



**CAMBIOS ESTRUCTURALES
Y FISIOLÓGICOS
PRODUCIDOS POR
FOTOTOXICIDAD EN RETINA**

-TRABAJO FIN DE GRADO-

Cristina Rey Carrasco





UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

TRABAJO FIN DE GRADO

**CAMBIOS ESTRUCTURALES Y FISIOLÓGICOS
PRODUCIDOS POR FOTOTOXICIDAD EN RETINA**

Alumna: CRISTINA REY CARRASCO

Tutores: CARMEN MARÍA VÁZQUEZ CUETO Y ALFONSO MATE BARRERO

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Sevilla, Febrero de 2021

- RESUMEN -

La concienciación sobre los riesgos que la radiación ultravioleta (UV) puede ocasionar en nuestro sistema visual ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, pero a la hora de la verdad, la mayoría de la población no sabe ante qué tipo de daño nos enfrentamos. En concreto, los rayos UV y la luz de alta energía del espectro visible o luz azul, se identifican como franjas espectrales de alto riesgo, aunque hay muchos factores que pueden interferir, como la longitud de onda, el tiempo de exposición o el perfil individual de cada persona. En la actualidad sabemos que existen filtros que evitan esta luz tan perjudicial, pero ¿qué es lo que hace realmente la luz cuando incide en la retina? ¿cómo o a qué nivel se provoca el daño?

Su estudio ha suscitado gran interés, ya que, entre el aumento de la esperanza de vida y los hábitos cotidianos de hoy en día, cada vez estamos más expuestos a pantallas y otros objetos que emiten luz propia, lo que podría llegar a tener graves consecuencias en el futuro. En esta investigación nos centraremos en la parte más importante de nuestro sistema visual: la retina. No obstante, otras estructuras como la córnea, la conjuntiva o el cristalino, también podrían verse afectadas.

Para ello, se ha realizado una búsqueda exhaustiva en internet a través de bases científicas como *Pubmed*, *Scopus* o *Google Académico* revisando la bibliografía más reciente sobre la materia objeto del estudio. Como resultado se ha demostrado que el aumento de los radicales libres ocasionado por la fototoxicidad, tiene capacidad para producir daños irreversibles en los fotorreceptores presentes en la retina, pudiendo llegar a estar implicados en la patogénesis de algunas enfermedades oculares graves como la DMAE, la retinitis o el glaucoma.

Palabras clave: fototoxicidad, luz azul, radiación UV, epitelio pigmentario, apoptosis.

ÍNDICE:

1. INTRODUCCIÓN	6
1.1. QUÉ ES LA FOTOTOXICIDAD Y CÓMO PUEDE AFECTAR A NUESTRO SISTEMA VISUAL	6
1.2. LA LUZ AZUL	8
1.3. FISIOLOGÍA DE LA RETINA	9
2. OBJETIVOS.....	12
3. METODOLOGÍA.....	12
3.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	14
4.1. LA LIPOFUSCINA EN EL EPITELIO PIGMENTARIO DE LA RETINA.....	14
4.1.1. A2E: EL FLUORÓFORO PRESENTE EN LA LIPOFUSCINA.....	17
4.2. CONSECUENCIAS DE LA EXPOSICIÓN A LA LUZ AZUL	18
4.3. CONSECUENCIAS DE LA EXPOSICIÓN A LA RADIACIÓN UV	21
4.3.1. RADIACIÓN SOLAR.....	22
4.3.2. RADIACIÓN UV-C	24
5. CONCLUSIONES.....	25
6. BIBLIOGRAFÍA	26

ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
CNE	Capa Nuclear Externa
CNI	Capa Nuclear Interna
DMAE	Degeneración Macular Asociada a la Edad
EPR	Epitelio Pigmentario de la Retina
LED	Diodo Emisor de Luz (Light-Emitting Diode)
ROS	Especies Reactivas de Oxígeno (Reactive Oxygen Species)
SEF	Segmento Externo de los Fotorreceptores
UV	Ultravioleta

1. INTRODUCCIÓN

1.1. QUÉ ES LA FOTOTOXICIDAD Y CÓMO PUEDE AFECTAR A NUESTRO SISTEMA VISUAL

Normalmente la transmisión de la luz a través del globo ocular es benigna y sirve para dirigir la visión y el ritmo circadiano de nuestro sistema nervioso. Sin embargo, si existe una exposición prolongada a la luz muy intensa o una exposición a la luz ambiente de un ojo envejecido o uno joven en presencia de fotosensibilizantes, la luz puede llegar a ser peligrosa, lo que puede conducir a trastornos visuales e incluso desembocar en ceguera. El ojo está protegido gracias a un sistema antioxidante muy eficiente, donde los cromóforos presentes absorben la luz y disminuyen su energía. Durante la mediana edad, hay una disminución en la producción de enzimas antioxidantes y una acumulación de cromóforos endógenos que son fototóxicos (Roberts 2002).

A la retina no sólo llegan las longitudes de onda (λ) visibles, sino también algunas longitudes de onda del infrarrojo cercano. La radiación ultravioleta (UV) se absorbe en su mayoría en la córnea y el cristalino, y muy poca llega a la retina (Slone 2002).

La radiación UV se divide en tres franjas (Figura 1): UV-A (315-400 nm), la cual se subdivide en UV-A1 y UV-A2, UV-B (280-315 nm) y UV-C (100-280 nm). (Dupont et al. 2013). Debido a su menor carga energética, la radiación UV-A es considerada la menos nociva, aunque a nivel de retina podría provocar patologías como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). La radiación UV-B en cambio, podría causar hiperplasias conjuntivales, queratopatías o fotoqueratitis y es la causante de quemaduras solares y daño tisular (Cristancho Chaparro and Rey-Rodríguez 2020). Por último, la UV-C, aunque en su mayoría es absorbida por el ozono atmosférico, podría llegar a ser cancerígena si no nos protegemos correctamente de ella. En la actualidad proviene de fuentes artificiales como las lámparas utilizadas para la esterilización, el vapor de mercurio incandescente o las soldaduras de arco (Jurja et al. 2017).

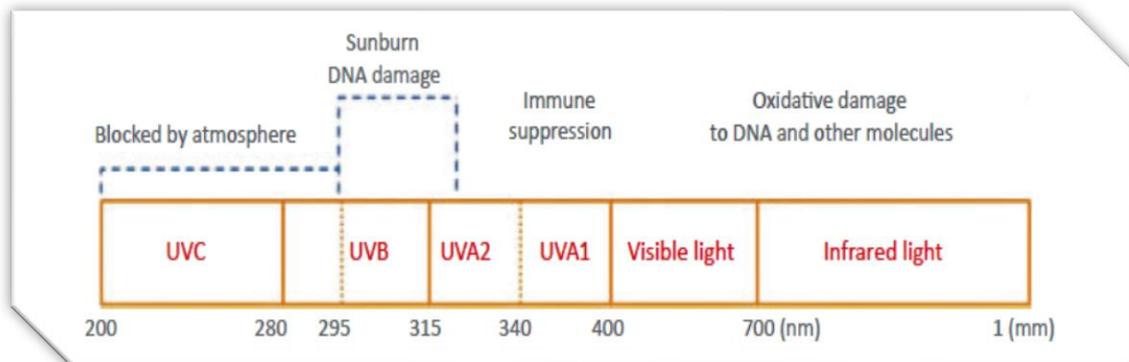


Figura 1. El espectro de la radiación solar. Imagen modificada de (Dupont et al. 2013)

Los rayos UV-A con longitudes de onda entre 315 y 400 nm y la luz azul (luz visible entre 400 y 500 nm), tienen la capacidad de provocar fototoxicidad en las células tras su exposición y podrían ocasionar alteraciones a nivel de la mácula, viéndose afectada la retina. Este daño es causado por la exposición del tejido de la retina a los radicales libres emitidos, estos afectarán particularmente a las estructuras tisulares con altas concentraciones de membranas celulares, como la parte externa de las células fotorreceptoras (conos y bastones). Además, los radicales libres inducen la oxidación de proteínas, razón por la cual este proceso induce un daño a la retina neurosensorial y al epitelio pigmentario (EPR) de esta (Cristancho Chaparro and Rey-Rodríguez 2020). Algunos de estos radicales son el anión superóxido, el peroxinitrito o el radical peroxilo, aunque el más reactivo es el radical hidroxilo (Korc et al. 1995).

Nos encontramos con bastantes posibles causas de este deterioro, entre ellas se encuentran las relacionadas con la exposición directa a la luz solar, algunas pueden ser debidas al trabajo por ejemplo con soldaduras, y otras debidas a la sobreexposición a algunos instrumentos con finalidades tanto quirúrgicas, como en la utilización de equipos de diferentes intensidades de luz (Cristancho Chaparro and Rey-Rodríguez 2020).

En la actualidad existe un grupo de pacientes con mayor riesgo al efecto de la fototoxicidad (Milanés Armengol et al. 2016):

- Niños: al tener un cristalino menos maduro y por ello más transparente, y la pupila más dilatada.
- Pacientes con antecedentes familiares de DMAE.
- Personas que trabajan al aire libre: trabajadores agrícolas, pescadores, constructores; al estar muchas horas bajo la sobreexposición del sol.
- Personas que trabajan en contacto con fuentes de luz y calor: soldadores, cristaleros o investigadores como se ha explicado con anterioridad.
- Personas operadas de cataratas: ya que la ausencia del cristalino aumenta la cantidad de luz que llega hasta la retina.
- Hipermétropes: esto es debido a las lentes convexas que usan para la corrección de su ametropía, estas actúan en modo lupa y concentran los rayos en la retina.
- Personas mayores: al tener mayor concentración de lipofuscina (un pigmento del que se hablará más adelante), esta incrementa la liberación de radicales libres.

1.2. LA LUZ AZUL

A la fracción del espectro visible con longitud de onda comprendida entre 400 y 500 nm se le llama coloquialmente luz azul. El sol y las fuentes de luz artificial, incluyendo las bombillas con diodo emisor de luz (LED) y los tubos de luz fluorescentes, son fuentes primarias de luz azul. Con la creciente popularidad de dispositivos de visualización con retroiluminación LED, como teléfonos móviles inteligentes, tabletas y pantallas de ordenador, nuestros ojos se encuentran cada vez más expuestos a ella (Leung et al. 2017). De un 25% a un 30% de luz azul procede de la radiación solar, un 26% procede de las lámparas fluorescentes de bajo consumo y un 35% de las lámparas o luces LED (Chen et al. 2016).

Se ha comprobado que el mayor impacto sobre la salud retinal producida por la exposición a la luz azul es la fototoxicidad aguda. Este daño, según dicen los expertos es fotoquímico y no

térmico, y según estudios en primates, alcanza su punto álgido en los 440 nm aproximadamente (Sliney and Freasier 1973).

Sin embargo, nos encontramos una contradicción, porque teóricamente la luz azul en exceso es dañina, pero también necesaria para la función visual normal, el ritmo circadiano y el reflejo de la luz pupilar. Las longitudes de onda de 480 nm reducen la contracción de la pupila, como consecuencia de ello, al producirse una reducción del reflejo conocido como miosis, el tamaño de la pupila es mayor de lo que debería y es más fácil que la luz atraviese los medios oculares llegando a causar daño en la retina (Smick et al. 2013).

1.3. FISIOLOGÍA DE LA RETINA

En el globo ocular encontramos varias capas diferenciadas. La capa más externa está formada por la esclerótica, que se encarga de la protección, y la córnea, una capa transparente que ayuda a dirigir la luz hasta el cristalino. La capa media, también conocida como úvea, está formada por la coroides, el cuerpo ciliar y el iris, esta región contiene melanocitos cuya función es evitar la dispersión de la luz. Detrás del iris se encuentra el cristalino, una lente con estructura biconvexa que enfoca los rayos de luz en la retina. Por último, en la capa interna encontramos la retina junto con el nervio óptico (Figura 2).

Estas estructuras, al estar continuamente expuestas a la radiación ambiental, tienen sistemas de defensa muy eficientes como las enzimas antioxidantes catalasa o superóxido dismutasa (SOD), compuestos antioxidantes como la luteína, la zeaxantina y el licopeno (que son carotenoides) y la melanina (Roberts 2002). La función de la melanina es eliminar los radicales libres, aunque también se reduce gradualmente con la edad (en un 50% entre los 24 y los 72 años) (Jurja et al. 2017).

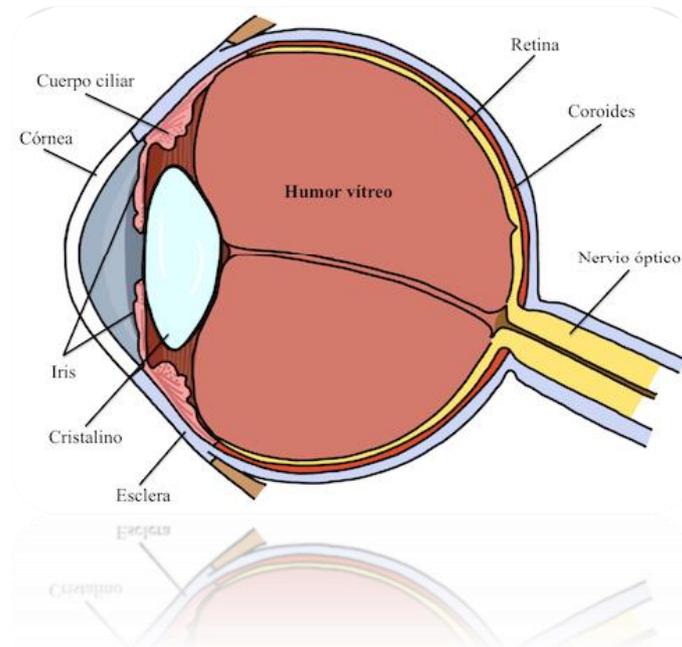


Figura 2. Anatomía del globo ocular. Imagen tomada de (Rios Zuluaga et al. 2017)

La retina es la capa más importante del globo ocular y su función es mucho más compleja que una simple conversión de señales luminosas a un modelo de actividad neural.

Podemos resumir las funciones de la retina en (Rojas Juárez and Saucedo Castillo 2012):

- Fototransducción de los fotones.
- Separación de las señales luminosas en canales ON y OFF.
- Percepción del color.
- Refuerzo del contraste.
- Detección de rasgos.
- Adaptación a la luz y la oscuridad.
- Regulación de los ritmos circadianos.
- Sincronización de movimientos oculares.
- Control de la pupila.
- Consolidación espacial de la imagen.

La visión comienza cuando la energía luminosa atraviesa los medios del ojo y llega a la retina (Figura 3). Allí los fotones se encargan de activar los pigmentos visuales de los fotorreceptores (conos y bastones) y a continuación, estos lanzan la cascada de fototransducción generando un cambio de potencial de membrana. Después, esta información se procesa y se transmite a través de las células ganglionares (cuyos axones forman el nervio óptico) en forma de potenciales de acción que van de la retina al cerebro y que, al llegar a la corteza visual, originan la percepción del campo visual (Rojas Juárez and Saucedo Castillo 2012).

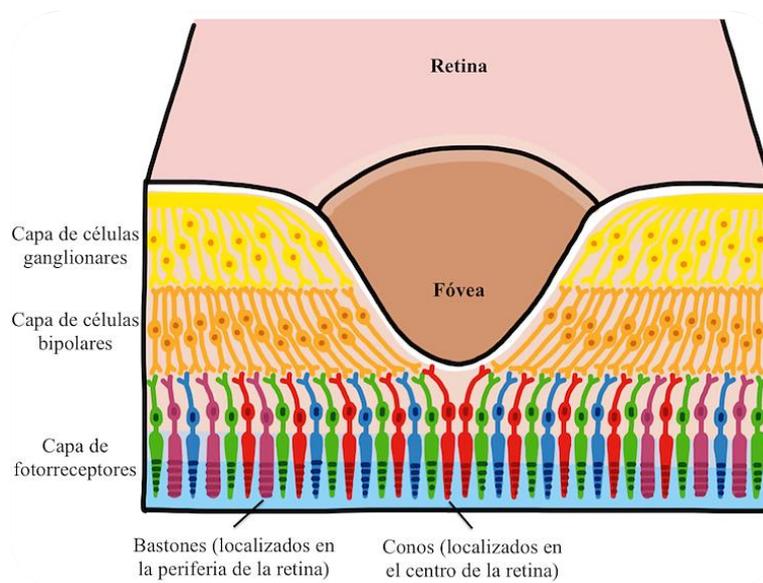


Figura 3. Capas de la retina con depresión foveal. Imagen tomada de (Rios Zuluaga et al. 2017)

La estructura del globo ocular y la transparencia de sus medios hacen que este órgano sea adecuado para proporcionar a la retina la radiación visible del espectro electromagnético (Dayhaw-Barker 2002).

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es revisar la literatura publicada más reciente con el fin de demostrar las posibles consecuencias que pueden ocasionar las diferentes longitudes de onda de la luz en nuestra salud visual, más específicamente a nivel de retina con el paso de los años.

Como objetivos secundarios se plantean los siguientes puntos:

- Conocer los diferentes tipos de luz a los que estamos expuestos en la actualidad.
- Profundizar en el conocimiento de las estructuras oculares y de la histología de la retina en concreto.
- Comprender los diferentes tipos de reacciones químicas que produce la luz cuando entra en contacto con las diferentes capas del ojo.

3. METODOLOGÍA

El presente trabajo consiste en una revisión bibliográfica realizada a partir de publicaciones e investigaciones experimentales acerca de la fototoxicidad y las consecuencias que puede tener sobre las distintas estructuras del medio ocular. Su diseño está basado en una búsqueda y comparación bibliográfica de una amplia variedad de artículos.

3.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Las bases de datos científicas empleadas para la búsqueda de información realizada en este trabajo han sido *Pubmed*, *Dialnet* y *Scopus* (accediendo desde el *Catálogo Fama* de la Universidad de Sevilla para la obtención de artículos que no estuvieran completos en otras bases de datos), junto a otros buscadores web como *Google Académico*. La bibliografía consultada estaba principalmente en inglés y español.

En la primera búsqueda realizada en la base de datos Pubmed, se introdujeron en la opción de búsqueda las siguientes palabras clave: “light damage” limitando los resultados desde el año 2000 hasta la actualidad. Se encontraron más de 230 artículos en inglés, y se seleccionaron

aquellos que más se ajustaron al tema del trabajo después de comparar sus títulos y resúmenes. En esta primera búsqueda se encontraron suficientes documentos para la obtención de nuevos conocimientos acerca de la fototoxicidad retiniana.

Los resultados y la discusión se realizaron en varias búsquedas con las siguientes palabras clave: “lipofuscin A2E” y “phototoxicity retina” donde la mayoría de la información se obtuvo de revisiones bibliográficas que contenían una amplia variedad de resultados experimentales relacionados con la lipofuscina y el A2E en distintos modelos animales.

Seguidamente, para la obtención de datos sobre la luz azul, se utilizaron las palabras clave: “blue light effect” en Google Académico, donde aparecieron más de 1000 resultados, pero sólo fueron seleccionados los documentos más relevantes.

Finalmente, para la comparación de las consecuencias ocasionadas por los diferentes tipos de luz, se recopiló información de artículos anteriores y de nuevos documentos encontrados, con una fecha prioritaria del 2000 a la actualidad y con resultados principalmente en humanos.

Todos los artículos recopilados han sido incluidos en el programa *Mendeley* como gestor de referencias bibliográficas.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este apartado del trabajo, se desarrollará la información obtenida de los diferentes recursos bibliográficos, los cuales han sido analizados y desglosados para conseguir extraer una serie de conclusiones.

Las primeras investigaciones sobre las posibles lesiones en retina causadas por la luz azul datan de hace un siglo y demuestran la fototoxicidad retiniana en roedores (Noell et al. 1966). Marshall, Mellerio y Palmer (Marshall et al. 1972) estuvieron inmersos en un proyecto parecido en el año 1972, aunque esa vez, experimentaron con palomas. Unos años más tarde, la industria de los implantes intraoculares decidió financiar estudios relacionados con la fototoxicidad para así demostrar con pruebas a la población las ventajas de los implantes intraoculares de color amarillo (Barrau et al. 2014).

Para comprender el mecanismo de la fototoxicidad, debemos dejar claro qué partes de la retina serán las más afectadas por los rayos de luz. Los dos tipos principales de células de la retina involucradas en la visión son los fotorreceptores (como se ha descrito con anterioridad), y las células del EPR, que se encuentran entre los fotorreceptores y la coroides, y serán las más afectadas por radiación UV. Estas últimas son las responsables de la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (Ustáriz-González et al. 2006), la protección antioxidante y el mantenimiento de la barrera hematorretiniana, entre otras funciones (Ouyang et al. 2020). Por el contrario, otras células de la retina como las ganglionares, las células de Muller, las amacrinas o las bipolares, no parecen estar directamente implicadas en la fototoxicidad (Hunter et al. 2012).

4.1. LA LIPOFUSCINA EN EL EPITELIO PIGMENTARIO DE LA RETINA

La lipofuscina es un pigmento con fluorescencia propia que se acumula en el lisosoma de las células con un metabolismo muy activo, como sucede en el EPR. El principal sustrato de formación de la lipofuscina en el EPR es el segmento externo de los fotorreceptores (SEF).

La exposición a la franja de luz de 400 a 450 nm activa el *all-trans-retinal* (ATR) acumulado en los SEF que, al reaccionar con el oxígeno, provoca estrés oxidativo en la célula. Como consecuencia, esto dificultará la digestión de los SEF y dará lugar a un proceso de acumulación de lipofuscina (Figura 4). La gran capacidad de absorción de este pigmento y su constante exposición a la luz y a las altas concentraciones de oxígeno proporcionan un ambiente ideal para la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), que tienen la capacidad de dañar el ADN, las membranas lipídicas y las proteínas. La fotorreactividad de estas células aumenta con la edad, ya que los gránulos de lipofuscina se van acumulando en el epitelio (Smick et al. 2013). Se quiere demostrar si estas reacciones son suficientes para causar una disfunción en un tejido celular intacto.

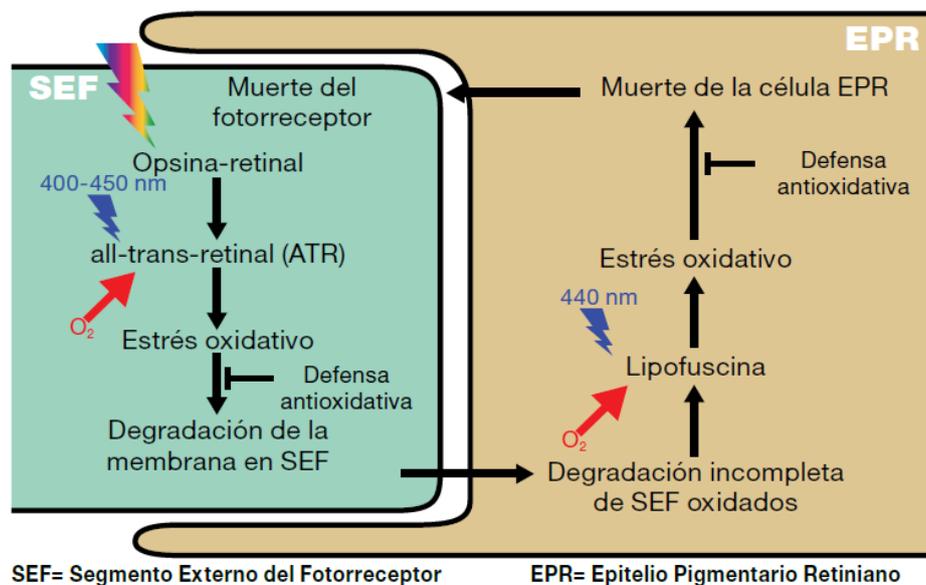


Figura 4. Mecanismos de fototoxicidad en la parte externa de la retina. Imagen modificada de (Smick et al. 2013).

Tras varios ensayos en células humanas del EPR (Davies et al. 2001), se demostró que si las células con lipofuscina quedaban expuestas a una luz con longitud de onda entre 390 y 550 nm

se producía una pérdida temporal casi total de las mismas, mientras que el resto, mostraba un aumento en la vacuolización citoplasmática y su morfología se vio alterada (Fig. 5A, C). Sin embargo, sin la presencia de lipofuscina o en la oscuridad, no se produjeron cambios morfológicos (Fig. 5E, F). Tampoco se alteraron aquellas células expuestas a una longitud de onda entre 550 y 800 nm (Fig. 5B, D).

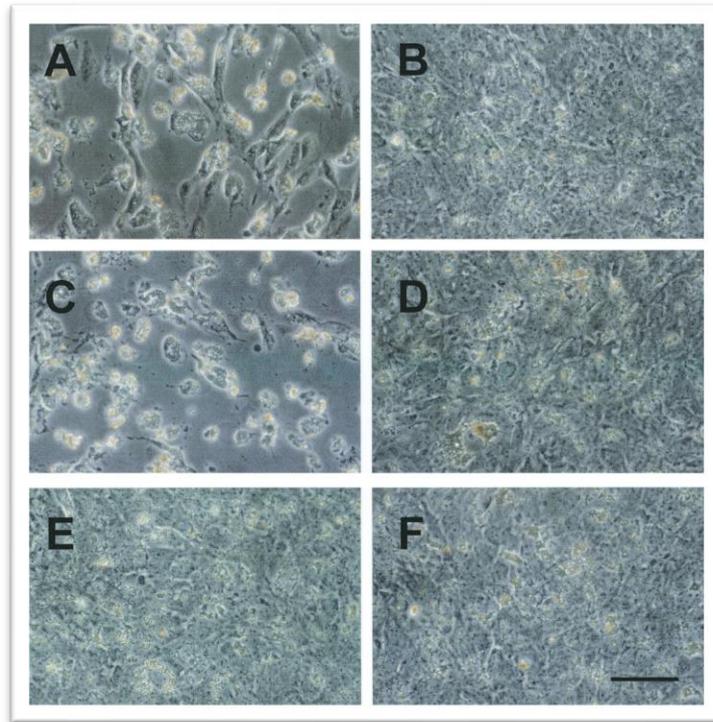


Figura 5. Micrografías de luz de células del EPR alimentadas con lipofuscina expuestas a la luz. Imagen modificada de (Davies et al. 2001).

La exposición del EPR humano incubado con lipofuscina durante 48 horas ha permitido demostrar una mayor toxicidad de la luz violeta-azul-verde con respecto a la amarilla-roja. La muerte celular se produce por apoptosis con activación de la caspasa 3 y la proteína p-53 (Barrau et al. 2014).

Estos ensayos confirmaron que la lipofuscina expuesta a longitudes de onda entre 390 y 550 nm tiene la capacidad de causar disfunciones celulares que pueden llevar a lesiones asociadas con el envejecimiento y la DMAE. Dependerá mucho del número de gránulos de lipofuscina presentes y del potencial antioxidante de las células (Davies et al. 2001).

Como dato de interés, cabe mencionar que las mutaciones en los alelos del gen ABCR, uno de tantos genes responsables de la DMAE, pueden provocar el comienzo de la enfermedad de Stargardt, una degeneración macular de aparición temprana caracterizada por una atrofia progresiva del EPR y una gran acumulación de lipofuscina (Sparrow et al. 2000). Sin embargo, el A2E, del que se hablará a continuación, no está presente en pacientes con esta enfermedad.

4.1.1. A2E: EL FLUORÓFORO PRESENTE EN LA LIPOFUSCINA

El N-retinilidén-N-retiniletanolamina, es un fluoróforo más comúnmente conocido como A2E. Este se forma en la retina y es un subproducto del ciclo visual. Se sabe que se acumula en el EPR con la edad y que fue el primer compuesto identificado obtenido de la lipofuscina (Crouch et al. 2015). Un fluoróforo es un cromóforo que tras su excitación por la luz tiene la capacidad de volver a emitir luz de una longitud de onda distinta. El A2E se excita con la luz azul y su máxima absorción está alrededor de los 440 nm (Smick et al. 2013).

Cuando el A2E se acumula en las células, se localiza en orgánulos ácidos que son capaces de reaccionar de una forma parecida a la de un detergente cuando está presente en concentraciones críticas, disolviendo las membranas celulares y dando lugar a la alcalinización de los lisosomas. Dado que el A2E absorbe sobre todo en la región azul del espectro, se formó un modelo de cultivo celular en ratones (Sparrow et al. 2000) que permitió estudiar los efectos de la luz azul en presencia y ausencia de A2E intracelular.

Para comprobar si las células eran susceptibles a la fototoxicidad inducida por la luz azul, tras cargarlas de A2E, al cabo de una semana fueron expuestas a una luz de 480 nm. Después de un ensayo de fluorescencia, se comprobó la muerte de estas células tras tiempos de 15 a 60

segundos. Las variaciones de velocidad de la muerte celular se debieron en parte a las diferentes cargas de A2E de las células individuales (Sparrow et al. 2000).

La apoptosis celular puede iniciarse desde las mitocondrias a través de la liberación del citocromo C, que conlleva a la activación de las caspasas. El A2E al reaccionar con oxígeno forma los epóxidos A2E, y se comprobó que las células que son portadoras de este tipo de epóxido mostraron un daño significativo mayor que las células con A2E simple (Lamb and Simon 2004). El oxígeno ayuda a que se produzca la apoptosis, casi tanto como lo hace la luz azul combinada con el A2E, por lo que, a menor cantidad de oxígeno presente, menor daño se produce. Está demostrado que los efectos en modelos animales no pueden compararse directamente con el posible riesgo en los humanos, ya que muchas características físicas cambian, pero son lo suficientemente fiables para establecer una correlación entre ellos (Behar-Cohen et al. 2014).

En el mismo estudio de (Lamb and Simon 2004) se confirmó que la vitamina E es bastante útil a la hora de evitar que el oxígeno reaccione con el A2E para formar un epóxido. Otro mecanismo de defensa de la retina es el pigmento macular, que está compuesto por carotenoides y es capaz de filtrar la luz azul, evitando que llegue a los fotorreceptores y al EPR. Lamentablemente, los niveles de este pigmento también descienden con el paso de los años (Smick et al. 2013).

En resumidas cuentas, el A2E tiene capacidad para causar disfunción a las células del EPR a través de la inhibición de la función del lisosoma (independientemente de la luz), haciendo que las células no se renueven y no expulsen los productos de deshecho, y a través de la fototoxicidad inducida por la luz azul (Schu et al. 2000).

4.2. CONSECUENCIAS DE LA EXPOSICIÓN A LA LUZ AZUL

La longitud de onda tiene un papel muy importante a la hora de producirse una lesión fotoquímica en la retina. Según la relación de *Planck* ($E=hc/\lambda$), donde E es la energía, h la constante de *Planck*, c la velocidad de la luz y λ la longitud de onda, un fotón proveniente de la luz azul tiene más energía que otros fotones de mayor longitud de onda, y esto ha sido comprobado por estudios *in vitro* e *in vivo* (Shang et al. 2017).

En un reciente estudio (Arnault et al. 2013) se examinaron ratas albinas durante dos horas bajo luz muy intensa y, antes de llegar a los noventa minutos, ya se había desencadenado la degeneración de sus fotorreceptores, sin embargo, la apoptosis celular se retrasó varias horas. Un dato relevante en este estudio es que la luz sólo hizo efecto en ratas portadoras de rodopsina, ya que el efecto tóxico de la luz azul se debe principalmente al blanqueamiento de esta. El daño inducido en las células del EPR de los ratones con acumulación anormal de A2E fue tan relevante que, después de esto, algunos ratones fueron considerados como modelos animales de la DMAE (Arnault et al. 2013), ya que mostraban las principales características de esta patología, como las drusas, la acumulación de lipofuscina, la apoptosis de las células del EPR o la neovascularización coroidal, como se puede observar en la Figura 6.

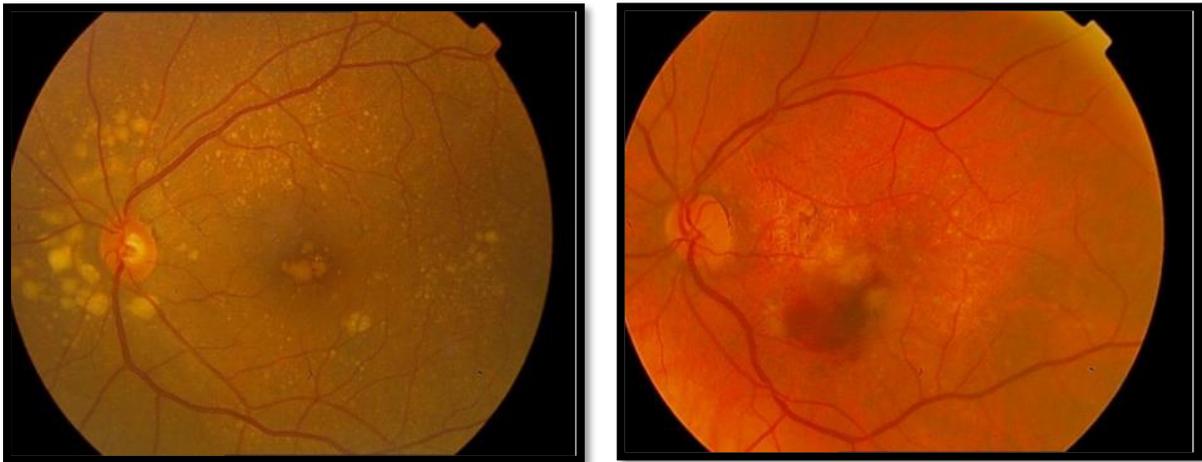


Figura 6. DMAE intermedia y avanzada en retina humana. Imágenes tomadas de (Al-Zamil and Yassin 2017)

La acumulación de ROS tiene la capacidad de aumentar la actividad del receptor de quimiocina C-C y ayuda a que se inicie una liberación de factores inflamatorios (entre ellos la caspasa-1) que

provocan la inflamación y la destrucción de la barrera hematorretiniana. Si se produce la inflamación de la proteína NLRP3 de las células, la interleucina-1 (IL-1) y la caspasa-1 comienzan a acumularse, lo que acaba conduciendo a un daño en los vasos sanguíneos y la muerte de los fotorreceptores (Kuse et al. 2017).

En cuanto a los daños producidos en el ADN, se demostró la ruptura de la doble cadena de ADN provocada por la luz azul *in vitro* e *in vivo* (Chen et al. 2019). También hay que destacar que el ADN mitocondrial no tiene un sistema de reparación de daños muy eficiente, por lo que estará más expuesto a sufrir variaciones. Si esto ocurriera, las ROS podrían llegar a causar un daño cíclico en el ADN (Ouyang et al. 2020).

Diversos estudios (Sparrow and Cai 2001) han confirmado que las mitocondrias expuestas a la luz azul presentan membranas alteradas y pierden sus crestas internas, esto se produce por el estrés oxidativo al que han sido expuestas por la presencia de ROS. También pueden hacer que se interrumpa la homeostasis del calcio mitocondrial, lo que destruiría el potencial transmembrana y con ello aumentaría la permeabilidad de la membrana. Si el citocromo C y el factor inductor de la apoptosis son liberados al citoplasma, esto dará lugar a la apoptosis celular (Ouyang et al. 2020). Una característica de la apoptosis temprana es que la fosfatidilserina (PS) se encuentra en la superficie celular, cuando normalmente está en la cara interna del plasma. Esto podría detectarse fácilmente con un conjugado fluorescente (Su et al. 2015).

Por otro lado, el daño histológico en la retina se produce a nivel de los melanosomas del EPR y los SEF. En un estudio con ratones (Peng et al. 2012), tras la irradiación de LEDs blancos de baja potencia con longitud de onda máxima de unos 450 nm, se observaron cambios estructurales tales como una pérdida notable de células fotorreceptoras junto con una reducción del grosor de la capa nuclear externa (CNE) tras 39 semanas de la exposición a la luz (Figura 7).

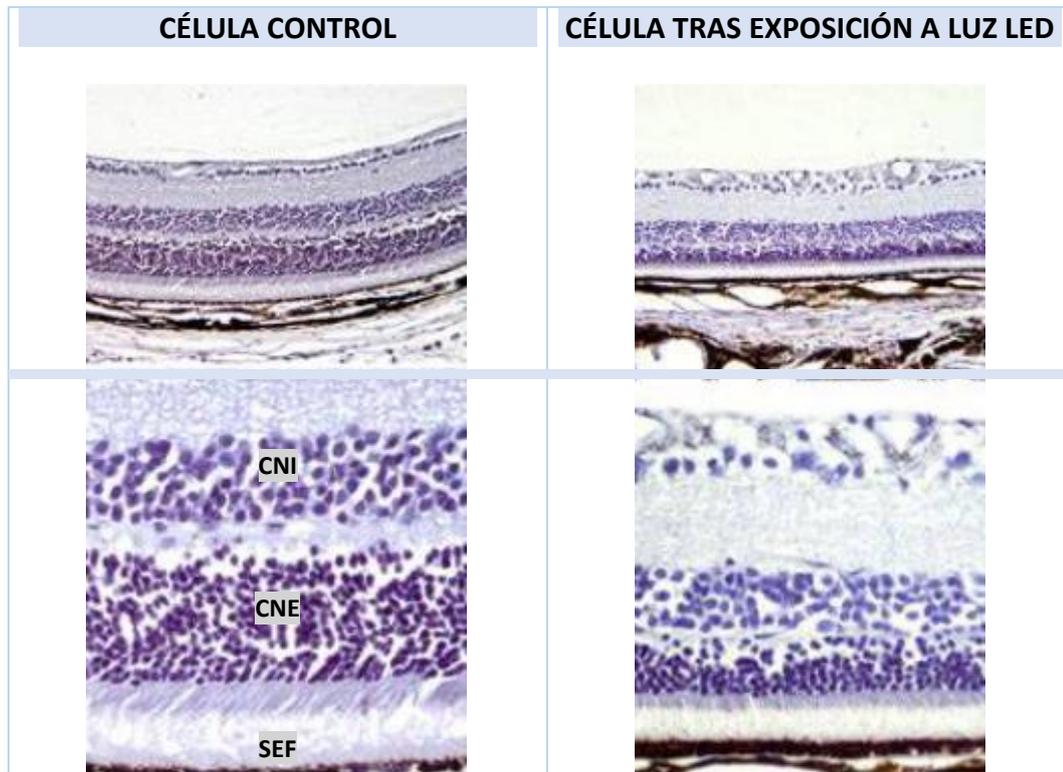


Figura 7. Comparación de imágenes de la tinción con hematoxilina de una sección de la retina en células control de ratones y con exposición a luz LED. CNI (capa nuclear interna, CNE (capa nuclear externa), SEF (segmento externo de fotorreceptores).

Imágenes modificadas de (Peng et al. 2012)

Se demostró, por consiguiente, que la luz azul puede inducir una lesión en la retina incluso si la iluminación proviene de un LED blanco de baja potencia.

4.3. CONSECUENCIAS DE LA EXPOSICIÓN A LA RADIACIÓN UV

La cantidad de radiación UV que llega a la retina en el ojo adulto es muy baja (1% en radiaciones por debajo de 340 nm y 2% entre 340 y 360 nm), pero es suficiente para provocar la degeneración de la capa nuclear externa. Además, debido a la disminución del grosor de la

capa de ozono en las últimas décadas, la cantidad de UV-B presente en la Tierra es cada vez mayor (Hamba et al. 2020).

La mayoría de los efectos provocados en la retina son de tipo fotoquímico, y para que esto se produzca, la energía del fotón de luz debe de superar un determinado umbral. Se pueden desencadenar varios tipos de reacciones, como por ejemplo la oxidación, la fotoisomerización, las reacciones electrocíclicas y la disociación fotoquímica (Youssef et al. 2011), todas ellas pueden provocarse directa o indirectamente.

Wu y colaboradores (Wu et al. 2006) demostraron que existen dos clases de daño fotoquímico: el de Clase I, que aparece tras exposiciones a irradiaciones relativamente bajas de luz blanca (<1 mW/cm²) y se localiza en los fotorreceptores; y el de Clase II, que se produce tras exposiciones a altas irradiaciones (>10 mW/cm²) y se limita al EPR pudiendo ocasionar un daño secundario el SEF. Ambos daños están presentes en diferentes especies animales.

4.3.1. RADIACIÓN SOLAR

La principal fuente de radiación UV presente en el medio ambiente es la radiación solar, de la que aproximadamente el 95% es UV-A y el 5% es UV-B. La córnea y el cristalino bloquean selectivamente la mayor parte de la radiación UV de 400 nm, pero permiten la transmisión de la visible e infrarroja entre 400 y 1400 nm a la retina (Abdellah et al. 2019). La radiación no ionizante generada por el sol es la responsable de lesiones coriorretinales, siendo la zona de la mácula la más sensible a la agresión fotónica (Jurja et al. 2017).

Una de las patologías más comunes causadas por una reacción fotoquímica producida por la radiación solar es la retinopatía o retinitis solar. Para que este daño se produzca, la persona tiene que contemplar sin protección adecuada un eclipse solar o mirar fijamente al sol. Algunos de los síntomas a las pocas horas de la exposición son: disminución de la visión, metamorfopsia, escotomas centrales o cefaleas. En el fondo de ojo es característico encontrar en la fóvea una mancha amarillenta que con el paso de los días se irá haciendo más rojiza (Figura 8). La magnitud del daño dependerá principalmente del tiempo de exposición (Jurja et al. 2014). Otro factor que

puede influir es la edad, ya que la función protectora del cristalino aumenta con el envejecimiento, y por el contrario, los niños son más propensos al mirar al sol sin ninguna protección (Abdellah et al. 2019).

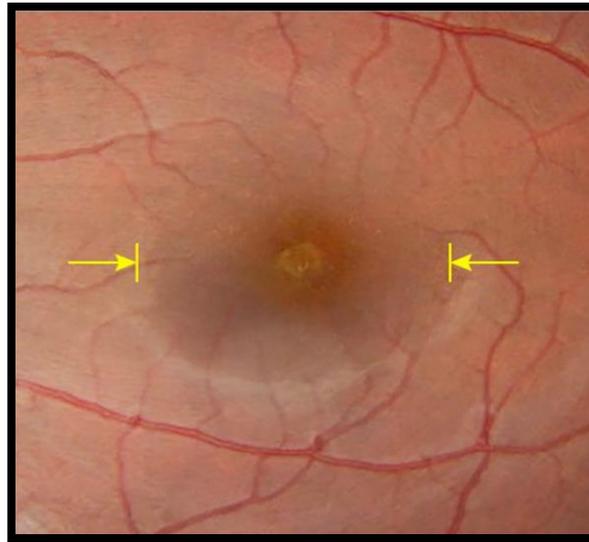


Figura 8. Fondo de ojo con retinopatía solar. Imagen tomada de (Carnielli 2019)

Otra alteración ocasionada por la exposición continuada a la radiación UV del sol es la fotoqueratitis, que se caracteriza por un aumento de la apoptosis celular, que conlleva a la aparición de úlceras, inflamación y edema del estroma corneal. También es importante mencionar el melanoma uveal, que es el tumor primario más común del globo ocular, con una incidencia anual de aproximadamente 2 casos por millón en los países del sur de Europa a 8 casos en los países del norte (Jurja et al. 2017).

En cuanto a los rayos UV-B, se ha demostrado que están relacionados con la catarata cortical y el envejecimiento del humor vítreo, pudiendo llegar a provocar el desprendimiento del mismo (Cruickshanks et al. 1992). También una exposición prolongada puede ralentizar la proliferación de las células endoteliales presentes en la córnea, reduciendo el grosor del epitelio corneal (Hamba et al. 2020).

4.3.2. RADIACIÓN UV-C

Afortunadamente, los rayos UV-C no consiguen atravesar la estratosfera, ya que la capa de ozono actúa como barrera de protección. Sin embargo, la aparición de instrumentos como lámparas germicidas u otros sistemas de esterilización de bacterias y virus, han hecho que este tipo de radiación UV esté presente en el día a día de muchas personas (Hamba et al. 2020).

En casos excepcionales como los soldadores, la exposición directa y prolongada a la radiación UV-C ha producido lesiones temporales en la córnea, como la fotoqueratitis aguda, por lo que es muy importante usar una protección adecuada si se trabaja con este tipo de luces.

No se ha demostrado aun que esta radiación afecte a la retina, ya que es absorbida en su mayoría por la córnea y el cristalino (Glickman 2002).

5. CONCLUSIONES

A partir del análisis de los resultados que se han obtenido en este trabajo y según los objetivos que se plantearon, se puede concluir que:

- No hay evidencias de que la luz azul aumente el riesgo de lesiones fotoquímicas si se hace un uso moderado de la misma, pero el estar expuestos de una manera continuada a ella sin ningún tipo de protección, podría tener consecuencias negativas a largo plazo.
- Las consecuencias de una sobreexposición a la luz azul son daños en el ADN, en las mitocondrias y en los lisosomas de las células de la retina, generados por la respuesta inflamatoria. Aunque debido a la disminución de los niveles de ATP, otras estructuras del globo ocular como el nervio óptico, también podrían verse afectadas.
- En la actualidad se ha confirmado que el estrés oxidativo celular y la luz azul con longitudes de onda entre 415 y 455 nm, son factores de gran importancia en la patogénesis de la DMAE.
- En general, la exposición directa a longitudes de onda específicas de la luz azul (415 - 455 nm), afectará más a personas mayores, por la acumulación de lipofuscina en las células del EPR; aunque se ha demostrado en personas operadas de cataratas que la implantación de una lente intraocular reduce la apoptosis de las células. Sin embargo, la luz solar (con una luminancia 100 veces superior a la artificial), será más peligrosa para las personas jóvenes, sobre todo para niños, debido a la transparencia de su cristalino.
- La sobreexposición a la radiación UV generada por el sol, aumenta la liberación de radicales libres y causa una disminución de la actividad antioxidante en los medios oculares, lo que podría llegar a causar patologías como retinitis, cataratas o afectación de la superficie ocular.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Abdellah MM, Mostafa EM, Anber MA, El Saman IS, Eldawla ME. Solar maculopathy: Prognosis over one year follow up. *BMC Ophthalmol.* 2019;19(1):1–9.
- Al-Zamil M, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clin Interv Aging.* 2017;(12):1313–30.
- Arnault E, Barrau C, Nanteau C, Gondouin P, Bigot K, Viénot F, et al. Phototoxic Action Spectrum on a Retinal Pigment Epithelium Model of Age-Related Macular Degeneration Exposed to Sunlight Normalized Conditions. *PLoS One.* 2013;8(8):1–12.
- Barrau C, Cohen-Tannoudji D, Villette T. UN NUEVO RETO CIENTÍFICO: LA PREVENCIÓN PERSONALIZADA DEL RIESGO. *Points Vue.* 2014;71:15–22.
- Behar-Cohen F, Billet G, De Ayguavives T, Ortega Garcia P, Krutmann J, Peña-García P, et al. Ultraviolet damage to the eye revisited: eye-sun protection (E-SPF), a new ultraviolet protection label for eyewear. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:87–104.
- Carnielli L. Cómo ver un Eclipse Solar/ Retinopatía solar [Internet]. *Oftalmo University.* 2019. Available from: <https://oftalmouniversity.com/retinopatia-solar-como-ver-eclipse/>
- Chen DC, Huang KL, Lee SL, Wang JT. Blue Light Blocking Lenses Measuring Device. *Procedia Eng.* 2016;140:17–29.
- Chen P, Lai Z, Wu Y, Xu L, Cai X, Qiu J, et al. Retinal Neuron Is More Sensitive to Blue Light-Induced Damage than Glia Cell Due to DNA Double-Strand Breaks. *Cells.* 2019;8(1):68.
- Cristancho Chaparro AM, Rey-Rodríguez D V. Etiología y factores asociados a fototoxicidad retinal. *Cienc y Tecnol para la Salud Vis y Ocul.* 2020;18(1).
- Crouch RK, Koutalos Y, Kono M, Schey K, Ablonczy Z. A2E and Lipofuscin. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;134:449–63.

- Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R. Ultraviolet Light Exposure and Lens Opacities: The Beaver Dam Eye Study. *Am J Public Health.* 1992;82(12).
- Davies S, Elliott MH, Floor E, Truscott TG, Zareba M, Sarna T, et al. Photocytotoxicity of lipofuscin in human retinal pigment epithelial cells. *Free Radic Biol Med.* 2001;31(2):256–65.
- Dayhaw-Barker P. Retinal pigment epithelium melanin and ocular toxicity. *Int J Toxicol.* 2002;21(6):451–4.
- Dupont E, Gomez J, Bilodeau D. Beyond UV radiation: A skin under challenge. *Int J Cosmet Sci.* 2013;35(3):224–32.
- Glickman RD. Phototoxicity to the retina: Mechanisms of damage. *Int J Toxicol.* 2002;21(6):473–90.
- Hamba N, Gerbi A, Tesfaye S. Histopathological effects of ultraviolet radiation exposure on the ocular structures in animal studies. *Transl Res Anat.* 2020;22:1–8.
- Hunter JJ, Morgan JIW, Merigan WH, Sliney DH, Sparrow JR, Williams DR. The susceptibility of the retina to photochemical damage from visible light. *Prog Retin Eye Res.* 2012;31(1):28–42.
- Jurja S, Coman M, Hîncu M-C. The ultraviolet influence upon soft eye tissues. *Rom J Morphol Embryol.* 2017;58(1):45–52.
- Jurja S, Hîncu M, Amelia Dobrescu M, Elena Golu A, Theodor Bălăşoiu A, Coman M. Ocular cells and light: harmony or conflict? *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(2):257–61.
- Korc I, Bidegain Dorelo M, Martell Martínez M. Radicales libres: bioquímica y sistemas antioxidantes: implicancia en la patología neonatal. *Rev méd Urug.* 1995;11(2):121–35.
- Kuse Y, Tsuruma K, Kanno Y, Shimazawa M, Hara H. CCR3 Is Associated with the Death of a Photoreceptor Cell-line Induced by Light Exposure. *Front Pharmacol.* 2017;8(207):1–8.

- Lamb LE, Simon JD. A2E: A Component of Ocular Lipofuscin. *Photochem Photobiol.* 2004;79(2):127–36.
- Leung TW, Li RWH, Kee CS. Blue-light filtering spectacle lenses: Optical and clinical performances. *PLoS One.* 2017;12(1):1–15.
- Marshall J, Mellerio J, Palmer DA. Damage to pigeon retinae by moderate illumination from fluorescent lamps. *Exp Eye Res.* 1972;14(2):164–9.
- Milanés Armengol AR, Molina Castellanos K, Milanés Molina M, Ojeda León AM, González Díaz A. Factores de riesgo para enfermedades oculares. Importancia de la prevención. *MediSur.* 2016;14(4):1–9.
- Noell WK, Walker VS, Kang BS, Berman S. Retinal damage by light in rats. *Invest Ophthalmol.* 1966;5(5):450–73.
- Ouyang X, Yang J, Hong Z, Wu Y, Xie Y, Wang G. Mechanisms of blue light-induced eye hazard and protective measures: a review. *Biomed Pharmacother.* 2020;130:1–8.
- Peng M-L, Tsai C-Y, Chien C-L, Hsiao JC-J, Huang S-Y, Lee C-J, et al. The Influence of Low-powered Family LED Lighting on Eyes in Mice Experimental Model. *Life Sci.* 2012;9(1):477–82.
- Rios Zuluaga JD, Bettin Torres L, Naranjo Salazar S, Suárez Garavito JA, De Vivero Arciniegas C. Pautas para el examen oftalmológico: enfoque para el estudiante de medicina y el médico general. *Universitas Médica.* 2017;58(2):1–17.
- Roberts JE. Screening for ocular phototoxicity. *Int J Toxicol.* 2002;21(6):491–500.
- Rojas Juárez S., Saucedo Castillo A. *Retina y vitreo.* Segunda ed. Saucedo Castillo A, editor. México D.F: Editorial El Manual Moderno; 2012.
- Schu F, Davies S, Holz FG, Boulton ME. Photodamage to Human RPE Cells by A3-E, a Retinoid Component of Lipofuscin. *Invest Ophthalmol.* 2000;41(8):3–8.

- Shang YM, Wang GS, Sliney DH, Yang CH, Lee LL. Light-emitting-diode induced retinal damage and its wavelength dependency in vivo. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(2):191–202.
- Sliney DH. How light reaches the eye and its components. *Int J Toxicol*. 2002;21(6):501–9.
- Sliney DH, Freasier BC. Evaluation of optical radiation hazards. *Appl Opt*. 1973;12(1):1–24.
- Smick K, Villette T, Boulton ME, Brainard GC, Jones W, Karpecki P, et al. Riesgo de la luz azul: nuevos hallazgos y nuevos enfoques para preservar la salud ocular. In: *Points de Vue* [Internet]. 2013. p. 1–7. Available from: www.pointsdevue.com
- Sparrow JR, Cai B. Blue light-induced apoptosis of A2E-containing RPE: Involvement of caspase-3 and protection by Bcl-2. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(6):1356–62.
- Sparrow JR, Nakanishi K, Parish CA. The lipofuscin fluorophore A2E mediates blue light-induced damage to retinal pigmented epithelial cells. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(7):1981–9.
- Su G, Cai SJ, Gong X, Wang LL, Li HH, Wang LM. Establishment of a blue light damage model of human retinal pigment epithelial cells in vitro. 2015;15(2):1–9.
- Ustáriz-González O, Furno-Sola F, Quiroz-Mercado H. Angiogénesis ocular. Revisión del tema. *Revista Mexicana de Oftalmología*. 2006;80(5):268–71.
- Wu J, Seregard S, Algvere P V. Photochemical Damage of the Retina. *Surv Ophthalmol*. 2006;51(5):461–81.
- Youssef PN, Sheibani N, Albert DM. Retinal light toxicity. *Eye*. 2011;25:1–14.