, también en su forma de ester.

Transporte de vitamina A en suero e incorporación dentro del epitelio pigmentario de la retina

La Vitamina A almacenada en el hígado como ester retinil puede ser hidrolizada a retinol y ácidos grasos libre. El retinol se combina con una mezcla específica soluble de retinol de peso molecular de cerca de 21,000 daltons. La mezcla no es covalente y la estequiometría es 1 molécula de retinol por la molécula de RBP. Este pequeño complejo es el límite del suero a una proteína mayor, pre albumina. Debido a que los capilares en la coroides son penetrados, esta RBP-PREALBUMINA (peso molecular 76.000) penetra en la membrana de Bruch's y reacciona con receptores específicos sobre el borde apical del epitelio pigmentario de la retina.

La proteína por sí misma no entra a la célula, pero entrega la vitamina A, a la membrana para ser transportada dentro de la célula. Una vez separada de la vitamina A, la afinidad del receptor de RBP se reduce, conduciendo a su reemplazo por otro RBP que contiene una molécula de vitamina A. Aunque que el RBP ligará muchos compuestos de vitamina A, el RBP aislado del plasma humano contiene exclusivamente todo-trans-retinol.

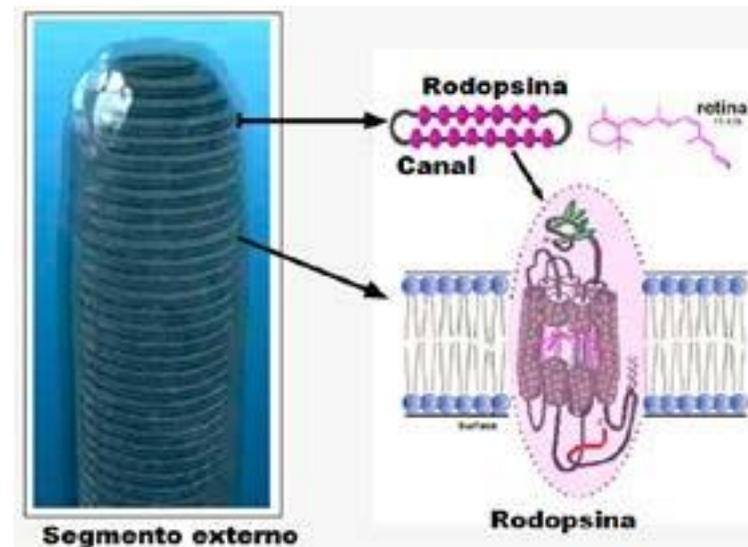


Figura 32. Segmento externo de los fotorreceptores. Tomada de <http://retina.umh.es/webvision/imageswv/rhodop1.jpeg>

Intercambio de compuestos de vitamina A entre los fotorreceptores y el epitelio pigmentario de la retina

La cantidad total de todos los compuestos de vitamina A en el ojo permanece relativamente constante durante la adaptación a la luz y a la oscuridad. Sin embargo, hay un movimiento neto de vitamina A derivado de los segmentos externos al pigmento pigmentario durante la adaptación a la luz y una reversión de esta corriente en la oscuridad.

Durante el proceso de blanqueamiento, se libera el todo-trans-retinaldehído desde el pigmento visual y es convertido a todo-trans-retinol, el cual es transportado desde los segmentos externos al pigmento epitelial. Las proteínas que ligan retinol

se han recuperado de la matriz interfotoreceptora, y estos presumiblemente ayudan en el transporte de los compuestos de vitamina A entre los segmentos externos y el epitelio pigmentario. Una vez adentro del epitelio pigmentario, el retinol es rápidamente esterificado a ester retinil. Estos procesos deben ser reversados mediante la adaptación a la oscuridad, aunque la secuencia precisa de los sucesos que conduzcan a la regeneración visual de pigmento es incierta. La Vitamina A probablemente migra hacia atrás a los fotorreceptores de los segmentos externos en forma de todo-trans-retinol. Si estos esteroides de retinil son transportados desde RPE a los segmentos externos no es muy conocido, hasta la fecha, ninguna proteína interfotoreceptor de la matriz se ha identificado para unir los esteroides retinil es.

Una vez ha sido devuelta a los segmentos externos, el todo-trans-retinol debe experimentar oxidación e isomerización a fin de combinarse con opsina. Bridges obtuvo evidencia que la oxidasa foto receptora y la reductasa son entidades separadas unidas a través de un sistema de reciclaje de cofactor común (NADPH), como se mencionó antes, el 11-cis-isomero de retinaldehído es requerido para la regeneración visual del pigmento donde toma lugar la isomerización. Sin embargo, ningún estudio ha demostrado la isomerización de cualquier forma de vitamina A en el epitelio pigmentario. De hecho, Bridges, Álvarez, y Fong recientemente mostraron que el epitelio pigmentario de la retina humana incubadas con todo-trans-retinol radiactivo forma esteroides todo-trans-retiniles, pero no hubo conversión de todo-trans a 11-cis.

En células humanas cultivadas de epitelio pigmentario complementado con todo-trans-retinol, no había evidencia de conversión a esteroides 11-cis-retinil. Hace unos años, Hubbard demostró una isomerización de 11-cis por extractos retinales en la luz. El isomero 11-cis puede ser formado en la retina aislada de la rata por blanqueamiento parcial con relativamente bajos niveles de luz. A pesar de que el proceso no está bien entendido, parece que la isomerización tiene lugar dentro de las células fotorreceptoras, y que la luz podría jugar un papel importante.

¿Por qué los compuestos de Vitamina A migran al epitelio pigmentario durante la adaptación a la luz?

Podría haber numerosas respuestas a esta pregunta. Primero, el todo-trans-retinaldehído es muy rápidamente convertido a todo-trans-retinol en el segmento externo por la enzima alcohol hidrogenasa. El retinol es conocido por perturbar la biomembranas y la acumulación de grandes cantidades de retinol en las membranas fotorreceptoras, podría posiblemente llevar a su ruptura. Primero, significa que la eliminación de esta posibilidad podría ser por los tres retinoles libres para ser transportados al epitelio pigmentario de la retina donde es “desintoxicado” por la conversión de esteroides retiniles. Este sistema de esterificación no está presente en los segmentos externos, Segundo, la gran cantidad de retinol liberado en luz brillante podría ser rápidamente perdida a la circulación y producir una creciente deficiencia de Vitamina A en los segmentos externos. La toma y almacenamiento de retinol como ester retinil en el epitelio pigmentario de la retina garantiza

una inmediata fuente de Vitamina A para la regeneración de pigmentos visuales.

Correlativos bioquímicos en enfermedad retiniana

Los correlativos bioquímicos en enfermedad retiniana de una amplia variedad de enfermedades retinianas son descritas clínicamente, solamente un número limitado se han estudiado en el laboratorio. Estas enfermedades retinianas, nombradas lo más a menudo posible para el autor original (eg, síndrome del ujier) o una cierta característica clínica o morfológica distintiva (eg, pigmentosa atrophy o del retinitis gyrate) pueden tener su principio de varias etiologías: herencia, droga-toxicidad, deficiencia dietética, u otra. En este capítulo, repasaremos la información limitada sobre los cambios bioquímicos asociados a algunas enfermedades retinianas.

Deficiencias dietéticas

Se han caracterizado varias deficiencias dietéticas que producen la degeneración retiniana en seres humanos o animales. Éstos incluyen deficiencias en vitamina A, la vitamina E, y el taurino. Berson ha repasado recientemente la literatura en deficiencias de la vitamina A y del taurino.

Deficiencia de vitamina A

Aunque no es un problema dietético significativo se indica, que la deficiencia de la vitamina A es una causa importante de la ceguera en los países del Tercer Mundo. Según lo discutido en el capítulo 8D, la vitamina A (retinol) es el precursor inmediato del retinaldehído, el cromoporo de todos los pigmentos visuales. Por lo tanto, no es sorprendente que una deficiencia

dietética conduciría a una pérdida de visión. En algunos casos, la suplementación con vitamina A, da como resultado la recuperación total de la visión. Desafortunadamente, esto no es siempre verdad. La Xeroftalmia es secundaria en consecuencia de la deficiencia de la vitamina A, conduce al daño permanente al segmento ocular anterior y a la retina.

En los animales mantenidos en las dietas deficientes en la vitamina A (pero suplidos con el ácido retinoico, que no se convierte a la vitamina A, pero es esencial para el mantenimiento de animales sanos), hay una interrupción de la ordenanza que empila los discos externos de los segmentos del foto receptor. Mientras que progresa una época, los segmentos externos se desorganizan hasta que ocurre la muerte de la célula, según lo evidenciado por la pérdida de núcleos de la capa nuclear externa. Si los animales deficientes de la vitamina A se dan suplementos de la vitamina A, los segmentos externos de las células fotorreceptoras se regenerarán a una longitud normal en el plazo de 16 días. Estos estudios demuestran que los cambios estructurales tempranos de la deficiencia de la vitamina A son reversibles. Sin embargo, la deficiencia prolongada da lugar a la muerte de la célula de la cual no hay recuperación.

Deficiencia de la vitamina E

La vitamina E (alfa-tocoferol) es un poderoso antioxidante natural que está presente en la retina. Debido a los altos niveles de ácidos grasos polinsaturados en la retina y de la posibilidad consiguiente de peroxidación del lípido (vida infra), el papel de la vitamina E en degeneraciones retinianas se ha investigado en numerosos laboratorios. Hayes mantuvo los monos por dos

años en una dieta deficiente de la vitamina E y observó que una degeneración macular que se caracteriza por la interrupción masiva bilateral de los segmentos externos del fotorreceptor.

En la rata, la deficiencia de vitamina E provoca una marcada interrupción del segmento externo de la membrana y un aumento de la lipofusión del gránulo en el epitelio pigmentado de la retina. Riis et señalo recientemente que los perros con deficiencia de la vitamina E, dieron lugar a retinopatía visible con la oftalmoscopia desde tres meses en la dieta. Una lesión abigarrada o punteada apareció inicialmente en la retina central, y se separó más adelante hacia la periferia. En el plazo de tres meses, había daños del segmento de la foto receptor prominente y raramente en la capa nuclear externa, especialmente en la retina central. La deficiencia de la vitamina E en animales tiene consecuencias visuales serias. Aunque en los seres humanos el adulto hace frente raramente a este problema dietético, estos animales estudiados precisan la vulnerabilidad de los foto receptores al daño oxidativo.

Deficiencia del taurino

El taurino es un componente normal en las retinas de todas las especies que se han examinado. Aunque se han hecho algunas sugerencias que el taurino funciona como un neurotransmisor retiniano, no satisface todos los requisitos para un transmisor contorneado por Redburn y Hollyfield (capítulo 8E).

Hace varios años, Hayes y colaboradores, señalaron que la deficiencia del taurino condujo a una degeneración retiniana en el gato. La lesión primero apareció en el área central, que se agrandaron

a otras áreas retinianas en etapas avanzadas de la deficiencia. Había una pérdida concomitante en las amplitudes del ERG que se podrían correlacionar con declinar concentraciones retinianas del taurino. Similar a la deficiencia de la vitamina A, las lesiones tempranas fueron localizadas a las células de la foto receptora. La revocación o los cambios del ERG se podían alcanzar por dietas deficientes que suplían con taurino. La recuperación total ocurrió en esas células que no habían muerto.

La función del taurino en la retina humana no se sabe, taurino no se incorpora en la proteína. En el gato, el taurino no parece ser sintetizado o metabolizado en la retina. Hasta que una función para los altos niveles del taurino que ocurren en la retina humana puede ser establecida, el mecanismo de la deficiencia del taurino que conduce a la muerte de la foto receptor puede ser difícil de entender. Hoy, la deficiencia del taurino ha estado solamente demostrada en gatos y puede no ser un factor significativo en enfermedad humana.

Atrofia girata de la retina y coroides

La atrofia girata del epitelio pigmentado y la coroides es una enfermedad recesiva autosomal heredada. El inicio de cambios visibles en el epitelio pigmentado y las coroides pueden ser desde quince años de la edad. Estas capas pigmentadas degeneran en un modelo horneado a la crema con pan rallado que expone la esclera blanca y salen solamente de algunos de los recipientes coroidales más grandes y de las venas del vórtice. En 1974 Takki señaló que los pacientes afectados con atrofia giratoria habían elevado los niveles de ornithine del aminoácido en la sangre.

La Hyperornithinemia en los individuos con atrofia giratoria ahora ha sido documentada por los investigadores, así como algunas disminuciones señaladas de niveles de lisina, del glutamato y del glutamino y de la queratina del plasma. Los niveles elevados del ornithine se asociaron a la atrofia girata y han proporcionado una clave importante para entender la etiología de este desorden heredado. Mientras que el ornithine es un intermediario en el metabolismo de la urea no hay pérdida neta de oornitina en el ciclo de la urea. Así, el ornithine debe ser catabolizado por la decarboxilasa del ornithine y la enzima aminotransferasa del ketoácido de la ornitina. En la atrofia girata, los altos niveles sistémicos del ornithine son debido a un defecto en el transaminasa del ketoácido del ornithine en la enzima, que es responsable de la conversión del ornithine al glutamato y prolina. Debe ser precisado que el defecto está presente en todas las células en el cuerpo y ha sido demostrado en estructuras de los fibroblastos de la piel y en leucocitos, de pacientes con atrofia girata.

En pacientes homocigotos, no hay actividad enzimática perceptible presente, mientras que los portadores heterocigotos tienen niveles entre los de individuos y de homocigotos inafectados. Se sabe de estudios bioquímicos básicos que la vitamina B6 (piridoxina) que es un cofactor para la transaminasa del ketoácido del ornithine. Como tratamiento posible, las dosis grandes de la vitamina B6 se han dado para los pacientes con atrofia giratoria. Con estos ensayos clínicos, se han identificado a dos grupos de individuos con atrofia giratoria: (a) los que son B6-sensibles (esos pacientes que reducen los niveles del ornithine de la sangre después de la alta ingestión dietética de

B6) y (b) los que sean vitamina B6-no-sensibles en cualquier nivel de la suplementación. En pacientes con la última forma de atrofia giratoria, los niveles de ornithine en la sangre han sido bajos en el rango normal restringiendo el producto dietético de la proteína.

Aunque se sepa que los niveles de ornithine del plasma son altos en individuos con este desorden, no está claro cómo las elevaciones de los niveles del ornithine afectan el epitelio coroidal y el pigmento de la retina. En inédito estudio en Hollyfields laboratorio, tentado a estudiar el efecto alto del nivel de ornithine, en concentraciones presentes en suero (1 mM) en pacientes con atrofia giratoria, en la síntesis de proteínas en la retina se utiliza h-leucina como precursor.

Usando acercamientos morfológicos y bioquímicos, se ha observado una reducción del 20-30% en la incorporación del leucina empaquetada en las proteínas nuevamente sintetizadas cuando el ornithine está presente en el medio de cultivo. Aunque estos datos experimentales indican que los altos niveles del ornithine reducen síntesis de la proteína en el material retiniano humano in vitro, no se sabe si el ornithine está presente en la retina en esta concentración en pacientes con atrofia giratoria. Sin embargo, los estudios in vitro de los efectos del ornithine en varios aspectos del metabolismo retiniano proporcionarán pistas importantes en los posibles tratamientos terapéuticos adicionales para los individuos con este desorden.

Los nucleótidos cíclicos

Usado en los estudios con modelos animales con enfermedades retinianas heredadas para describir y analizar las causas metabólicas subalternas de la degeneración del fotorreceptor señalados hacia la posible implicación del metabolismo cíclico alterado del nucleotido. Los estudios pioneros de Loller et indicaron que en el ratón homocigoto el gene retiniano de la degeneración (rd), está en la capa del fotorreceptor. Como consecuencia, el GMP cíclico en la retina externa aumentó a aproximadamente cinco niveles del normal. Estas observaciones bioquímicas, que ocurren antes de cualquier muestra morfológica visible de la degeneración del fotorreceptor en este mutante, sugirieron que los altos niveles del GMP cíclico pueden ser tóxicos para los fotorreceptores. Para probar esta hipótesis, una serie de estudios se realizaron con las retinas normales mantenidas in vitro en la presencia de los inhibidores de la fosfodiesterasa o de los análogos de nucleotidos cíclicos.

Los estudios iniciales utilizaron la retina del sapo que se convertía en *Xenopus Laevis* manteniéndose su estructura. Cuando los inhibidores de la fosfodiesterasa estaban presentes en los medios de cultivo, los fotorreceptores que se distinguían en estas retinas normales experimentaron cambios degenerativos específicos. Estos fotorreceptores redondeados para arriba fueron sacados en el espacio entre la retina y el epitelio pigmentado. Con el aumento de los períodos de tiempo que seguían en la exposición del inhibidor muchos de los núcleos del fotorreceptor llegaron a ser pignóticos y las células

murieron.

Estos cambios degenerativos fueron restringidos a la capa de fotorreceptores y no implicaron las neuronas o las células gliales en la lámina retiniana más profundo. En experimentos bioquímicos, los niveles cíclicos elevados de GMP fueron observados después del tratamiento del inhibidor que eran coincidentes con los cambios degenerativos en los fotorreceptores. Estos estudios en la retina que se convierte más que un lazo ocasional entre los altos niveles de GMP cíclico y la degeneración de la foto receptor. Estos estudios de desarrollo condujeron a los estudios extensos distinguiendo la retina humana. Ambos análogos del nucleotido e inhibidores cíclicos de la fosfodiesterasa pueden causar muerte de la célula de la foto receptora en la retina humana. Cuando las retinas fueron cultivadas en corto tiempo, como 8 horas en la presencia del dibutil GMP cíclico o de fosfodiesterasa, la xantina del isobutilmetil (IBMX), los fotorreceptores de la barra y los cellos en otras capas de la retina mantuvieron morfología casi normal.

En estudios auto radiográficos se usa la leucina como etiqueta de plástico para la síntesis de la proteína, una inhibición específica de la incorporación de la escritura de la etiqueta por los fotorreceptores de la barra fue observada antes del tiempo que degenera esta célula. Aunque estos estudios todavía no se han ampliado a otros caminos metabólicos, se sabe que actualmente los niveles elevados de GMP cíclico pueden interrumpir un aspecto específico del proceso de la renovación en los fotorreceptores de la barra, que más adelante conduce a la degeneración y a la muerte. Actualmente, solamente los

estudios del (rd) en el ratón y el perro implican metabolismo cíclico alterado del nucleótido según lo causal implicado en la degeneración heredada del fotorreceptor.

Aunque no sabemos si hay cualquier forma de retinitis pigmentosa en el humano asociada con metabolismo cíclico del nucleótido alterado, los estudios que usan retinas humanas normales sugieren que los fotorreceptores de la barra en seres humanos son sensibles a los niveles elevados de nucleótidos cíclicos. Los estudios adicionales que usan este sistema pueden ayudar a evaluar el mecanismo específico de la toxicidad cíclica de GMP.

Peroxidación del lípido

Varias líneas indican evidencia del nacimiento divergente de la peroxidación de lípidos retinianos que pueden implicarse en ciertas degeneraciones retinianas, claramente las membranas externas del segmento son substratos ideales para las reacciones peroxidativas. Sus fosfolípidos de la membrana contienen la concentración más alta de los ácidos grasos polinsaturados de cadena de cualquier sistema de la membrana que se haya estudiado. Estos polinsaturados son especialmente susceptibles a la degradación oxidativa. La luz cataliza las reacciones en cadena del radical libre de peroxidación del lípido.

El requisito grande para el paso de oxígeno molecular por las células de la foto receptor causa un flujo del oxígeno de las células rojas de la sangre en los coriocapilares que pasan por el epitelio pigmentado y los segmentos externos al alcance de la mitocondria del segmento interno del fotorreceptor. Contra el

daño oxidativo en el segmento externo es producido el niveles altos de rehabilitación de vitamina E y de la disminución del superóxido. El último reduce el radical del superóxido al peróxido de hidrógeno.

Sin embargo, los niveles relativamente bajos del catalasa y de peroxidasa del glutamato (el anterior oxida el peróxido de hidrógeno para regar el oxígeno molecular y el último desintoxica los peróxidos del peróxido y del lípido de hidrógeno) hacen los segmentos externos retinianos vulnerables a los radicales del oxígeno producidos del peróxido de hidrógeno o de la reacción entre el peróxido de hidrógeno y el radical del superóxido.

En esta sección repasaremos el mecanismo para la producción de los peróxidos del lípido, y examinamos cuatro degeneraciones retinianas que puedan proceder con un camino bioquímico común de peroxidación del lípido.

Mecanismo de los peróxidos del lípido

Los lípidos son oxidados según el esquema general siguiente:

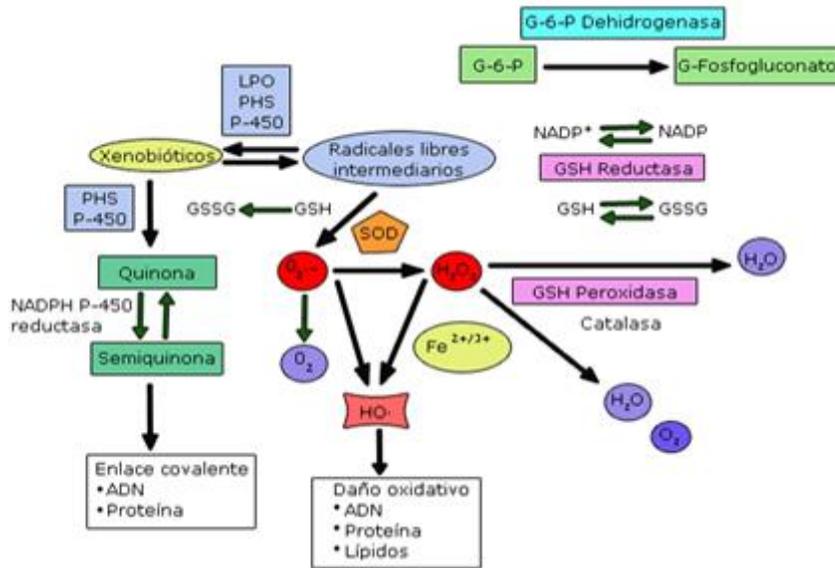


Figura 33. Estrés oxidativo.

Tomada de <http://scielo.sld.cu/img/revistas/rcsp/v37s5/fig0113e.gif>

El paso de progreso en cadena de la iniciación (i) implica la producción de un radical libre (r) que reaccione rápidamente con un largo-acido (LH) el presente polinsaturado adiposo de cadena en los fosfolípidos de segmentos externos a la forma que un radical del lípido (l) reacciona con oxígeno molecular para producir un radical peroxi del lípido (LOO) que alternadamente reaccione con otra LH a la forma un lípido (l) y un peróxido del lípido (LOOH). Éstos encadenan reacciones de la propagación (II e III) se pueden relanzar muchas veces, de modo que un solo radical (r) pueda dar lugar a los peróxidos numerosos del lípido.

La peroxidación se puede terminar por reacciones entre cualquiera de los dos radicales (intravenoso, V y VI) o por la intervención contra - de un uch del oxidante como vitamina E. El peróxido del lípido (LOOH) experimenta otros cambios químicos con la última producción del malonaldehído la estructura de la cual se muestra abajo:



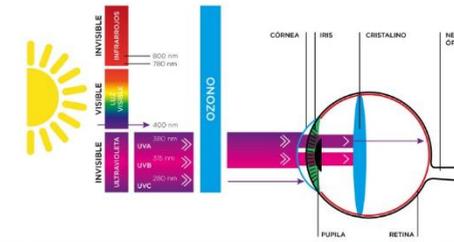
Este compuesto pequeño del bifunción (un homólogo del glutaraldehído, de un arreglo común del tejido fino activo para la microscopia del electrón) reacciona químicamente con los grupos amino libres de lípidos, de proteínas y de ácidos nucleicos para formar una base. El resultado de reaccionar con los lípidos y las proteínas en cualquier membrana será la pérdida de actividades enzimáticas que controlen las funciones celulares importantes tales como el mantenimiento de los gradientes iónicos del transmembrana, procesos del transporte, y la producción de la energía metabólica. La reacción con DNA o RNA afectará todos los aspectos del metabolismo de la célula de la duplicación del material genético con síntesis de la proteína. Cuando los productos de la oxidación del lípido se acumulan en suficientes cantidades para interrumpir irreversiblemente la función normal de la célula, la célula morirá.

El efecto de la iluminación constante

Se ha demostrado en varias décadas que la luz puede dañar la retina un modelo animal induce por Noel y sus colaboradores los cuales demostraron que la iluminación constante de las ratas albinas en un salón con luz ordinaria por un periodo corto de

tiempo un día llevaba a una degeneración específica de los fotorreceptores. Los niveles de iluminación fueron después puestos debajo de un calor térmico. Rapp y Williams demostraron que una mayor susceptibilidad de la retina superior a la luz puede dañar la retina comparado con otras regiones retinianas esta diferencia retinal no está relacionada con el contenido de melanina o el ángulo de iluminación incidente en humanos y retinas de primates también hay un riesgo de dañarse por luz, por ejemplo la exposición a los rayos de luz de 5000 fotones de luz incandescente antes de una enucleación demuestra tumores intra orbitarios que resultan de un daño morfológico de los fotorreceptores la incidencia directa de la luz puede dañar la retina humana, viene de estudios que demuestran que los individuos expuestos a una luz durante un periodo de varias horas puede estar relacionado con la adaptación a la oscuridad.

Sperling estudio que el efecto de las longitudes de onda específicas de la luz en los conos de los primates y descubrió que la respuesta a los conos azules puede destruir irreversiblemente la retina con luz azul y relativamente a altas densidades pero permanece por debajo del nivel en el daño térmico la evaluación formológica de estas retinas confirman que la destrucción específica de las corns, la respuesta bioquímica que lleva a la destrucción de la membrana por iluminación constante no es sabida todavía, una evidencia resiente lleva a sugerir, una peroxidación lipídica puede estar envuelta en estas degeneraciones retinianas las ratas alvinas expuestas a una iluminación constante de 100 a 125 fotones por 6 días demuestra una pérdida progresiva de los acidos grasos poli-insaturados en el ácido 22 después de los fotorreceptores.



	UVC 100 a 300 nm	UVB 200 a 315 nm	UVA 315 a 360 nm	LUZ AZUL 300 a 460 nm	LUZ VISIBLE 360 Y 700 nm	IR CERCAÑO 700 A 1400 nm	IR CENTRAL 1400 A 2008 nm
CÓRNEA	Conjuntivitis Ojo seco Pterigios Pingüeculas	Conjuntivitis Ojo seco Pterigios Pingüeculas	Conjuntivitis Ojo seco Pterigios Pingüeculas	Conjuntivitis Ojo seco Pterigios Pingüeculas		Conjuntivitis Ojo seco Pterigios Pingüeculas	Conjuntivitis Ojo seco Pterigios Pingüeculas
CRISTALINO		Catarata	Catarata				
RETINA	DMAE	DMAE	DMAE	DMAE		Retinitis Neuritis óptica	Retinitis Neuritis óptica

vítreo de conejo se aumenta por los niveles de peróxido lipídico en la retina a y afectan a la función de la retina se ha mostrado una evidencia de la reducción de amplitud de los ERG después de un tiempo debido a la producción de peróxidos lipídicos en retinas de ranas aisladas incubadas con ion de hierro y ascorbato se demostró también un rápido incremento de los niveles de peroxidasas en

Figura 34. Daños de las estructuras oculares por la luz.

Después de horas constantes de iluminación los peróxidos lipídicos en los bastones se cuadruplican Yowill y sus colaboradores observaron una pérdida del 22 de 6 osmios de las retinas en las ratas expuestas a una iluminación constante la cual está precedida por una disminución de los niveles de vitamina E en esta retina la perdida de vitamina E en los ácidos grasos poliinsaturados y en los peróxidos lipídicos se aumenta en esos modelos animales la degeneración de la retina requiere que la formación de la luz induce a radicales libres que pueden ser también en el proceso degenerativo efectos de inyecciones intravítreas de iones metálicos. Objetos extraños en el ojo llevan a degeneraciones retinianas en estudios experimentales un implante quirúrgico de hierro en un humor

un decremento en la amplitud del ERG, también se ha observado una rápida disminución del ERG en las ranas después de una inyección intravítrea de sulfato de hierro la amplitud del ERG se reduce en un 50% dentro de una hora y las respuestas no se recuperan en 2 días esta evaluación morfológica del tejido revela una destrucción y desorganización de los fotorreceptores en los segmentos externos con una pequeña o ninguna alteración en las células retinianas, el examen químico de estos conos aislados del segmento anterior muestran una reducción selectiva de 22 a 6 y un significativo incremento en los niveles de los peróxidos lipídicos la inyección intravítrea en las ratas alvinas resulta de una degeneración retiniana que es idénticamente a la observada con una iluminación constante los fotorreceptores en la retina superior fueron llamados más severamente al mismo tiempo con menores cambios degenerativos que fueron notados también.

Los efectos de las drogas

El agente antitumoral adriamicina fue recientemente visto por Kretser y Mehta para producir una degeneración retiniana en las ratas alvinas. La adriamicina es cardiotoxica y tiene un mecanismo de acción que se cree que es una formación de peróxidos lipídicos y en un número describe la adriamicina está a sido capaz de demostrar de generar los radicales libres de semiquinona la cual sirve como capturadora de electrones y el oxígeno formando radicales de superóxido en las ratas maduras sexualmente la inyección intraperitoneal en una dosis de 5 a 10 miligramos por kilogramo resulta de una destrucción completa de la células fotorreceptoras también se ha demostrado que a las membranas del segmento externo pueden también desorganizarse

en su estructura lamelar las degeneraciones retinianas resultan de una iluminación constante de una inyección intravítrea del hierro y de una inyección intraperitoneal de adriamicina la cual es común en las ratas alvinas la retina inicialmente está localizada como una sola fotorreceptora y más específicamente en los segmentos externos.

La porción superior de la retina es la más susceptible al daño los análisis bioquímicos de los animales mantienen una iluminación constante inyectado con ion hierro también hay una pérdida de los grasos insaturados y un aumento de los peróxidos lipídicos estos datos sugieren que las tres degeneraciones proceden a una vía común de ese mecanismo posiblemente debido a la peroxidación de los segmentos fotorreceptores.

Fibroplasia retrolental

Los infantes humanos prematuros que se mantiene a una atmosfera de oxígeno elevado y un riesgo de desarrollar la fibroplasia retrolental además de esto aumenta en un consumo de oxígeno límite y una duración. La RLF permanece siendo una fuente significativa para los daños retinales permanentes debido a que principalmente es un tratamiento agresivo en los muy pequeños y en los infantes a pre termino es una de las unidades de cuidado natal intensivo es una oxidación de los lípidos de la retina lo cual tiende a una degeneración retinal y produce también un daño que es en el desarrollo oxidativo de la retina. Un estudio clínicamente reciente soporta que la mayoría de las observaciones durante esta observación con vitamina E oral ayuda a llevar al plasma a los niveles de 1 a 2 miligramos reducir significativamente el desarrollo de la severidad de esta

enfermedad de la FRL una probabilidad de 0.012.

En comparación con un estudio ultra estructural también se han encontrado donantes de ojos los cuales son bebés pre término que murieron Kretzen demostró las uniones entre una célula donadora de estos infantes las cuales tuvieron una edad gestacional de 30 semanas y una exposición normal a las tensiones de oxígeno la proliferación de estas uniones es también un proceso que resulta en la formación de una interfase entre la parte vascular y avascular de la retina y entre las neovascularizaciones retinales y vitreas el suplemento de vitamina E ayuda a disminuir las uniones y lleva a la producción de una vasculatura normal y precede a una retina periférica avascular .

En los últimos estudios se ha descubierto también algunos efectos benéficos de la vitamina E el suplemento fue dado en infantes gestacionales de edad de 27 28 y 29 semanas de gestación con una probabilidad de 0.06 los infantes que tenían más de 30 semanas de gestación no pensaron tener un riesgo los que tenían menos de 27 semanas fueron también con una protección adecuada a la vitamina E oral y también se encontraron una administración de vitamina E como dosis profiláctica.

Estos estudios sugieren que las reacciones de oxidación probablemente la oxidación de lípidos, peróxido lipídico en la membrana de las zonas plasmáticas responsables del desarrollo anormal de las células en la RLF, además no es que la panacea sea un antioxidante la vitamina E sea la panacea protege durante las 27 a 29 semanas de gestación de estos daños que puede

producir esta patología.

La vitamina E está indicada también en los infantes que llegan a prematuros con menos de 1500 gramos, es una ayuda muy potente porque es un antioxidante muy potente puede ayudar también en la protección de estos infantes tan jóvenes de forma oral o intramuscular.

Metabolismo de los segmentos externos de los bastones (ROS) de la retina

Los segmentos externos de los bastones (ROS) están especializados para absorber luz y transformar la señal electromagnética en un mensaje biológico que alerta a la célula fotorreceptora e influencia las neuronas integradoras de la retina y el cerebro. Desarrolladamente, ellos se forman los cilios de los cilios no móviles de los segmentos internos de los fotorreceptores y ellos crecen a través de un proceso de ensamblaje de la membrana para obtener a través de madurez una configuración cilíndrica que es por lo menos 25 nanómetros de largo y 2-4 diámetros. El cilindro de ROS queda en el espacio subretinal y termina en las células del epitelio pigmentario que cubren con finas extensiones sobre la punta del segmento externo. En consecuencia, los segmentos externos de los bastones se atan a la célula visual y obtienen nutrientes de esta fuente.

También termina el epitelio pigmentario, el cual funciona de varias maneras para apoyar el metabolismo del fotorreceptor y su función. Por ejemplo, el epitelio pigmentario mantiene la barrera hematoacuosa y por eso, controla la composición química del fluido subretinal que baña los conos. También recolecta y degrada las membranas que cubren los ROS, y

las células del epitelio pigmentario almacenan vitamina A que es esencial para el crecimiento normal de ROS y para el mantenimiento del pigmento visual, rodopsina.

El metabolismo de ROS es alertado por la luz como podría esperarse por un componente de la célula visual que se especializa para la captura del fotón. En la oscuridad, la rodopsina, el pigmento visual y los bastones existen en una configuración de baja-energía. En este estado de adaptación a la oscuridad, la entrada de Na^+ es impedida en los ROS y, fisiológicamente, la célula se despolariza. Las neuronas despolarizadas liberan las señales químicas (transmisores) de su sinapsis para informar a las neuronas adyacentes de su estado de depolarización; y los fotorreceptores no son ninguna excepción a esta regla. En la oscuridad, la terminal de la sinapsis de la célula fotorreceptora está continuamente liberando el transmisor químico. El químico liberado informa a las neuronas adyacentes de la retina nerviosa que la célula del fotorreceptor está despolarizada. Las neuronas de segundo-orden integran esta información y la transmiten al cerebro, donde la información se interpreta para significar que “está oscuro”

La luz perturba el metabolismo de ROS comenzando una serie coordinada de eventos físicos y bioquímicos que activan el hiperpolarización de bastones las células visuales. La hiperpolarización inducida por la luz resulta de los cambios interiores en los ROS que bloquean la entrada de Na^+ . La hiperpolarización de ROS es señalada a la región de sinapsis de foto receptor e inhibe la descarga de transmisores químicos. Una proporción disminuida del transmisor es detectada por

las neuronas adyacentes, y esta información se transmite al cerebro. La información integrada le dice al cerebro que las células visuales son bombardeadas por la luz.

Los fotones de luz son capturados por la proteína del pigmento visual, los rodopsina, y la luz inducen cambios en los eventos moleculares metabólicos, los cuales restringen la entrada de Na^+ y causan hiperpolarización de los fotorreceptores. Algunos de los eventos que resultan de la captura de fotones por la rodopsina se entienden en detalle, otros parcialmente y algunos permanecen irresolutos.

Esta revisión intentará explicar lo que es conocido como los cambios inducidos por la luz en el metabolismo de ROS. También intentará esbozar un posible baston para los eventos metabólicos en la fototransducción proceso de ROS, pero no intentará resolverse si las mismas o diferentes reacciones controlan los mecanismos de adaptación ligera

Relaciones metabólicas entre los segmentos internos y externos de los bastones

Los ROS resaltan de la superficie externa de la retina “como un bosque de pino en la montaña” pueden ser separados de la retina para estudios metabólicos por agitación y pueden ser separados de los materiales celulares por centrifugación por gradiente de densidad. Un movimiento que los sacude separa muchos ROS de la base externa del segmento y, otros, en o debajo de la membrana limitante externa que los separan y los transportan a los organelos intracelulares del segmento interno y, por esa razón, ellos manifiestan una gama más amplia de las actividades metabólicas que el ROS, los cuales se rompen en el

cilio que los conecta.

El ROS está desprovisto de organelos intracelulares y en consecuencia tiene deficiente capacidad para la oxidación de la glucosa. Correspondientemente, los ROS son dependientes de la energía (ATP o GTP) la cual se genera vía metabolismo oxidativo en los segmentos internos de la mitocondria. Como será discutido más adelante, el ROS utiliza una cantidad considerable de ATP o GTP durante los mecanismos de la iluminación para transferir el ATP o GTP del segmento interno al ROS y a los metabolitos del nucleotido del ROS al segmento interno están al parecer presentes, pero siguen siendo sin resolver sin embargo, el beneficio neto de estas transferencias aparece proveer del ROS una fuente abundante de ATP y de GTP.

Compartimentos dentro del ROS

Un ROS se compone de centenares de discos unidos por membranas que se aplanan como una pila de monedas, los discos son encajonados por la membrana plasmática de la célula de la foto receptora y se componen de lípidos y proteínas. Las membranas de los ROS contienen una proteína visual de pigmento: la rodopsina (37.000 Daltons, P.M.), y una proteína estructural (290.000 Daltons P.M.) que estabiliza al parecer en un cierto número de ROS.

La rodopsina del disco representa por lo menos 85% de la proteína de la membrana del disco del ROS. Las membranas de los ROS son fluidas en naturaleza, con consistencia como aceite de oliva. La fluidez de la membrana permite a la

rodopsina moverse dentro del disco plano de la membrana y para interactuar recíprocamente con las proteínas que están en el disco de la superficie. El espacio lleno de fluido entre los discos está en continuidad con el citoplasma celular por el cilio conector y el compartimiento citoplásmico contiene compuestos metabólicos, por ejemplo, ATP, GTP, cGMP, y varias proteínas solubles. El dominio de las proteínas solubles es aún discutible se cree que las proteínas solubles se pueden unir a la superficie del disco de la membrana.

Metabolismo del ROS

Para entender el metabolismo de ROS, es esencial catalogar las capacidades metabólicas sabidas de la función del ROS. La tarea es hecha más fácil por el hecho de que el ROS tiene un repertorio limitado de las reacciones enzimáticas, y éstos se pueden clasificar bajo dos títulos: 1. Bioquímica del pigmento visual o Rodopsina, y 2. Bioquímica cíclica del GMP. La idea que la rodopsina es la clave para la función del ROS está establecida. El metabolismo y la acción del GMP cíclico en el ROS son de interés reciente.

Bioquímica del pigmento visual a rodopsina

El ROS adaptado a la oscuridad está adaptado para responder rápidamente a la absorción de un fotón de la luz por el pigmento visual, rodopsina. La rodopsina es el disparador que puede iniciar una serie de acontecimientos metabólicos que conducen a la hiperpolarización del ROS. El acontecimiento crucial que inicia el cierre de los canales de Na^+ en el plasmalema de los ROS no se ha resuelto, pero implica probablemente GMP cíclico y/o el Ca^{2+} . La Rodopsina es el componente clave en

la iniciación de los cambios metabólicos causados por la luz en el ROS. Es una proteína que es un componente integral de las membranas del disco del ROS. Una configuración en serpentina propuesta de la rodopsina en la oscuridad, con la terminal N en la superficie interior de la membrana del disco y la terminal C en la superficie externa o citoplásmica. Sobre la absorción de luz, la molécula proteica de rodopsina experimenta cambios conformacionales cambio que resultan de la reorientación de la porción terminal C en la superficie de la membrana externa.

Los cambios ocurren también en otros aspectos de la molécula, incluyendo la isomerización 11-cis retinal todo trans configuración, pero nuestro foco se restringe al cambio en la terminal C. La porción citoplásmica de la rodopsina parece ser importante en estimular varios aspectos del metabolismo ROS. Una reacción metabólica que es accionada por blanquear del rodopsina es la fosforilación de los aminoácidos en la terminal C de la rodopsina.

La reacción es catalizada por una enzima específica llamada el rodopsina quinasa (RK). La RK fosforila solamente la rodopsina blanqueada (peso molecular de 68.000) y su actividad es independiente de la regulación por el cGMP. Las enzimas se disocian de las membranas de los ROS en la oscuridad. Entre disco y disco hay líquido citoplásmico soluble, al parecer en la vecindad del rodopsina blanqueada, la RK se une a la superficie del disco y fosforila una de las cinco serinas y moléculas de treonina.

RK

Rodopsina blanqueado + ATP----- P-Blanqueada + ADP

La incorporación de fosfato a la rodopsina no previene la regeneración de rodopsina en la oscuridad. Los fosfatos son removidos muy despacio de la rodopsina en la oscuridad por otra enzima, la PPP, fosfoproteína fosfatasa.

PPP

P-Rodopsina ----- Rodopsina + Fósforo inorgánico

La defosforilación combinada con fosforilación y las reacciones de rodopsina implican hidrólisis de ATP a ADP y esta reacción del Pi proporciona unos 7 Kcal/mol de ATP hidrolizado y esta energía se debe utilizar para un cierto propósito metabólico o regulador. Un papel de fosforilación de la rodopsina en el metabolismo de los ROS sigue siendo incierto, pero puede modular la eficacia con la cual la rodopsina activa la hidrólisis de cGMP.

Bioquímica cíclica de GMP

Qué es GMP cíclico, y qué posible significancia podría este compuesto jugar en el metabolismo y la función del ROS. El GMP cíclico pertenece a una familia de los productos químicos llamados nucleótidos cíclicos. El cGMP y otros miembros de esta familia, cAMP, se encuentra en la mayoría de las células. Sin embargo, en el ROS, la concentración de cGMP es mayor que la de los nucleótidos cíclicos.

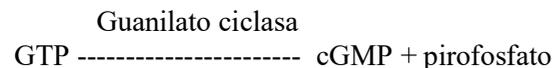
Los nucleótidos cíclicos actúan como efectores intracelular de la captura del fotón. Un mensajero intracelular se cree que

es esencial en la transducción, porque la luz absorbida en el pigmento visual de los ROS debe señalar una respuesta eléctrica en la membrana del plasma de ROS. Los discos de los ROS están físicamente separados de la membrana plasmática por el citoplasma de ROS, así el componente soluble citoplásmico puede servir como un mensajero entre los discos y la membrana plasmática.

El cGMP y el Ca^{2+} se proponen como candidatos que actúan como mensajeros citoplásmicos. Actualmente, hay evidencia escasa para identificar al mensajero definitivo. El metabolismo de GMP cíclico en los ROS es dinámico, y es modulado quizás por calcio en la oscuridad y por la luz durante la iluminación.

Metabolismo del cGMP en oscuridad

En la oscuridad, la concentración de GMP cíclico en la retina es más alta que lo observada en cualquier otro tejido fino del cuerpo. Esencialmente, todo el GMP cíclico de la retina se localiza en foto receptores del ROS, y mucho de él se concentra en el ROS (los conos y los bastones diferencian probablemente en este respecto. El cGMP es sintetizado de GTP por la reacción siguiente:



La enzima guanilato ciclasa de los ROS se encuentra en asociación con microtubulos de los cilios conectores o en los ROS. (Algún debate continúa alrededor si asocia la guanilato ciclasa a los discos del ROS.) Esta transforma GTP en GMP

cíclico, y el GMP cíclico conserva mucha de la alta energía que se almacena en los fosfatos gama y beta de GTP. Desde el cilio, el cGMP parece moverse por la difusión o gradientes electroquímicos en el ROS y los segmentos internos de los bastones. La guanilato ciclasa del ROS es modulado por la concentración del ion calcio (Ca^{2+}) debajo de 5 por 10^{-7} M, enzima es activada y, sobre esa concentración, la enzima existe en un estado inhibido mientras que poco se sabe hasta ahora sobre la regulación de Ca^{2+} dentro del ROS o de segmentos internos de los bastones. Se ha demostrado que la luz inicia la liberación de calcio de los fotorreceptores, con reingreso del calcio al parecer en la oscuridad.

Una explicación satisfactoria pero especulativa para el control de la síntesis cíclico de GMP en los ROS proviene del intercambio de calcio. Se estima que la concentración intracelular de Ca^{2+} en ROS adaptados a la oscuridad es cerca de 10^{-6} M. Esta concentración puede sostener guanilato ciclasa en estado inhibido. La liberación de fotorreceptores puede disminuir el nivel de calcio intracelular a concentraciones que pueden remover el estado inhibitorio de la guanilato ciclasa y permite que el cGMP se sintetice. La actividad de la guanilato ciclasa continúa en la oscuridad, siempre y cuando la concentración de Ca^{2+} permanezca reprimida y, a medida que la concentración de calcio aumenta a 5 por 10^{-7} M, la actividad de la guanilato ciclasa se debe suprimir.

La concentración de GMP cíclico en los ROS es estable en altos niveles en la oscuridad, al parecer porque ambos: la enzima que sintetiza la enzima fosfodiesterasa que hidroliza

la molécula son mantenidas en estado inhibitorio. Los mecanismos que restringen la fotofodiesterasa serán discutidos más adelante en la sección que se ocupa de reacciones activadas luz. ¿Cómo puede el cGMP participar en la regulación de las corrientes de Na⁺ en el ROS adaptado a la oscuridad? Si el cGMP es un efector de metabolismo del ROS puede actuar directamente sobre la membrana plasmática y los canales de Na⁺. Alternativamente, pueden modular otras reacciones que interactúan con la membrana plasmática y en consecuencia regula la entrada de Na⁺.

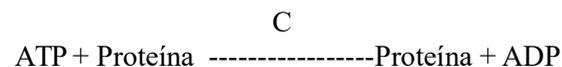
Mientras la acción directa del cGMP sobre la conductancia del Na⁺ no se ha explicado, probablemente el cGMP actúa indirectamente, usando fosfoproteínas específicas para implementar un respuesta metabólica.

El mecanismo por el cual se regulan las concentraciones de cGMP se hace por la enzima CNPK o proteína kinasa dependiente del nucleótido cíclico.



El cGMP interactúa con la unidad R de la enzima CNPK utilizando unidades catalíticas. Por si sola esta enzima es inactiva.

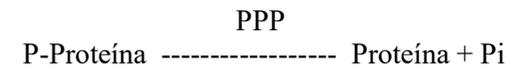
Esta reacción se lleva a cabo en altas concentraciones de cGMP, por ejemplo, en la oscuridad y libera ATP, así:



Proteínas endógenas de los ROS actúan como aceptores de fosfato en esta reacción y en consecuencia, en la oscuridad, se

aumenta la concentración endógena de fosfoproteínas.

Las proteínas endógenas de los ROS que son fosforiladas por CNPK son efectores cíclicos de cGMP e interactúan directamente con el plasmalema para facilitar la entrada de Na⁺ en la célula. Las fosfoproteínas son desfosforizadas y en consecuencia se reciclan por refosforilación, por la enzima PPP o fosfoproteínfosfatasa.



En consecuencia un patrón de fosfoproteína cíclico existe en los ROS, que en la oscuridad soporta un alto nivel de fosfoproteína. Así es un nivel más alto que de día. Las reacciones metabólicas, las cuales están reguladas por el cGMP se han identificado en los ROS parcialmente. Los ROS poseen CNPK soluble parcialmente (P.M: 165.000) que se disocia en la presencia de 10⁻⁵ cGMP en una unidad catalítica reguladora (P.M. 55.000). Las proteínas endógenas son fosforiladas por subunidades C catalíticas de la CNPK. Se han identificado en bovinos.

En resumen, los RO adaptados a la oscuridad contienen altos niveles de cGMP que regulan la fosforilación de proteínas endógenas. La concentración de proteínas endógenas es mayor en la oscuridad que en el día debido a las altas concentraciones de cGMP. Se ha propuesto que los altos niveles de fosfoproteínas actúan para mantener el acceso de Na⁺ en los ROS, manteniendo la despolarización.

Metabolismo de cGMP durante iluminación

La hidrólisis de cGMP es accionada para blanquear la rodopsina. Los altos niveles de GMP cíclicos que sean característicos del ROS adaptado a la oscuridad son reducidos rápidamente en la luz por una serie de reacciones metabólicas que ahora se entiendan parcialmente. La rodopsina blanqueada interactúa con un complejo de proteínas que se unen a la superficie de los ROS disco en la oscuridad. Este complejo tiene varios nombres (transducina, proteína-G, GTPasa ayudante) por diferentes investigadores.

Nosotros la llamaremos transducina. La transducina se compone de tres polipeptidos, designados, T alfa, T beta y T gama (T alfa 39000, T beta 36.000 y T gama 10.000). Los tres componentes se unen con GDP en la oscuridad y no hay actividad enzimática. Sin embargo, en presencia de rodopsina blanqueada participa la enzima para el intercambio de GTP a GDP. El atascamiento de GTP conduce al parecer a la disociación del complejo de las membranas del disco de los ROS en el líquido citoplásmico. El GTP entonces obra recíprocamente con el enzima fosfodiesterasa (PDE) que se ha mantenido en la oscuridad, en la configuración inhibida. La interacción entre Gotland PDE conduce a la activación de PDE el Hidrólisis de GTP y el desbloquear de GDP del PDE activado.



T alfa entonces se reasocia con Tbeta y Tgama para formar el complejo original. T alfa, beta y gama se pueden reciclar y actúan otra vez con rodopsina blanqueada. El resultado neto de un ciclo de T alfa es el hidrólisis de un GDA a GTP debido a

que

el ATP inhibe la reacción nucleotidasa y favorece el GMP y la reacción GDP kinasa.

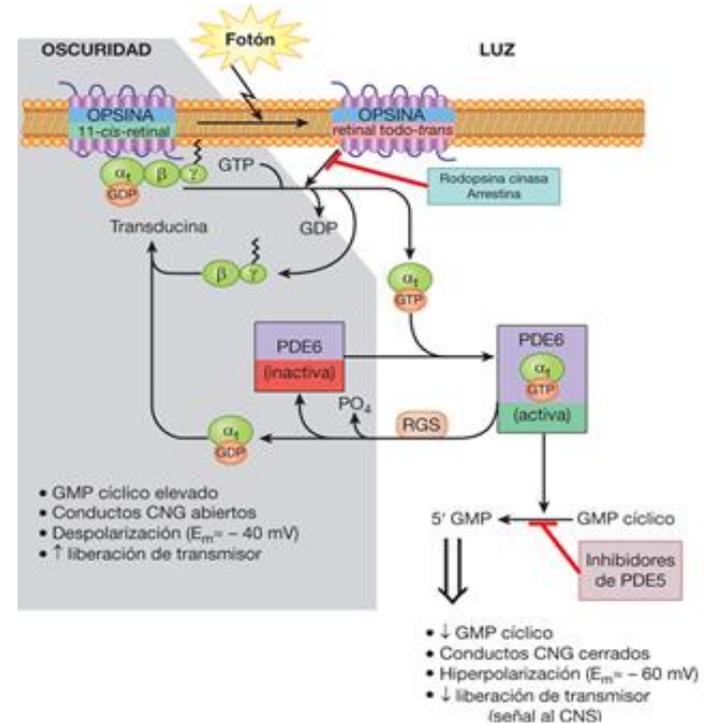
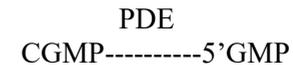
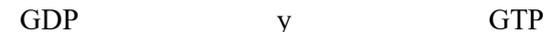


Figura 35. Cascada del cGMP en la luz y la oscuridad
 Tomada de:
https://accessmedicina.mhmedical.com/data/books/1468/brunton2_ch64_fig-64-07.png

El ciclo por lo tanto exhibe actividad GTPasa.



Los 5'GMP que se forman por la hidrólisis del cGMP se hidroliza más tarde por la guanosina o es reciclado para formar el



La concentración de ATP

Intracelular parece ser un factor determinante para degradar 5'GMP a guanosina o para reciclarla a GDP y GTP. EL ATP Inhibe la reacción de la nucleotidasa, mientras favorece las reacciones de las GMP Y GDP kinasas.

El resultado neto de estas reacciones es que el GTP se hidroliza durante la activación de PDE y el cGMP es hidrolizado por la activación de PDE.

La concentración intracelular de cGMP es una señal relevante para el ciclo de fosforilación/ desfosforilación de las proteínas solubles en la oscuridad.

Una caída en la concentración de cGMP impacta en la actividad kinasa y promueve la recombinación de subunidades catalíticas de CNPK y en consecuencia disminuyen la fosforilación de proteína.



En ausencia de una fosforilación continua de proteína, la caída de fosfoproteínas da una señal para la entrada de Na^+ en la oscuridad, se retira. Al disminuir la entrada de Na^+ , los ROS Se hiperpolarizan.

La cascada de los fosfenos es importante para producir cambios configuracionales. El metabolismo de los ROS adaptados a la oscuridad es dirigido por la formación de proteínas solubles fosforiladas, mientras que el metabolismo de

los ROS en iluminación, está dirigido a la remoción del efector: cGMP. Que controla la fosforilación de las proteínas solubles.

El metabolismo del ROS parece ser restringido principalmente a la transformación y a la utilización de la energía y a la manipulación de los gradientes iónicos. Nuestro conocimiento está lejos de completo, y varios aspectos del metabolismo del ROS son suficientemente incompletos confinar con el desconocido. Dos casos que vienen en mente son el papel de las P-proteínas en la regulación de la permeabilidad del ion y el papel del calcio en las actividades de los ROS. Ambas áreas están en la frontera de nuestro conocimiento, y las dos ediciones están probablemente relacionadas. Las proteínas fosforiladas existen en cualquier tejido pero el poder de fosforilación para regular los acontecimientos intracelulares no es bien entendido. En los ROS, no hay evidencia específica que las proteínas fosforiladas sirvan para regular los canales iónicos. Prevalece la idea que extensamente en la visión, y se asume que se hace en otros tejidos donde están al parecer efectuando los nucleotides cíclicos intracelulares.

La hipótesis es útil y quizás válida pero no puede excluir que el cGMP puede actuar en el ROS a través de un mecanismo que la fosforilación de la proteína. El calcio es otro compuesto que es un efector intracelular. Se ha identificado por muchos años como factor crítico en la regulación de la función de los ROS, y su papel no se puede descontar fácilmente. Nuestra ignorancia de los mecanismos para regular el transporte, el secuestro y la concentración del calcio tiende a dar al ion un valor místico. Una posición conservadora poder ser más provechosa en valorar

la importancia del cGMP y del calcio. Ahora, el cGMP y el Ca^{2+} amplían nuestro conocimiento y se puede asignar su papel en la regulación del metabolismo y/o de la función de los ROS.

Conclusión y resumen

Es en la retina donde se llevan a cabo uno de los mecanismos bioquímicos más importante de la visión. El metabolismo de los conos y bastones, su regulación y control.

Actividades

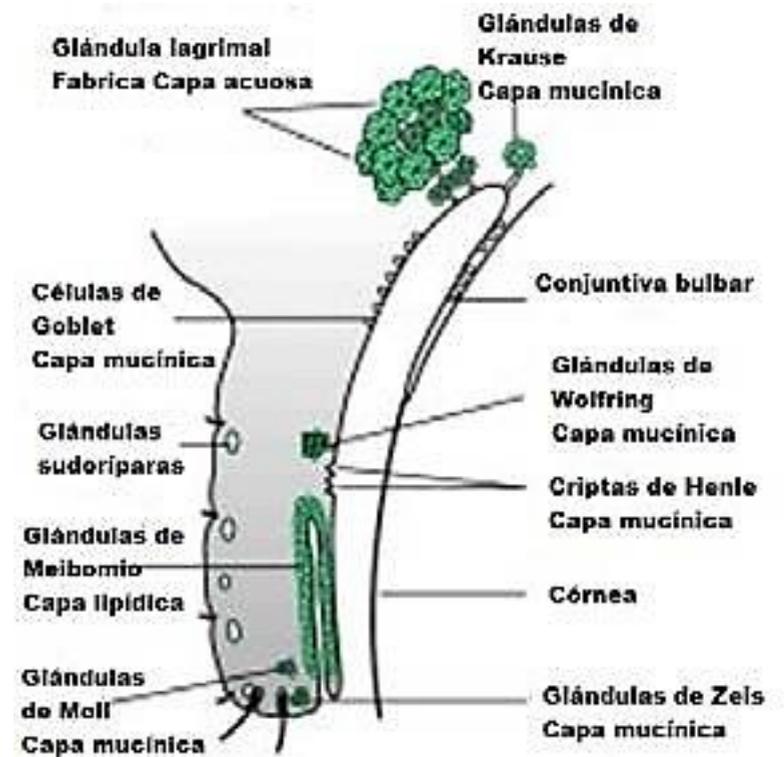
1. Explique en que consiste el metabolismo del cGMP durante la visión con luz y en la oscuridad
2. Qué función tiene la rodopsina en el sistema visual
3. Investiga qué filtros de lentes deben emplearse para prevenir el daño de la luz UV en las estructuras oculares.
4. En la actualidad se están realizando implantes de retina para pacientes con retinosis pigmentaria. Investiga sobre estos implantes de retina y cómo funcionan y realiza un breve resumen de su funcionamiento
5. Investiga las patologías asociadas al daño metabólico del metabolismo de la retina.



SOLUCIÓN DEL LAS ACTIVIDADES DE CADA CAPÍTULO

Capítulo I. Lágrima

1. Realiza un esquema de las estructuras oculares que intervienen en la formación de las capas de la lágrima.



2. Investiga que puede pasar si se deshidrata la córnea o se evapora la película lagrimal

En la lágrima se encuentran las proteínas, enzimas e inmunoglobulinas que protegen al ojo de las infecciones

oculares y de los alérgenos en la película lagrimal.

Si se deshidrata la lágrima los detritos, microorganismos y suciedades se depositarían en la córnea produciendo queratitis y la película de microorganismos conocida como biofil, la cual está compuesta por moléculas residuales del metabolismo, adhesinas y enzimas se pueden adherir en el epitelio corneal favoreciendo las infecciones.

3. ¿Qué patologías están asociadas a la pérdida de la película lagrimal?

Las enfermedades de la tiroides, autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico, artritis y síndromes metabólicos hacen que se disminuya la lágrima. Igualmente las patologías que sistémicamente son tratadas con diversos fármacos, indirectamente hacen que estas sustancias disminuyan la producción lagrimal.

4. Haz un mapa conceptual de las funciones de la lágrima

5. Investiga que test diagnósticos en la actualidad son empleados para estudiar la lágrima.

En la actualidad existen test diagnósticos invasivos y no invasivos, siendo los no invasivos los que más se emplean en la actualidad. Entre los invasivos están: Test de Schiller (considerado como el patrón de oro), hilo de rojo fenol y los no invasivos: Interferometría, menisco lagrimal, meibomiografía los cuales al no tener un contacto directo con la película no

interfieren en su producción.

Los test diagnósticos sirven para medir la estabilidad de la película lagrimal BUT: El tiempo de ruptura por su sigla en inglés (Break up time) y NIBUT (no invasive break up time).

Capítulo II. Córnea

1. Investiga sobre la importancia del metabolismo corneal en los usuarios de lentes de contacto y realiza un mapa conceptual sobre lo hallado.

El metabolismo corneal en los usuarios de lentes de contacto es importante para medir la hipoxia (baja concentración de Oxígeno), hipercapnia (alta concentración de CO_2 , que genera la acumulación de metabolitos en los usuarios con mala higiene o que usan los lentes por periodos prolongados de tiempo. Los diferentes materiales y biopolímeros con que se fabrican los lentes de contacto deben ser valorados con estudios clínicos para ver su compatibilidad con la película lagrimal, los grupos iónicos, la humectabilidad, toxicidad y ser compatibles con los tejidos oculares.

2. Investiga que significan los siguientes términos: Hipoxia, Hipercapnia, Hipoestesia y la relación con el metabolismo corneal.

Hipoxia: Baja concentración de oxígeno

Hipercapnia: Alta concentración de CO_2

Hipoestesia: Bajo umbral del dolor.

Estos términos se relacionan con el metabolismo corneal, cuando se acumula el ácido láctico en la córnea se aumenta la concentración de CO_2 , y se reduce la concentración de Oxígeno. Esto sucede en condiciones de anaerobiosis cuando el ojo permanece mucho tiempo cerrado como por ejemplo durante el sueño, razón por la cual amanecemos con los ojos rojos mientras se autorregula la concentración de oxígeno y la entrada del mismo al tejido.

3. ¿Qué diferencia hay entre hiperosmolaridad e hiposomolaridad corneal?

La hiperosmolaridad es cuando se aumentan los solutos en la córnea y la hipoosmolaridad cuando se disminuyen. Cuando existe edema se inflama la córnea se pierde el balance iónico en la matriz estromal.

4. Investiga los fármacos que se emplean para disminuir el edema corneal y sus mecanismos de acción.

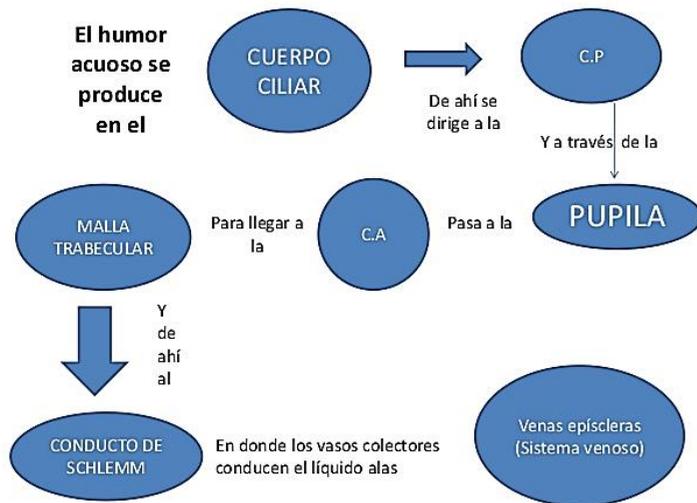
Se emplean colirios hiperosmóticos con el fin de reducir el edema corneal. Los antiinflamatorios tópicos oculares actúan a nivel de las ciclooxigenasas o de las prostaglandinas y se emplean cuando la inflamación es severa, sin embargo no son muy indicados en el caso de inflamaciones debidas a causas micóticas o virales y deben ser supervisado su uso por un especialista en cuidado visual.

5. Realiza un esquema del metabolismo de los glucosaminoglucanos en la córnea

Los glicosaminoglicanos (GAGs) son los heteropolisacáridos más abundantes del cuerpo. Estas moléculas son polisacáridos largos sin ramificaciones y contienen repeticiones de una unidad de disacáridos. Las unidades de disacáridos contienen una de dos azúcares modificadas, N-acetilgalactosamina (GalNAc) ó N-acetilglucosamina (GlcNAc) y un ácido urónico como el glucuronato o iduronato. Los GAGs son moléculas negativamente cargadas con una conformación extendida que brinda alta viscosidad a una solución. Los GAGs están principalmente ubicados en la superficie de las células o en la matriz extracelular (MEC). Junto con la viscosidad que brindan los GAGs también se observa una compresibilidad baja la cual hace que estas moléculas sean ideales como líquido lubricante de las articulaciones. Al mismo tiempo, su rigidez brinda integridad estructural a las células y provee vías entre las células, permitiendo la migración celular. Los GAGs específicos de significancia fisiológica son el ácido hialurónico, dermatan sulfato, condroitin sulfato, heparina, heparan sulfato y queratan sulfato. A pesar de que cada GAG tiene un componente disacárido que predomina (ver la Tabla abajo), existe una heterogeneidad entre los azúcares que forman parte de cualquier clase de GAG. En la córnea la acumulación de los GAG puede llegar a producir una mucopolisacaridosis en pacientes con déficit enzimales para su degradación acumulándose y produciendo distrofias corneales que llevan al trasplante de córnea.

Capítulo III. Iris

1. Realiza un esquema de la producción y el flujo del humor acuoso en un ojo normal.



2. Investiga sobre los fármacos empleados en diagnóstico ocular (midriáticos y ciclopléjicos) cuyos mecanismos de acción están basados en la fisiología del iris y realiza una tabla de los hallazgos.

Los fármacos empleados en el diagnóstico ocular para realizar midriasis y los ciclopentolatos actúan sobre los receptores farmacológicos situados en el músculo esfínter y/o dilatador de la pupila. Los más empleados son la tropicamida para producir midriasis y los ciclopentolatos para producir una parálisis ciclopléjica durante el diagnóstico de fondo de ojo o de valoración de estrabismos o tratamiento de ambliopía.

3. Realiza un esquema de la bomba de sodio potasio en los procesos ciliares

El humor acuoso se produce en los procesos ciliares del cuerpo ciliar, ubicado en la cámara posterior, y circula a través de la pupila hacia la cámara anterior. El humor acuoso es secretado activamente por el epitelio ciliado no pigmentado como resultado de un proceso metabólico activo que depende de varios sistemas enzimáticos, especialmente la bomba de sodio potasio + ATPasa ($\text{Na}/\text{K}+\text{ATPasa}$), que secreta iones de Na^+ dentro de la cámara posterior. El agua sigue de forma pasiva el gradiente osmótico. La anhidrasa carbónica también desempeña un papel, pero el mecanismo preciso no está claro. La secreción del humor acuoso se ve disminuido por factores que inhiben el metabolismo activo como la hipoxia y la hipotermia, pero es independiente del nivel de presión intraocular (PIO)

4. Explica en que consiste la bomba de sodio potasio y la razón por la cual el humor acuoso está libre de sangre.

La bomba de sodio potasio permite que en la barrera hematoacuosa formada por uniones estrechas del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y del endotelio de los capilares retinianos, se lleve un equilibrio osmótico entre los iones y no se permite el ingreso de plasma, ni células sanguíneas, excepto cuando esta barrera se rompe por un desequilibrio hidrodinámico en la bomba de sodio potasio se produce la migración de células y fluidos sanguíneos produciendo hifema (sangre en la cámara anterior).

5. Haz un cuadro con las enzimas que participan en el metabolismo del humor acuoso y sus funciones.

ENZIMA	FUNCIÓN
Anhidrasa carbónica	Cataliza la reacción de la formación del humor acuoso por la producción de HCO_3
ATP asas	Cataliza las reacciones del ATP
Hialuronidasas	Rompen el ácido hialurónico

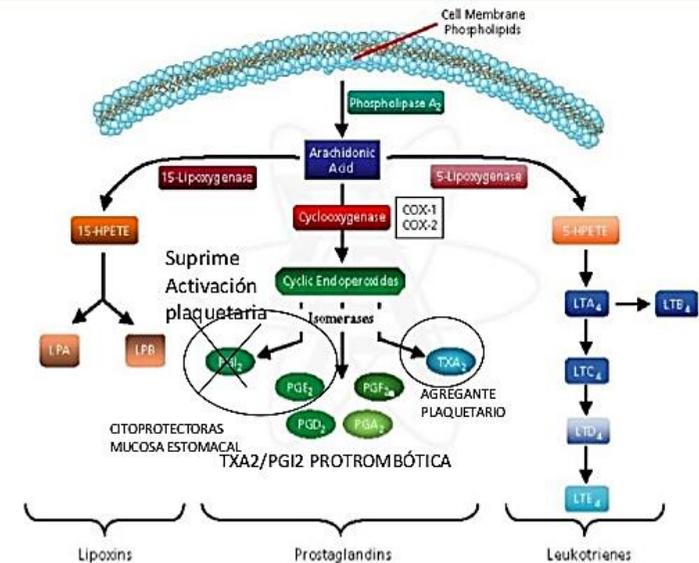
Capítulo IV. Humor Acuoso

1. Investiga como es el mecanismo de acción de los antiinflamatorios oculares esteroides y no esteroides.

Los antiinflamatorios oculares actúan inhibiendo mediadores químicos de la inflamación, en el caso de los antiinflamatorios no esteroides (AINES) se inhiben las ciclooxigenasas 1 y 2. (COX1 y COX2), mientras que los esteroides inhiben las prostaglandinas PG1 y PG2, y se estudian diferentes mecanismos de acción de nuevos esteroides menos tóxicos para mediar los procesos inflamatorios intraoculares.

2. Realiza un mapa conceptual con los mediadores químicos de la cascada del ácido araquidónico.

Cascada del ácido araquidónico



3. Realiza una tabla con los receptores farmacológicos del cuerpo ciliar: Neurotransmisores del sistema nervios simpáticos y parasimpáticos.

RECEPTOR	FUNCIÓN
Alfadrénérgicos	Receptores de adrenalina
Betadrénérgico	Receptores de adrenalina
Anticolinesterasas	Inhiben la función de la acetilcolina ACh

4. Investiga sobre el mecanismo de acción de los fármacos antiglaucomatosos y haz un resumen de sus mecanismos de acción en el humor acuoso

Los fármacos antiglaucomatosos funcionan disminuyendo la producción de humor acuoso o aumentando la salida del mismo. Los más empleados como el timolol, betaxolol, levobunolol son los encargados de bloquear los receptores B y disminuir la producción de humor acuoso y en la actualidad se emplean los análogos de las prostaglandinas como el travaprost y latanoprost entre muchos otros para disminuir la producción de humor acuoso o su salida.

5. Investiga que patologías se pueden presentar por daños en el equilibrio hidrodinámico del humor acuoso y del iris.

El glaucoma y la uveítis son las patologías más frecuentes en el desequilibrio debido a diferentes causas. En la primera, por el aumento y acumulación de humor acuoso se aumenta la presión intraocular y puede causar daños en las fibras ópticas del nervio y en la uveítis los agentes etiológicos son múltiples, van desde trauma a infecciones oculares y se requiere tratamiento adecuado para prevenirlas y mantener las estructuras del globo ocular en equilibrio hidrodinámico.

Capítulo V. Cristalino

Actividades

1. Investiga sobre los tipos de catarata que existen por opacificación del cristalino

Existen diferentes clasificaciones para la catarata, la cual se produce por la opacificación del cristalino. Una de las clasificaciones es por la estructura que se ve afectada del cristalino:

Catarata subcapsular: se da en la parte trasera del cristalino. Las personas con diabetes o que tomen medicamentos con altas dosis de esteroides corren un riesgo mayor de desarrollar este tipo de catarata.

Catarata nuclear: se asienta en la zona central (núcleo) del cristalino. Este tipo de catarata está asociado en mayor medida al envejecimiento.

Catarata cortical: se caracteriza por opacidades blancas en forma de cuña que comienzan en la periferia del cristalino y se extienden al centro de forma radial. Este tipo de catarata se da en la corteza del cristalino, es decir la parte que rodea al núcleo central.

2. Realiza un resumen con las proteínas y enzimas del cristalino y su función.

Las principales proteínas del cristalino son las cristalininas alfa, beta y gamma. Ellas son las encargadas de mantener un

medio transparente, los cambios en el estado de oxidación de estas proteínas, o cambios en la osmolaridad del cristalino pueden producir una desnaturalización o pérdida del estado nativo de las proteínas y agregación molecular.

Precisamente las cataratas resultan de cambios en la solubilidad de las proteínas del cristalino, que resultan en su agregación como en el caso de las cataratas seniles por el envejecimiento, la diabetes mellitus y la galactosemia, una enfermedad congénita en la cual la formación de cataratas resulta de un fenómeno fisiopatológico muy similar al que se observa en la formación de las cataratas diabéticas.

Otra enzima es la aldosa reductasa o aldehído reductasa es una enzima que reduce al grupo aldehído de las aldosas a un grupo alcohol primario, por lo que la aldosa se convierte en un polialcohol. La aldosa reductasa usa NADPH.H^+ como donador de Hidrógenos.

Reacciones típicas catalizadas por la aldosa reductasa son la formación de sorbitol (glucitol) y la formación de dulcitol (galactitol):



3. Explica la relación entre la opacificación del cristalino y el metabolismo de los carbohidratos

Al dañarse las proteínas cristalinas, por acumulación de radicales libres OH^- , el cristalino se opacifica, esto está relacionado con el metabolismo de los carbohidratos, que se

aumentan si no están las enzimas suficientes para degradarlos. Esta falta de metabolismo de los carbohidratos se observa en pacientes con diabetes y con déficit de enzimas con compromiso genético o metabólico.

Capítulo VI. Vítreo

1. Realice un mapa conceptual con los componentes bioquímicos del humor vítreo y su función

El humor acuoso y el humor vítreo están formados por ácido hialurónico, agua y solutos disueltos en su estructura.

2. ¿Qué diferencia existe entre el colágeno del humor vítreo con el colágeno de otros tejidos conectivos corporales?

Los tejidos conectivos están formados de colágenos pero existen cuatro tipos de colágenos con diferente arreglo de las fibras. En el ojo, las fibras de colágenos están ordenadas de forma tal que permiten el paso de los rayos luminosos a la retina, por ser un medio refringente.

3. Nombre cinco patologías o anomalías asociadas al humor vítreo.

Las Enfermedades de la Interface Vítreo-Macular (EIVM) son junto con la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) y el Edema Macular (EM) asociado a enfermedades vasculares (Retinopatía Diabética y Oclusiones Vasculares Retinianas) las patologías que más frecuentemente afectan a la

mácula (zona central de la retina y responsable de la agudeza visual). Las Enfermedades de la Interface Vítreo-Macular (EIVM) son debidas a una alteración mecánica de las distintas capas que forman la interface vítreo-mácula compuesta por córtex, vítreo posterior, hialoides posterior y superficie interna de la retina, entre las que ejercen fuerzas de tracción y contracción que secundariamente conducen a la afección macular. Estas lesiones suelen producirse por la formación de pliegues maculares, por la aparición de edema y quistes intrarretinianos, por roturas foveales o por desprendimientos de retina en polo posterior.

Otra enfermedad asociada es la hialosis asteroide (enfermedad de Benson) una enfermedad benigna caracterizada por la presencia de múltiples partículas blanco-amarillentas, redondas y birrefringentes, esencialmente compuestos de calcio y fosfato, dispersos en el vítreo.

El origen de la hialosis asteroide aún permanece desconocida, pero ha sido asociada con hipermetropía, diabetes mellitus, hipertensión arterial e hipercolesterolemia. La hialosis asteroide permanece ligada a la red de colágeno vítreo, y se mueve solo cuando la red oscila. Tiene un color dorado a la retroiluminación y blanco a la iluminación directa. Esta patología es generalmente unilateral y es más frecuente en pacientes con más de 60 años de edad.

Las moscas volantes y los centelleos son también causadas por el desprendimiento de vítreo posterior, durante el cual el humor vítreo se separa de la parte posterior del ojo. Esta

condición es más común en personas que tienen miopía, se han sometido a una cirugía de cataratas, han tenido una cirugía con láser YAG en el ojo o han tenido una inflamación en el interior del ojo

4. ¿Qué aminoácidos conforman el humor vítreo?

El vítreo está compuesto principalmente de una matriz de glucosaminoglicanos y posee gran cantidad de iones y aminoácidos. Los siguientes son los más encontrados: A. aspártico, A. Glutámico, asparagina, serina, glutamina, histidina, glicina, treonina, arginina alanina, tirosina, metionina, valina, triptófano, fenilalanina, isoleucina, leucina, ornitina, lisina, taurina.

5. ¿Cómo se reestablece la transparencia del vítreo tras un trauma ocular donde entre sangre a esta estructura?

Los mecanismos de recuperación posterior a un trauma, se evidencian por la salida de iones a través de la bomba de sodio potasio, la función del epitelio pigmentario de la retina y la reabsorción de componentes a través de los sistemas de transporte activo a través de las membranas.

Capítulo VII

Síntesis y volumen del fotorreceptor del segmento externo

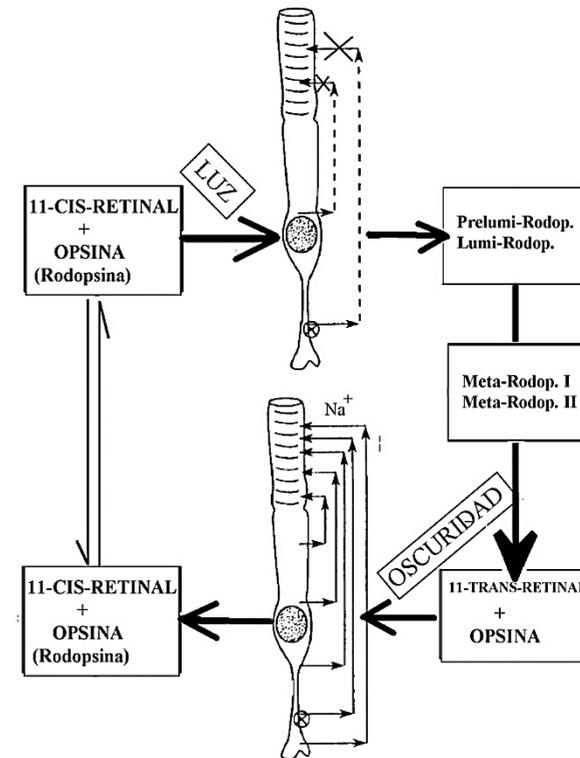
Actividades

1. Investiga aproximadamente cuantos foto receptores tiene el ojo humano

La retina contiene dos tipos de fotorreceptores, bastones y conos. Los bastones más numerosos, unos 120 millones, son más sensibles que los conos. Sin embargo no son sensibles al color. Los 6 a 7 millones de conos proveen la sensibilidad al color del ojo y están más concentrados en la mancha amarilla central conocida como mácula. En el centro de esa región está la “central fovea”, un área de 0,3 mm de diámetro, libre de bastones y con una densa concentración de conos.

2. Explica en un mapa conceptual que significa el blanqueamiento de la retina.

Los pigmentos visuales son proteínas complejas; pero se ha visto que la parte del pigmento que absorbe la luz (porción cromatófora) es una sustancia muy parecida a la vitamina A, se trata del aldehído de la vitamina A (retinal) en sus formas cis y trans. Los pigmentos visuales de la membrana fotosensible de bastones y conos son diferentes. En los bastones se encuentra la rodopsina y en los conos hay yodopsina. Para explicar los mecanismos fotoquímicos de la visión nos referiremos a los bastones por estar mejor estudiados (Fig. 4-7).



La rodopsina, proteína de la membrana de los discos de los bastones, tiene dos componentes, una proteína llamada opsina y un pigmento llamado retinal (11-cis-retinal). En presencia de luz, la rodopsina, en una billonésima de segundo, comienza a descomponerse, a través de varias formas intermedias hacia el 11-trans-retinal, más estable, con escisión de la parte proteica, lo que provoca pérdida de color de la molécula (blanqueamiento) y esto significa que no genera potencial receptor.

La rodopsina se sintetiza en ausencia relativa de luz y su síntesis implica la actuación de una enzima con aporte de energía metabólica para la reducción de todo el trans-retinal a cis-retinal. Después, este cis-retinal se recombina con la opsina para formar de nuevo rodopsina.

3. ¿Qué diferencia metabólica existe entre los conos y los bastones?

Los bastones son más numerosos que los conos, Los bastones contienen rodopsina, pero no son sensibles a la luz y son los responsables de la adaptación a la oscuridad conocida como visión escotópica. De otra manera, los conos son los fotorreceptores que responden a la luz en función de los pigmentos visuales que se encuentran incrustados a nivel de la bicapa lipídica de los repliegues en el caso de los conos y en los discos membranosos.

En los conos existe un pigmento denominado batorrodopsina el cual es sumamente inestable y se descompone en nanosegundos en la lumirrodopsina. Ésta, a su vez, se descompone en microsegundos en metarrodopsina I y a continuación en un milisegundo aproximadamente se forma la metarrodopsina II escotopsina. Este proceso requiere energía metabólica y está catalizada por la enzima retinal isomerasa. Una vez formado el 11-cis retinal, se recombina automáticamente con la escotopsina para volver a formar rodopsina, la cual permanece estable hasta que la absorción de energía lumínica vuelve a desencadenar su descomposición.

Existe una segunda vía química mediante la cual el todo-trans retinal se convierte en 11-cis retinal. Consiste en la conversión de todo-trans retinal primero en todo-trans retinol que es una forma de la vitamina A. Después, de todo-trans retinol se transforma en 11-cis retinol por la influencia de la enzima isomerasa; y, por último, el 11-cis retinol se convierte en 11-cis retinal que se combina con la escotopsina para formar nueva rodopsina. La vitamina A está presente tanto en el citoplasma de las bastones como en el epitelio pigmentario de la retina; en consecuencia, en condiciones normales siempre se encuentra disponible para formar nuevo retinal cuando se necesita por el contrario, cuando la cantidad de retinal en la retina resulta excesiva, el sobrante se convierte de nuevo en vitamina A, con lo que disminuye la cantidad de pigmento fotosensible de la retina. Esta interconversión entre el retinal y la vitamina A contribuye de modo especial a la adaptación a largo plazo de la retina a las diferentes intensidades de luz. La metarrodopsina II, también llamada rodopsina activa, es la que introduce los cambios eléctricos de los bastones que transmite después la imagen visual al sistema nervioso central. La primera etapa de la regeneración de la rodopsina consiste en la reconversión del todo-trans retinal en 11-cis retinal.

4. ¿Cuál es la función del EPR?

El EPR es una capa de células pigmentadas que aparece en el exterior de la retina el cual nutre a las células visuales. Está firmemente anclada a las coroides subyacente por la membrana de Bruch.

Las funciones del transporte de nutrientes, iones y agua;

la captación de la vitamina A circulante, su almacenamiento bajo su forma esterificada y su transformación en retinol, para después transferirla hacia los fotorreceptores; la eliminación del material de desecho acumulado al nivel de los fotorreceptores; la absorción de luz; la protección en contra de la fotooxidación y la secreción de factores esenciales para mantener la integridad estructural de la retina. Son muchos los padecimientos que afectan a la retina, sin embargo, la retinopatía diabética es la principal causa de ceguera a nivel mundial y ocupa en México el primer lugar.

Capítulo VIII. Retina

Actividades

1. Explique en que consiste el metabolismo del cGMP durante la visión con luz y en la oscuridad

El evento molecular inicial consiste en la absorción de un fotón por la rodopsina, el cual causa la isomerización del retinal, produciéndose un cambio conformacional de la rodopsina a su estado activo¹⁻⁹. La rodopsina, excitada por la luz, cataliza el intercambio de los nucleótidos GDP (guanosildifosfato) por GTP (guanosiltrifosfato) de una proteína G denominada transducina¹⁻⁹. Las proteínas G son un grupo de proteínas encargadas de enviar señales desde los receptores de membrana activados (en este caso la rodopsina) a las enzimas y a los canales en numerosos procesos sensoriales y hormonales de los organismos eucariotas. La transducina consta de 3 subunidades (alfa, beta y gama), siendo la subunidad alfa ($T\alpha$ -GTP) la utilizada para activar a otra enzima denominada fosfodiesterasa

(PDE). Como consecuencia de la activación de la fosfodiesterasa se estimula la degradación de una molécula denominada GMPc (monofosfato cíclico de guanosina)

2. ¿Qué función tiene la rodopsina en el sistema visual?

La rodopsina es una proteína transmembranal que, en humanos, se encuentra en los discos de los bastones de la retina. Consta de una parte proteica, opsina, y una no proteica que es un derivado de la vitamina A que es el 11-cis-retinal. Es inestable y se altera fácilmente con la energía lumínica, se decolora y descompone por exposición a la luz y se regenera con la oscuridad.

Una mayoría microorganismos marinos no fotosintéticos captan energía de la luz solar mediante rodopsina. La proteína permite a estos organismos utilizar la energía del sol para moverse, crecer y sobrevivir ante la falta de nutrientes. La rodopsina está altamente conservada y presente en los tres grandes dominios (arqueas, bacterias y eucariotas), lo que sugiere una aparición temprana y un papel fundamental en la evolución.

La opsina es una cadena polipeptídica formada por unos 348 aminoácidos. La opsina se distribuye en siete tramos de hélice alfa que se sitúan perpendiculares a la membrana unidos por partes proteicas sin estructura.

También se le llama púrpura visual, debido a su color y a que la encontró por primera vez en la retina de las ranas Franz Boll.

El carboxilo terminal se sitúa en la parte citosólica y el amino en posición intradiscal.

El 11-cis-retinal se sitúa unido a una de las hélices alfa en el centro de la molécula y colocado perpendicularmente. Esta colocación hace que cuando llegue luz incida en el 11-cis-retinal y este se transforme produciendo reacciones que llevan a un impulso nervioso.

Investiga qué filtros de lentes deben emplearse para prevenir el daño de la luz UV en las estructuras oculares.

Un filtro óptico es un medio que sólo permite el paso a través de él de luz con ciertas propiedades, suprimiendo o atenuando la luz restante. Los filtros ópticos más comunes son los filtros de color, es decir, aquellos que sólo dejan pasar luz de una determinada longitud de onda. Si se limitan a atenuar la luz uniformemente en todo el rango de frecuencias se denominan filtros de densidad neutra. Según su procedimiento de acción pueden ser de absorción, si absorben parte de la luz, o bien reflectivos si la reflejan. A este último grupo pertenecen los filtros dicróicos. Los usos de los filtros ópticos incluyen la fotografía, iluminación y numerosos usos científicos. Los filtros de absorción se elaboran depositando sobre la superficie de un sustrato transparente o mezclado en él, una sustancia con propiedades absorbentes de la luz. Según el rango de frecuencias que dejan sin filtrar, se clasifican en filtros de paso alto o de paso bajo, según si dejan sin filtrar las radiaciones de frecuencia superior o inferior respectivamente a cierto valor, denominada frecuencia de corte. En los filtros de paso

de banda se filtran las frecuencias por encima y por debajo de ciertos límites. La atenuación de la señal filtrada se mide mediante la transmitancia óptica del medio filtrante o su inversa, la absorbancia.

En la actualidad se están realizando implantes de retina para pacientes con retinosis pigmentaria. Investiga sobre estos implantes de retina y cómo funcionan y realiza un breve resumen de su funcionamiento

3. Investiga las patologías asociadas al daño metabólico del metabolismo de la retina.

BIBLIOGRAFÍA

Aisling Mann, Brian Tighe. Contact lens interactions with the tear film. *Experimental Eye Research* 117 (2013) 88e98.

Aydemir E, Breward CJ, Witelski TP. The effect of polar lipids on tear film dynamics. *Bull Math Biol.* 2011; 73:1171–1201.

Denoyer A, Rabut G, Baudouin C. Tear film aberration dynamics and vision-related quality of life in patients with dry eye disease. *Ophthalmology.* 2012; 119:1811–1818. DOI:10.1016/j.opthta.2012.03.004

Panda, Alok Kumar; Nandi, Sandip Kumar; Chakraborty, Ayon; Nagaraj, Ram H; Biswas, Ashis. Differential role of arginine mutations on the structure and functions of α -crystallin. *Biochim Biophys Acta*; 1860(1 Pt B): 199-210, 2016 Jan.

Nemeth Sh., Ledford, J. *Ocular Anatomy and physiology.* 2008. Slak incorporated. Disponible en https://books.google.com.ec/books?id=Cphm_fxwv18C&pg=PA30&lp-g=PA30&dq=tear+physiology&source=bl&ots=ocY1iZ7gIx-&sig=9dzTkVmc77JxZ4l3ZdW_HFVZ0YA&hl=es&sa=X-&ved=0ahUKEwiEtbS7-PzTAhVCKiYKHfBqAb44Ch-DoAQggMAA#v=onepage&q=tear%20physiology&f=false.

Parra A, Gonzalez-Gonzalez O, Gallar J, Belmonte C. Tear fluid hyperosmolality increases nerve impulse activity of cold thermoreceptor endings of the cornea. *Pain.* 2014; 155:1481–

Rohit, Athira; Willcox, Mark D P; Stapleton, Fiona. Effects of Lipid Supplements on Tear Biochemistry in Contact Lens Wearers. *Optom Vis Sci*; 93(10): 1203-1209, 2016 Oct.

Viaud-Quentric, K. Lefranc-Jullien, S; Feraille, L; Elena, P-P. Long-term tolerance of preservative-free eye drops containing macrogol hydroxystearate as an excipient. *J Fr Ophthalmol*; 39(2): 156-63, 2016 Feb.

Wojtowicz, Jadwiga C; Butovich, Igor A; McCulley, James P. Historical brief on composition of human meibum lipids. *Ocul Surf*; 7(3): 145-53, 2009 Jul.

Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, Tomlinson A, Calonge M, Boboridis KG, Akova YA, Geerling G, Labetoulle M, Rolando M. Role of hyper-osmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf*. 2013; 11:246–258

Chinnery, H.R., McMnamin, P.G. & Dando, S.J. Pflugers Macrophage physiology in the eye. *Arch - Eur J Physiol* (2017) 469: 501. doi:10.1007/s00424-017-1947-5

Fernández A., Moreno J., Prósper F., García M., Echeveste J. Regeneración de la superficie ocular: stem cells/células madre y técnicas reconstructivas. *Anales Sis San Navarra [Internet]*. 2008 31(1): 53-69. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo>.

[http?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000100005&lng=es.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC451137/)

Knickerbein JE, Watkins SC, McMnamin PG, Hendricks RL (2009) Stratification of antigen-presenting cells within the normal cornea. *Ophthalmol Eye Dis* 1:45–54

Namba, Hiroyuki; Narumi, Mari; Susa, Shinji; Ohe, Rintaro; Kato, Takeo; Yamakawa, Mitsunori; Yamashita, Hidetoshi. Corneal vesicles accumulate collagen VI associated with tissue remodeling in apolipoprotein a-I deficiency: a case report. *BMC Ophthalmol*; 17(1): 11, 2017 Feb 08.

Tran, Thuy Linh; Hamann, Steffen; Heegaard, Steffen. Aquaporins in the Eye. *Adv Exp Med Biol*; 969: 193-198, 2017. Adhikary G, Crish JF, Bone F, Gopalakrishnan R, Lass J, Eckert RL. An involucrin promoter AP1 transcription factor binding site is required for expression of involucrin in the corneal epithelium in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 1219-1227.

Budak MT, Alpdogan OS, Zhou M, Lavker RM, Akinci MA, Wolosin JM. Ocular surface epithelia contain ABCG2-dependent side population cells exhibiting features associated with stem cells. *J Cell Sci* 2005; 118: 1715-1724.

Charukamnoetkanok P. Corneal stem cells: bridging the knowledge gap. *Semin Ophthalmol* 2006; 21: 1-7.

Chee KY, Kicic A, Wiffen SJ. Limbal stem cells: the search for a marker. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006; 34: 64-73.

Dua HS, Saini JS, Azuara-Blanco A, Gupta P. Limbal stem cell deficiency: concept, aetiology, clinical presentation, diagnosis and management. *Indian J Ophthalmol* 2000; 48: 83-92.

Dua HS, Saini JS, Azuara-Blanco A, Gupta P. Limbal stem cell deficiency: concept, aetiology, clinical presentation, diagnosis and management. *Indian J Ophthalmol* 2000; 48: 83-92.

Balazs EA. Functional anatomy of the vitreous. En: Duane TD, Jaeger EA, editors. *Biomedical Foundations of Ophthalmology*. Philadelphia: Harper and Row; 1984

Devgun MS, Dunbar JA. Biochemical investigation of vitreous: applications in forensic medicine, especially in relation to alcohol. *Forensic Sci Int* 1986; 31 (1): 27-34 Holmgren P, Druid H, Holmgren A, Ahlner J. Stability of Drugs in Stored Postmortem Femoral Blood and Vitreous Humor. *J Forensic Sci* 2004; 49 (4): 82

Society of Forensic Toxicologists. Forensic toxicology laboratory guidelines. Available from: URL: http://www.soft-tox.org/files/Guidelines_2006_Final.pdf.

Zilg B, Bernard S, Alkass K, Berg S, Druid H. A new model for the estimation of time of death from vitreous potassium levels corrected for age and temperature. *Forensic Sci Int* 2015;

254: 158-66

Agarwal A, Kumar DA, Jacob S. Fibrin glue-assisted sutureless posterior chamber intraocular lens implantation in eyes with deficient posterior capsules. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34(9):1433-8.

Agarwal A, Kumar DA, Nair V. Cataract surgery in the setting of trauma. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2010; 21(1):65-70.

Heimann K. Principios fundamentales para el éxito en el manejo del trauma ocular. *Highlights of Ophthalmology*. 2000; 23(5):47-54.

Ferenc K, Viktoria Mester. Lens. En: Ferenc K. *Ocular Traumatology*. New York: Springer; 2008. p. 245-68.

Choo-Kang E, McKoy C, Escoferry C. Vitreous humor analytes in assessing the postmortem interval and the antemortem clinical status. *West Ind M J* 1983; 32: 23-6.

Pelander A, Ristimaa J, Ojanpera I. Vitreous humor as an alternative matrix for comprehensive drug screening in postmortem toxicology by liquid chromatography-time-of-flight mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 2010; 34 (6): 312-8.

Pelander A, Ristimaa J, Ojanpera I. Vitreous humor as an alternative matrix for comprehensive drug screening in postmor-

tem toxicology by liquid chromatography-time-of-flight mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 2010; 34 (6): 312-8

Jashnani KD, Kale SA, Rupani AB. Vitreous humor: biochemical constituents in estimation of postmortem interval. *J Forensic Sci* 2010; 55 (6): 1523-7.

Ramalho A. Interface vítreo-retiniana. En: *Dicionário de Oftalmologiar*. 1st. ed. Lisboa: Lidel; 2013.

Índice de figuras

Portada: The University of Queensland. Australia. Disponible en: <http://www.aibn.uq.edu.au/point-of-care-diagnostics-201240>. Consultado el 20 de Febrero de 2017.

Figura 1. Imagen óptica. México. Disponible en: <http://www.imagenoptica.com.mx/pdf/revista54/pelicula.htm>. Consultado el 20 de Febrero de 2019.

Figura 2. Capas de la córnea. Regeneración de la superficie celular. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000100005. Consultado Febrero 22 de 2019.

Figura 3. Representación esquemática de la glucólisis. Disponible en: <http://apuntesbiotecnologiageneral.blogspot.com.co/2014/05/principales-rutas-metabolicas.html>. Consultado febrero 17 de 2019.

Figura 4. Células del epitelio corneal. Disponible en: <https://es.slideshare.net/geradortega/anatomofisiologia-de-la-cornea>. Consultado febrero 17 de 2019.

Figura 5. Endotelio corneal. Disponible en: <http://www.oculist.net/downaton502/prof/ebook/duanes/pages/v4/v4c016a.html>. Consultado febrero 21 de 2019.

Figura 6. Flujo del humor acuoso. Disponible en <https://es.slideshare.net/rfvasquezr/anatomia-y-fisiologia-ocular>. Consultado febrero de 2019.

Figura 7. Metabolismo de los fosfolípidos. Disponible en:

http://www.prostaglandina.com/bioquimica_de_las_prostaglandinas. Consultado el 21 de Febrero de 2019.

Figura 8. Inervación autonómica del iris. Disponible en <http://areaprofesional.blogspot.com.co/2011/07/1.html>. Consultado el 21 de Febrero de 2019.

Figura 9. Inervación parasimpática del iris. Disponible en <http://areaprofesional.blogspot.com.co/2011/07/1.html>. Consultado el 21 de Febrero de 2019.

Figura 10. Innervación de los músculos oculares. Disponible en <http://neuraneuro.blogspot.com.co/2014/09/iii-par-oculomotor-o-motor-ocular-comun.html> Consultado el 21 de Febrero de 2019.

Figura 11. Mecanismos de acción de los fármacos que actúan en los procesos ciliares. Disponible en <https://farmacia-bioquimica.jimdo.com/farmacolog%C3%ADa/mecanismo-de-acci%C3%B3n-de-f%C3%A1rmacos-oculares/>. Consultado el 21 de Febrero de 2019.

Figura 12. Partes de cristalino. Disponible en <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-00000-00---off-0oftalmol--00-0---0-10-0---0---0direct-10---4-----0-11--11-mi-50---20-about--00-0-1-00-0-0-11-1-0gbk-00&a=d&cl=CL1&d=HASH0cec-772c8232a543cae26e.8.2.6.fc>. Consultado febrero 23 de 2019.

Figura 13. Reparación del DNA. Disponible en http://biologiamolecular-miguel.blogspot.com.co/2012_04_01_archive.html. Consultado en Febrero 21 de 2019

Figura 14. Fibras de colágeno en el cristalino ocular. <https://>

es.slideshare.net/omarrrr/cristalino-36312538. Disponible en Consultado en Febrero 2019.

Figura 15. Metabolismo y estrés oxidativo del cristalino. Disponible en http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol43_3_09/far11309.htm. Consultado febrero 22 de 2019.

Figura 16. Vía de EMnden Meyerhoff. Tomado de <https://nutricionpediatrica.wikispaces.com/Gluc%C3%B3lisis?response-Token=9347a792bd84c5e497d104cf5432bc79>. Consultada abril 2019.

Figura 17. Fibras de colágeno y ácido hialurónico en el vítreo. Tomado y adaptado de <http://optcabasicalc.blogspot.com/2016/06/el-segmento-o-polo-posterior-del-ojo.html>. Consultado abril 2019.

Figura 18. Fibra de colágeno. Tomado de <http://curso-plataforma-vibratoria.blogspot.com/2012/09/plataforma-vibratoria-colageno.html>. Consultado abril 2019.

Figura 19. Estructura química del ácido hialurónico. Tomado de <http://www.iqb.es/diccio/a/acido.htm>. Abril 2019.

Figura 20. Fibroblasto. Formación del colágeno. Tomado de <http://dgjaramillo.blogspot.com/2015/06/>. Consultado mayo 2019

Figura 21. Células del vítreo. Tomada de https://lh6.googleusercontent.com/proxy/bWdvMbQ0fuBpUTnPa8aqH1lhF-PGRHel_ZIFpe2jM_xj7sPp-hwHag-1q-liF7262Y35TaMqrzzmPuBp-l2ITenp0yV5Vzk6Ba82gLXFIIJd1v9UerxSvu1Lr_IXfAVQ=w1200-h630-p-k-no-nu. Consultado mayo 2019

Figura 22. Estructura de la retina. Tomado de <http://www>.

baja-vision.org/bjulio11/articulo.asp?id=84. Consultado mayo 2019.

Figura 23. Epitelio pigmentario de la retina. Tomado de http://ayudahispano-3000.blogspot.mx/2015/03/anatomia-humana_623.html?m=1. Consultado mayo 2019.

Figura 24. Espacio subretiniano. Tomado de <http://www.web.ioaba.es/desconoces-tu-retina/>. Consultado mayo 2019.

Figura 25. Conos y bastones en la retina. <http://www.web.ioaba.es/desconoces-tu-retina/>. Consultado mayo 2019.

Figura 26. Estructuras del Epitelio pigmentario de la retina. Tomado de https://es.slideshare.net/alevi_one/fisiologia-de-retina-13. Consultado mayo 2019.

Figura 27. Formación de Drusas en el Epitelio pigmentario de la retina. Tomado de https://www.scienceofamd.org/wp-content/uploads/2012/01/learn-es-slide_5.png. Consultado mayo 2019.

Figura 28. Rodopsina en la retina. Tomado de https://4.bp.blogspot.com/_X-9wLaJV-5U/TF22I76dAQI/-AAAAAAAA-B4M/n4p9BgGaUEY/s1600/4.png. Consultado mayo 2019.

Figura 29. Estructura de los conos. Tomada de https://c1.staticflickr.com/8/7598/16421253054_9468128515_b.jpg Consultado mayo 2019.

Figura 30. Blanqueamiento de la rodopsina. Tomado de <https://image.slidesharecdn.com/rodopsinare-tinitispigmentosa-pedrobaldera-130722071424->

phpapp02/95/el-papel-de-la-rodopsina-en-la-retinitis-pigmentosa-pedrobaldera-18-638.jpg?cb=1374810373. Consultado mayo 2019.

Figura 31. Posición cis-trans de la Vitamina A. Tomada de https://accessmedicina.mhmedical.com/data/books/1441/murray29_ch44_unfig-44-01.png. Consultado mayo 2019.

Figura 32. Segmento externo de los fotorreceptores. Tomada de <http://retina.umh.es/webvision/imageswv/rhodop1.jpeg>. Consultado mayo 2019

Figura 33. Estrés oxidativo. Tomada de <http://scielo.sld.cu/img/revistas/rcsp/v37s5/fig0113e.gif>. Consultado mayo 2019

Figura 34. Daños de las estructuras oculares por la luz. Tomada de: <https://www.bing.com/images/blob?bcid=TLXgNi9Vy5IA2w>. Consultado Abril 2019

Figura 35. Cascada del cGMP durante la luz y la oscuridad. Tomado de: https://accessmedicina.mhmedical.com/data/books/1468/brunton2_ch64_fig-64-07.png. Consultado mayo 2019.



ISBN: 978-9942-816-11-5



9 789942 816115