

# UN NUEVO RETO CIENTÍFICO: LA PREVENCIÓN PERSONALIZADA DEL RIESGO

Se sospecha que la luz es un factor de riesgo en las enfermedades oculares graves. Sin embargo, el impacto de una misma exposición a la luz varía según los individuos; se trata del perfil de riesgo individual. La investigación científica sobre la fototoxicidad ocular y los perfiles de riesgo individuales podría revolucionar en un futuro la prevención personalizada.



**Coralie Barrau**

Ingeniero de investigación en Óptica y Fotónica, Essilor International, París, Francia

Ingeniero de investigación en óptica en Essilor desde 2011, Coralie es diplomada por el Instituto de Óptica Graduate School ParisTech y titular de dos másteres de la Universidad Paris-Sud Orsay con distinción en física fundamental y óptica para las nuevas tecnologías. Coralie concentra sus investigaciones en fotobiología ocular, fotometría y física de las interferencias aplicadas a las nuevas generaciones de productos oftálmicos.



**Denis Cohen-Tannoudji**

Vicepresidente I+D Disruptiva, Essilor International, París, Francia

Como vicepresidente de I+D Disruptiva de Essilor, Denis se dedica a las innovaciones en numerosos ámbitos técnicos, sobre todo a través de colaboraciones universitarias. Titular de un máster en mecánica cuántica de la Ecole Normale Supérieure y de un MBA del INSEAD, Denis se incorporó a Essilor hace 10 años, tras pasar otros 10 años en BCG.



**Thierry Villette**

Director I+D Neurobiosensorial, Essilor International, París, Francia

Thierry se incorporó a Essilor en 2007 para desarrollar la investigación biomédica colaborativa, en particular con el Instituto de la Visión: fotobiología, visión deficiente y neurociencias visuales destacan entre sus temas de investigación actuales. Ingeniero diplomado del ESPCI ParisTech, Thierry se especializó en química médica (doctorado de la Universidad Pierre-et-Marie-Curie, París). Con más de 20 años de experiencia profesional en los sectores farmacéutico y biotecnológico, donde ha ocupado diversas funciones de I+D y desarrollo de actividades, Thierry también es titular de un MBA de HEC.

## PALABRAS CLAVE

prevención, fototoxicidad ocular, radiación UV, luz azul, in vitro, in vivo, cataratas, pterigium, conjuntivitis, pingüeula, DMAE, retinitis pigmentosa, glaucoma, retinopatía diabética, estrés oxidativo, fotoenvejecimiento, perfil de riesgo

Cada día, la retina absorbe millones de millares de fotones, y este número podría aumentar con nuestra exposición creciente a la luz. Día tras día, este flujo intenso de fotones puede provocar lesiones irreversibles a nivel del ojo y contribuir a la aparición o agravamiento de enfermedades oculares incapacitantes. Este fenómeno se ha visto agravado por el envejecimiento acelerado de la población mundial, ya que la senectud del ojo lo hace más sensible a la luz y debilita sus defensas. Es necesario entender mejor la patogénesis de las enfermedades oculares graves, analizar a fondo las interacciones luz/ ojo y establecer un perfil de riesgo individual con el fin de ofrecer soluciones de fotoprotección ocular adaptadas y personalizadas, empezando por las gafas, para una prevención eficaz a largo plazo.

## 1. FOTOTOXICIDAD OCULAR

Aunque la luz es necesaria y beneficiosa para numerosas funciones visuales y no visuales, cualquier rayo óptico es potencialmente nocivo para los ojos si es recibido y absorbido por los tejidos oculares en cantidad suficiente para causar reacciones fotomecánicas, fototérmicas o fotoquímicas. Una exposición breve a una luz intensa puede provocar rápidamente lesiones mecánicas o térmicas al ojo. Una exposición moderada a la luz durante un periodo prolongado puede conllevar modificaciones bioquímicas progresivas que desembocuen en la muerte de las células. La especificidad del espectro luminoso desempeña un papel crucial en estas lesiones oculares crónicas a lo largo de la vida. En particular, los rayos UV y la luz de alta energía visible se identifican como bandas espectrales de alto riesgo para el segmento anterior del ojo y para la retina respectivamente.

### Rayos UV y segmento anterior del ojo

Numerosos datos *in vitro*, *in vivo* y

epidemiológicos han ido demostrando el papel perjudicial de una exposición crónica a los rayos UV en el segmento anterior del ojo. La exposición a los rayos UV se asocia a la patogénesis de numerosas enfermedades de la córnea y del cristalino, como las cataratas, el pterigión, la conjuntivitis, la pingüécula, la queratopatía actínica corneal o la neoplasia escamosa de la superficie ocular (para más información, consultar *Points de Vue* nº. 67<sup>1</sup>). Ya en 1956, Kerkenezov observó un signo clínico precoz del papel de los rayos UV en el pterigón<sup>2</sup>. Más tarde, Minas Coroneo demostró que la luz periférica que se focaliza en el segmento anterior del ojo, en zonas habitualmente afectadas por pterigón o cataratas, favorece la aparición de estas patologías<sup>3</sup>. El estudio clínico de la Bahía de Chesapeake puso de manifiesto un vínculo significativo entre la zona espacial afectada por la queratopatía actínica corneal y la exposición anual media a los rayos UV. Corinne Dot *et al.* demostraron recientemente que los montañeros corren más riesgo de sufrir cataratas.

Los estudios epidemiológicos POLA, Beaver Dam Eye y Bahía de Chesapeake demostraron una prevalencia mayor de cataratas corticales entre las poblaciones que viven en planicies muy soleadas.

La sensibilización del público sobre los riesgos oculares de los rayos UV resulta más fácil gracias a la multitud de trabajos y a las iniciativas de normalización en el ámbito de la protección cutánea (factores de protección SPF).

### Luz azul y retina

Los rayos UV son totalmente absorbidos por la córnea y el cristalino desde

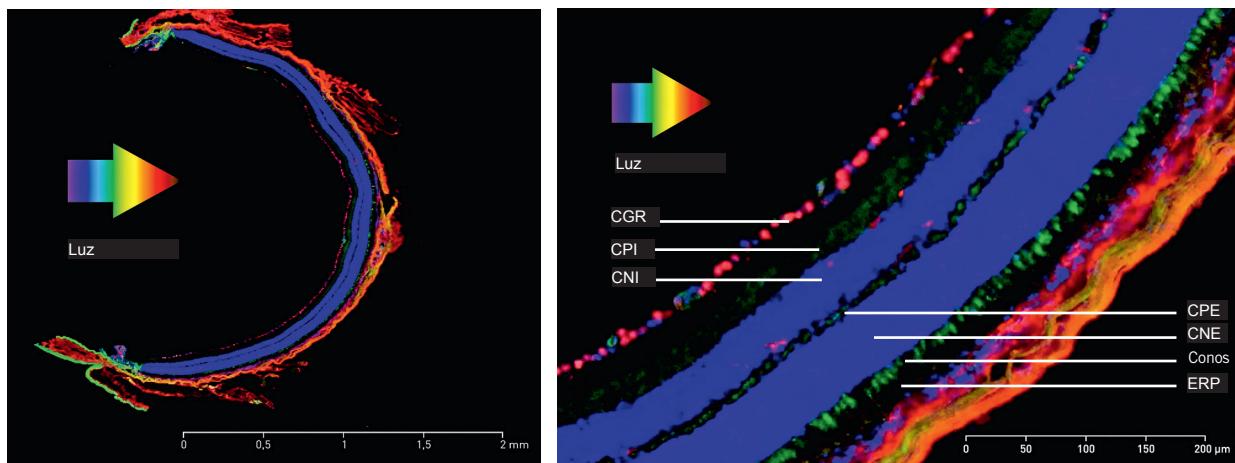
los 20 años, por lo que la luz azul es la luz de más alta energía que alcanza la retina. Los primeros estudios de fotobiología sobre las lesiones oculares provocadas por la luz azul datan de hace un siglo, con el artículo constitutivo de Noell, que pone de relieve la fototoxicidad retiniana de la luz azul en los roedores<sup>4</sup>. En 1972, Marshall, Mellerio y Palmer observaron lesiones causadas por la luz azul en los conos de palomas<sup>5</sup>. Desde la llegada de la tecnología láser, el número de estudios fotobiológicos sobre la luz azul ha experimentado un crecimiento exponencial. Los propios oftalmólogos son favorables a estos estudios sobre la fototoxicidad y sobre los umbrales de exposición de sus pacientes en cirugía láser (cirugía de la retina o cirugía refractiva), así como sobre sus propios umbrales de exposición, teniendo en cuenta la intensidad luminosa de los aparatos oftálmicos (lámparas de hendidura y otros). Más recientemente, en los años 1990, la industria de los implantes intraoculares financió estudios de fototoxicidad para destacar las ventajas de los implantes intraoculares amarillos. Algunos experimentos *in vivo* han revelado que las lesiones fotoquímicas de la retina presentan unos umbrales más bajos para el azul que para el verde o el rojo<sup>6</sup>, como se ha demostrado en los monos<sup>7, 8</sup>, las ratas<sup>9, 10, 11</sup> y los conejos<sup>12, 13, 14, 15, 16</sup>.

Los peligros de la luz azul sobre la retina externa (fotorreceptores y epitelio pigmentario retiniano [EPR] [Fig. 1]) han sido objeto de estudios en profundidad llevados a cabo con células del EPR inmortales incubadas con segmentos externos de fotorreceptores oxidados<sup>17</sup>, lipofuscina purificada<sup>18</sup> o en A2E de síntesis<sup>19, 20, 21, 22, 23</sup>. La exposición del EPR humano incubado con lipofuscina

**“La protección contra la luz debería formar parte integral de un programa de prevención personalizada elaborado con la ayuda de los profesionales de la vista”**

FIG. 1| Tejidos retinianos

Imágenes del Instituto de la Visión de París mediante microscopía confocal. CGR = Células Ganglionares de la Retina; CPI = Capa Plexiforme Interna; CNI = Capa Nuclear Interna; CPE = Capa Plexiforme Externa; CNE = Capa Nuclear Externa; EPR = Epitelio Pigmentario Retiniano



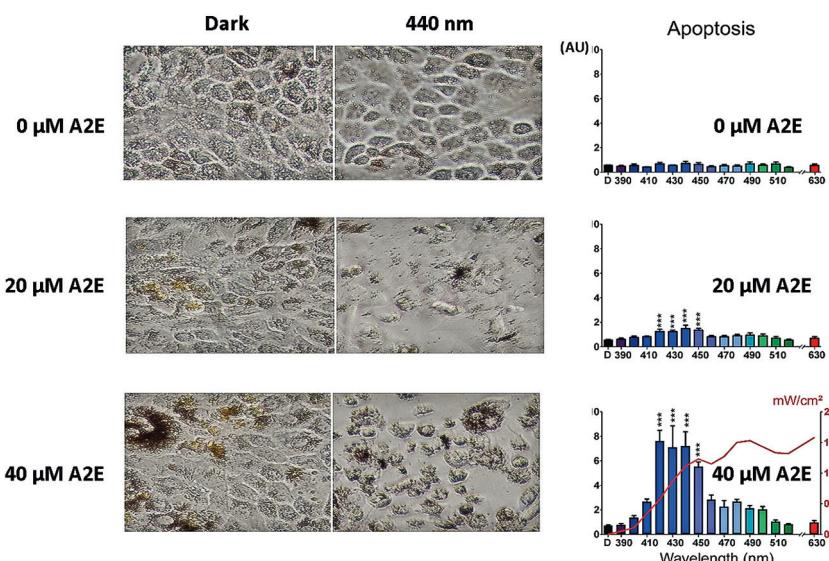
durante 48 horas ha permitido demostrar una mayor toxicidad de la luz violeta-azul-verde (390 nm – 550 nm, 2,8 mW/cm<sup>2</sup>) con respecto a la luz amarilla-roja (550 nm – 800 nm, 2,8 mW/cm<sup>2</sup>)<sup>18</sup>. Esta muerte celular sucede por apoptosis con activación de las caspasas 3 y de la proteína p-53. Estos estudios presentan limitaciones, sobre todo por la falta de precisión respecto a las cantidades de luz enviadas o iluminaciones muy elevadas, asociadas a mecanismos de toxicidad aguda de la luz más que a mecanismos crónicos. De hecho, el estudio de los mecanismos patógenos de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) o de la retinopatía diabética debería basarse en iluminaciones moderadas durante una exposición más larga. Investigadores del Instituto de la Visión de París y de Essilor, bajo la supervisión del Prof. Sahel y el Dr. Picaud, se asociaron para profundizar sobre el tema. Hemos estudiado los espectros de acción fototóxica implicados en la patogénesis de algunas enfermedades oculares graves (DMAE, retinitis pigmentaria, glaucoma, etc.) desarrollando protocolos y sistemas de iluminación celular nuevos. En particular precisamos el espectro de acción fototóxica del EPR en la gamapectral del azul-verde para la exposición fisiológica de la retina a la luz

solar en un modelo *in vitro* establecido de DMAE<sup>24</sup>. La franja espectral estrecha de 415 nm - 455 nm se identificó como la que presenta el riesgo de fototoxicidad más elevado para las células del EPR (Fig. 2). Los argumentos científicos sólidos que han revelado diversos estudios *in vitro* e *in vivo* han ido confirmando poco a poco la toxicidad de la exposición acumulada a la luz azul en la retina externa. En el caso de la DMAE, el análisis detallado de los mecanismos celulares ha contribuido considerablemente a comprender su patogénesis. En primer lugar, la exposición acumulada a la luz azul favorece la acumulación del all-trans-retinal en los segmentos externos de los fotorreceptores (SEF). El todo all-trans-retinal interacciona con la luz azul-violeta con una sensibilidad decreciente entre 400 y 450 nm. Su fotoactivación mediante la luz azul provoca estrés oxidativo en los SEF. Este estrés normalmente se compensa con enzimas y antioxidantes retinianos. Pero con la edad y/o algunos factores genéticos y medioambientales (tabaco, alimentación baja en antioxidantes, etc.), las defensas antioxidantes pueden verse reducidas y no conseguir compensar el fotoestrés. El segmento externo de los fotorreceptores se va oxidando progresivamente, y su renova-

ción cada vez cuesta más, puesto que al EPR le cuesta romper los componentes de la membrana. La digestión intracelular queda entonces incompleta y genera una acumulación de cuerpos granulares residuales en forma de lipofuscina en el EPR<sup>25</sup>. La lipofuscina es sensible a la luz azul-violeta. Su fotoactivación mediante la luz azul genera especies reactivas del oxígeno. Cuando el número de estas especies supera la capacidad de defensa de las células, las células del EPR mueren por apoptosis. Al encontrarse privados de sus células de apoyo, los fotorreceptores a su vez degeneran, contribuyendo así a la pérdida de visión diagnosticada entre los pacientes aquejados de DMAE. La edad y la fotoacumulación de lipofuscina en el EPR son factores importantes de patogénesis de la enfermedad.

Numerosos estudios epidemiológicos confirman el vínculo entre la exposición a la luz azul y la DMAE<sup>26, 27, 28, 29, 30, 31, 32</sup>. El estudio EUREYE ha puesto de relieve unos vínculos significativos entre exposición a la luz azul y la DMAE neovascular entre los individuos que presentan los niveles de antioxidantes más bajos. El estudio de la Bahía de Chesapeake, realizado a 838 marinos, demostró que los pacientes aquejados de DMAE presentaban una exposición

FIG. 2| Espectro de acción fototóxica sobre células EPR tratadas con A2E  
 A: Células del EPR tratadas con 0, 20 o 40  $\mu\text{M}$  de A2E y expuestas durante 18 horas a una banda de luz de 10 nm centrada a 440 nm o mantenidas en la oscuridad.  
 B: Apoptosis tras 18 h de exposición a bandas de luz de 10 nm centradas entre 390 y 520 nm y a 630 nm para las células del EPR tratadas con 0, 20 o 40  $\mu\text{M}$  de A2E. Los valores se han promediado en 4 zonas de iluminación para cada banda de luz y cada concentración de A2E ( $n=4$  a 6) y normalizado sobre el valor de control en la oscuridad. La apoptosis se expresa como la relación entre la señal de actividad caspasa-3/7 y la señal de viabilidad de las células (eje vertical izquierdo).  
 $*p<0,05$ ,  $**p<0,01$  y  $***p<0,001$ .  
 Cada condición de iluminación se ilustra en los gráficos según su longitud de onda central en nm (la leyenda de la abscisa indica una longitud de onda de cada dos entre 390 y 630 nm). Las células de control se han mantenido en la oscuridad (barra negra de la izquierda, D de dark). La curva roja representa la iluminación media recibida por las células ( $\text{mW/cm}^2$ , eje vertical derecho).



considerablemente mayor a la luz azul que el grupo de control de la misma edad durante los 20 años precedentes. El estudio Beaver Dam Eye estableció una correlación entre la luz solar y la evolución de la DMAE. El tiempo dedicado a actividades al aire libre durante la adolescencia (13-19 años) y en la treintena (30-39 años) tiene una incidencia considerable en el riesgo de cambios maculares precoces. Un dato interesante es que un metaanálisis reciente llevado a cabo por Sui *et al.* ha concluido que la luz es un factor de riesgo para la DMAE<sup>33</sup>.

Más allá de la retina externa, los fotobiólogos empiezan a barajar la posibilidad de que la luz de alta energía visible afecte también a las capas internas de la retina, como las células ganglionares (CGR). La luz azul podría ser en parte absorbida por los

cromóforos situados en las mitocondrias. Como las mitocondrias están presentes en abundancia en las CGR y estas células degeneran en el glaucoma, se sospecha que la luz azul también es un factor de riesgo de glaucoma. En el caso de una retina envejecida, donde las mitocondrias funcionales ya no se encuentran en un estado homeostático óptimo<sup>34</sup>, la luz azul puede acelerar considerablemente la aparición del glaucoma y otras neuropatías ópticas. Incluso podría contribuir a acelerar la evolución del glaucoma una vez diagnosticado<sup>35, 36</sup>.

**La luz, un factor de riesgo de enfermedades oculares graves**  
 Se sospecha, pues, que la luz es un factor de riesgo en numerosas enfermedades oculares incapacitantes. Es

un hecho probado en el caso de las cataratas y la DMAE: los rayos UV aceleran la aparición de las cataratas, la exposición a la luz azul-violeta es un factor acelerador de la DMAE. En el caso de otras enfermedades, como la retinopatía diabética o el glaucoma, los fotobiólogos sospechan que una exposición a la luz azul acumulada durante toda una vida podría contribuir al estrés oxidativo de células retinianas específicas. En cualquier caso, la contribución de la luz aumenta con la edad y cuando las defensas y los mecanismos de reparación contra las lesiones fotoquímicas son menos eficaces, lo que sucede en el momento en que la enfermedad ocular ya está diagnosticada (por ej. las enzimas antioxidantes como las SOD-2 o las catalasas son menos eficaces).

### Datos normativos

Las normas europeas e ISO para las gafas solares (EN 1836 e ISO 12312-1) y para las gafas oftálmicas tintadas (ISO 8980-3) utilizan desde hace años una función de ponderación de la eficaciapectral relativa  $S(\lambda)$  para definir el peligro de los rayos UV. Inicialmente se publicó en las directivas ICRNIP de 1989 y se deriva de un espectro de acción para el eritema cutáneo. Después se propuso una función asociada en la gama espectral del azul,  $B(\lambda)$ , a raíz de los trabajos de Ham *et al.* (trabajos sobre los riesgos elevados de la luz azul para los ojos de los monos afáquicos).  $B(\lambda)$  se calculó multiplicando los resultados de Ham *et al.* por la transmisión espectral del cristalino humano. Sin embargo, no existe ninguna norma sobre la toxicidad de la exposición acumulada a la luz azul. La determinación de espectros de acción de fototoxicidad 24 debería resultar útil para crear y/o reexaminar los datos normativos.

### De los estudios *in vitro* e *in vivo...* a los datos clínicos

Los estudios de fototoxicidad *in vitro* proporcionan información valiosa y fiable sobre los espectros de acción de la luz, así como sobre los biomar-

cadores específicos. Buena ilustración de ello es el estudio de Essilor y del Instituto de la Visión de París, con iluminaciones a intervalos de 10 nm. Los modelos animales (*in vivo*) constituyen modelos vivos e integrativos de una enfermedad. Permiten estudiar la función de un gen específico (transgénicos knock-out), de una vía de toxicidad específica, (por ej. inflamación o estrés oxidativo) o el objetivo de una enfermedad. Resultan esenciales para establecer una relación entre enfermedad y las imágenes, pruebas biológicas, inmunohistoquímica o comportamiento. Pero presentan limitaciones: los mecanismos patógenos pueden ser diferentes de los del hombre (por ej. la utilización de roedores en los modelos de DMAE, cuando aquéllos no tienen mácula); intensidad lumínosa de mayor intensidad o de menor duración que en un entorno real<sup>6</sup>. Mientras que las experiencias *in vitro* e *in vivo* afinan la comprensión de los espectros de acción de la luz y de los mecanismos patógenos, las únicas pruebas clínicas las facilitan los estudios epidemiológicos longitudinales. Por eso, para estudiar la fototoxicidad ocular crónica en un entorno real, es necesario identificar los marcadores precoces de la enfermedad específicos de la luz.

## 2. PERFIL DE RIESGO INDIVIDUAL

Como la catarata se trata ahora mejor en los países orientales y meridionales, la DMAE, el glaucoma y la retinopatía diabética van a convertirse en las tres patologías oculares principales. Este peligro se ve considerablemente agravado por el envejecimiento de la población mundial y por los factores de riesgo derivados del modo de vida, como pueden ser los régimenes alimenticios pobres en antioxidantes. Desde un punto de vista de salud pública, es urgente optimizar la atención de estas tres enfermedades oculares. Así, debería hacerse todo lo posible para sensibilizar al público, en particular las franjas de población de más riesgo, y desarrollar y seleccionar las pruebas más adecuadas para la

detección precoz y la caracterización de las enfermedades a fin de seguir mejor su evolución y aplicar la estrategia terapéutica más idónea. Aunque todo esto pueda parecer evidente, pensamos que ahora entendemos mejor los mecanismos patógenos y disponemos de nuevas herramientas de detección, incluidas las imágenes de fondo de ojo, las pruebas biológicas de biomarcadores y los métodos psicofísicos. Para un control eficaz de una enfermedad multifactorial, es esencial establecer un perfil y un seguimiento de la enfermedad, así como unas terapias multifacetadas, sin olvidar las medidas preventivas. El perfil de riesgo individual se basa en la correlación de múltiples factores relacionados con las fuentes luminosas, el sujeto y su entorno (Fig. 3).

### Perfil individual de exposición a la luz.

Nuestro perfil de exposición a la luz viene definido por la correlación entre el número de fuentes luminosas, su ubicación, su distribución espacial, y también —y éste es un aspecto crucial— su distribución espectral, la duración de la exposición y su frecuencia. No hay duda de que la radiación solar es la más peligrosa. La luminancia solar es más de 100 veces superior a la de la iluminación artificial estándar<sup>37</sup> y la luz del día es rica en UV y en luz azul. El entorno físico (reflejos en el suelo, altitud, latitud, etc.) modifica considerablemente la cantidad de luz que recibe el ojo. La cantidad de UV que recibe el ojo aumenta un 10% cada 1.000 metros. Mientras que la arena refleja el 10% de los UVB, el agua refleja el 20% y la nieve más del

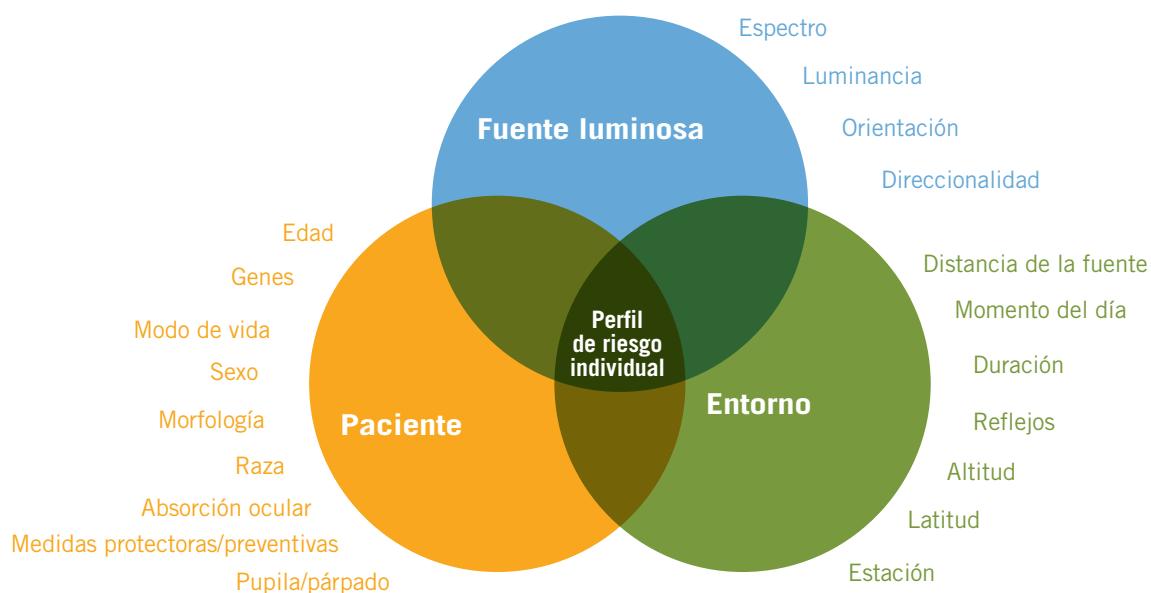
80%. Por este motivo, las poblaciones expuestas a un sol muy intenso en entornos con reverberación elevada (montañeros, etc.) o que viven en planicies muy soleadas corren más riesgo de lesiones oculares debidas a los UV y a la luz azul, incluidas las cataratas y DMAE.

Al margen de la luz diurna, nuestro perfil de exposición a la luz evoluciona con rapidez teniendo en cuenta el envejecimiento de la población y las tecnologías digitales iluminadas por nuevas fuentes de LED. Desde una edad cada vez más joven, los ojos están sometidos a exposiciones más largas y simultáneas, a distancias menores, con una luminancia y una energía superiores a las de las tradicionales fuentes de incandescencia. Por su escaso consumo de energía, las nuevas fuentes de LED se perfilan como la principal tecnología de iluminación en nuestros interiores.

En Europa, de aquí a 2016, no estará disponible ninguna fuente luminosa incandescente. El sector europeo de la iluminación estima que, de aquí a 2020, más del 90% del mercado mundial de la iluminación se basará en productos a base de LED<sup>38</sup>. Más allá de la iluminación doméstica, la compactidad de los LED y su amplio campo espectral (LED monocromático) han generado nuevas aplicaciones de iluminación, desde la retroiluminación para teléfonos móviles y tabletas hasta los juguetes y la ropa.

**“Cada día, nuestra retina absorbe millones de millares de fotones”**

FIG. 3| El perfil de riesgo individual se basa en la asociación de muchos factores



Las nuevas fuentes luminosas a base de LED emiten más luz azul que las lámparas incandescentes<sup>39</sup>. Los actuales LED blancos asocian fósforo a un LED azul, ya que dicho elemento químico emite longitudes de onda superiores. Para la producción en serie de LED blancos, se asocia fósforo amarillo (YAG:Ce o similar) a los diodos azules a base de cristales InGaN o GaN, produciendo un “blanco frío” de una temperatura de color correlacionada (CCT) superior o igual a 5.500 K<sup>39</sup>. Estos LED pueden llegar a emitir hasta un 35% de luz azul en la gama espectral del visible, es decir, mucho más que las bombillas incandescentes (< 5%). Para producir un “blanco cálido” con una CCT < 3200 K, con menos de un 10% de azul, es necesaria una capa de fósforo adicional que desprendga luz roja, lo que reduce considerablemente la eficacia lumínosa del LED. A nivel de la retina, la iluminación es directamente proporcional a la luminancia de la fuente luminosa. Debido a su escasa superficie de emisión, los LED tienen una luminancia superior, lo que los hace más brillantes, incluso para una misma intensidad de iluminación.

Se han producido iniciativas a escala mundial para evaluar los riesgos sanitarios de los sistemas a base de LED (ANSES, SCENIHR, etc.). La más reciente, dirigida por la agrupación internacional IEA E4 SSL Annex, dio lugar en septiembre de 2014 a la publicación del informe “Potential Health Issues of SSL” sobre el peligro potencial de la iluminación LED. El informe subraya que, en la actualidad, solo pueden detectarse los riesgos agudos de fototoxicidad y que existen limitaciones en las actuales normas de seguridad fotobiológica. Hay perfiles de exposición de mayor riesgo (para más información ver *Points de Vue* nº 68<sup>40</sup>):

- ajustes y pruebas diarias de LED potentes “blanco frío” por instaladores de iluminación, iluminadores escénicos, dentistas, cirujanos, etc.;
- utilización de juguetes con LED, teniendo en cuenta la mayor transparencia del cristalino de los niños;
- utilización continua de luces diurnas de LED, cuando funcionan cerca de niños o personas fotosensibles (ojos afaquicos, pseudoafaquicos, personas que sufren fotosensibilidad ocular o que toman medicamentos

fotosensibles, etc.);

- algunas lámparas LED direccionales destinadas a uso doméstico, si se utilizan a una distancia inferior o igual a 20 cm;
- utilización prolongada y repetida, por parte de niños o adolescentes, de aparatos con LED de luz blanca fría, especialmente por la noche, etc.

#### Características individuales

Cada individuo es único. No reaccionamos todos de la misma forma a una misma exposición lumínosa. Los genes, la morfología, la raza, el sexo, la edad, los comportamientos (tabaco, régimen alimenticio, etc.), la rasgadura de los ojos, la protección ocular (gafas, gorra con visera, complementos alimenticios, etc.) son otros tantos factores que contribuyen a individualizar el perfil de riesgo.

La edad, por ejemplo, desempeña un papel muy importante en el deterioro progresivo de las funciones visuales, como la adaptación a la oscuridad<sup>41, 42, 43</sup>. Estas conclusiones vienen reforzadas por las observaciones histológicas que demuestran una degeneración precoz de los bastones tanto en caso de envejecimiento como de DMAE<sup>44, 45</sup>. Con la edad, el

número de fotosensibilizadores aumenta rápidamente en la retina, en particular en el EPR, donde se observa una acumulación de lipofusciona, el pigmento de envejecimiento. Este aumento se debe en parte a los procesos de fotoenvejecimiento inducido por la luz azul. La edad, asociada a una exposición acumulada a la luz azul, puede alterar de forma irreversible el ciclo visual clásico en la retina externa, conduciendo progresivamente a la DMAE.

### Nuevas herramientas para un diagnóstico precoz personalizado

Erica Fletcher *et al.* han estudiado los nuevos medios para detectar los signos de DMAE en fase precoz<sup>46, 47</sup>. La DMAE está sometida a factores de riesgo de orden genético y de entorno. Actualmente se dispone de pruebas genéticas, a partir de una combinación de 16 genes, para llegar a establecer el perfil de riesgo de un individuo. El factor H del complemento (CFH), cuyas mutaciones permiten explicar el desajuste inmunitario en el caso de la DMAE, figura entre los genes implicados. En cuanto a la imaginología retiniana, Hogg *et al.* han puesto recientemente en evidencia que una forma particular de drusas, llamadas pseudodrusas reticuladas, a nivel subretiniano, constituye un factor de riesgo en la evolución de la enfermedad en fase avanzada<sup>48</sup>. Investigadores neerlandeses han desarrollado un software que permite analizar las fotografías del fondo del ojo para cuantificar y caracterizar las drusas y llevar a cabo una evaluación del riesgo. La autofluorescencia del fondo del ojo (FAF) permite detectar una disfunción de las células del EPR por acumulación de lipofusciona. Según algunos científicos, determinados esquemas de imaginología por FAF pueden ayudar a prever la evolución de la DMAE en neovascularización coroidea en una fase avanzada. Los métodos psicofísicos pueden asimismo ayudar a determinar si un sujeto presenta riesgo más elevado de desarrollar una DMAE o evolucionar más tarde hacia una fase avanzada. Entre estos métodos, la

perturbación de la adaptación a la oscuridad constituye un marcador precoz de la enfermedad. Además, resultaría útil hacer un seguimiento de la exposición a la luz en cohortes de pacientes, intentando establecer una relación con la evolución de la enfermedad. Una evaluación clínica exhaustiva y un análisis preciso de los biomarcadores, con cuestionarios (historia familiar, estilo de vida, etc.), examen visual, métodos psicofísicos, imaginología, pruebas genéticas y caracterización de la exposición a la luz, todo ello ayudaría a definir un perfil de riesgo individual y podría contribuir a la detección de la DMAE en una fase precoz y al seguimiento de su evolución.

### 3. PREVENCIÓN PERSONALIZADA

La evaluación completa del perfil de riesgo para una determinada enfermedad permite, tras informar debidamente a la persona interesada, adoptar una aproximación de autovigilancia y seguimiento médico más frecuente y profundo, para detectar lo antes posible la aparición y la evolución de la enfermedad y tomar medidas de prevención personalizadas.

**La protección contra la luz debería formar parte de un programa de prevención personalizado, elaborado por profesionales de la visión.** Si el perfil de un paciente hace pensar en un riesgo de enfermedad ocular y si la luz está involucrada como factor de riesgo (como en el caso de la luz azul-violeta para la DMAE), conviene que el paciente se proteja de forma selectiva, sobre todo si una parte de la luz visible debe filtrarse como medida preventiva. Contrariamente a

los rayos UV, que pueden ser bloqueados totalmente sin alterar la visión, la filtrado de la luz visible va acompañada siempre de una modificación en la visión de los colores y otras funciones psicológicas, como la visión escotópica o la cronobiología. Afortunadamente, a lo largo de estos últimos años, el sector de la óptica oftálmica ha impulsado y sabido aprovechar la aparición de nuevas tecnologías de filtros de banda estrecha, y está empezando a desarrollar filtros oftálmicos fotoprotectores y fotoselectivos. Estas nuevas lentes ofrecen a los facultativos una herramienta eficaz como complemento del arsenal de soluciones preventivas destinadas a sus pacientes.

### 4. CONCLUSIÓN

Las principales enfermedades oculares, como la catarata, la DMAE, el glaucoma o la retinopatía diabética, inciden considerablemente en la calidad de vida de los pacientes, así como en el coste de los cuidados sanitarios. El peligro se ve agravado por el envejecimiento acelerado de la población mundial y por la evolución de los factores referidos al entorno y los comportamientos. La investigación fotobiológica ha ido identificando progresivamente la luz como un factor de riesgo para estas patologías multifactoriales. Otros estudios de fotobiología, *in vitro* e *in vivo* llevados a cabo en unas condiciones de luz bien calibrada, así como estudios epidemiológicos con una cuantificación

**“Las principales enfermedades oculares ejercen un considerable impacto sobre la calidad de vida de los pacientes”.**

correcta de la exposición a la luz, se revelan necesarios para identificar los vínculos significativos entre espectros de acción de la luz y mecanismos patógenos. Tal como lo hicieron con los modelos EPR y CGR, el Instituto de la Visión de París y Essilor siguen esforzándose en desarrollar unas herramientas fotométricas de precisión (aparatos y protocolos) para la iluminación controlada de las células del ojo. Una mejor comprensión de la patogénesis de las enfermedades oculares debería completarse con una

mejor atención de las mismas y la elaboración de perfiles de riesgo individuales. En un mundo digital dotado de gran variedad de herramientas técnicas de análisis gráfico y de sensores miniaturizados, el seguimiento precoz personalizado de una enfermedad ocular de cualquier índole ya resulta posible hoy en día y abre el camino hacia una prevención personalizada. Entretanto, los progresos tecnológicos en el sector de la óptica oftálmica deberían brindarnos nuevas soluciones para el diseño de gafas fotoselectivas y fotoprotectoras personalizadas y eficaces.●

## REFERENCIAS

1. *Points de Vue*, International Review of Ophthalmic Optics, No. 67, autumn 2012 http://www.pointsdevue.net.
2. Kerkenezov A. A ptergium survey of the far north coast of New South Wales. *Trans Ophthalmol Soc Aust* 1956; 16:110-119.
3. Coroneo M. Ultraviolet radiation and the anterior eye. *Eye & Contact Lens* 2011; 0:1-11.
4. Noell, W.K. *et al.* Retinal damage by light in rats. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1966; 5(5):450-73.
5. Marshall J. *et al.* Damage to pigmented retina by moderate illumination from fluorescent lamps. *Exp. Eye Res.* 1972; 14(2):164-9.
6. Van Norren, D. and Gorgels T.G. The action spectrum of photochemical damage to the retina: a review of monochromatic threshold data. *Photochem Photobiol*, 2011; 87(4):747-53.
7. Lawwill, T. Three major pathologic processes caused by light in the primate retina: a search for mechanisms. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, 1982; 80: 517-79.
8. Lund, D.J *et al.* Retinal injury thresholds for blue wavelength lasers. *Health Phys.*, 2006; 90(5):477-84.
9. Grimm, C. *et al.* Rhodopsin-mediated blue-light damage to the rat retina: effect of photoreversal of bleaching. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2001; 42(2):497-505.
10. Van Norren, D. and Schellekens, P. Blue light hazard in rat. *Vision Res.*, 1990; (30)10:1517-20.
11. Gorgels, T.G. and van Norren, D., Ultraviolet and green light cause different types of damage in rat retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1995; 36(5):851-63.
12. Putting, B.J. *et al.* Blue-light-induced dysfunction of the blood-retinal barrier at the pigment epithelium in albino versus pigmented rabbits. *Exp. Eye Res.*, 1994; 58(1):31-40.
13. Putting, B.J. *et al.* Spectral sensitivity of the blood-retinal barrier at the pigment epithelium for blue light in the 400-500 nm range. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1993; 231(10):600-6.
14. Putting, B.J. *et al.* Blood-retinal barrier dysfunction at the pigment epithelium induced by blue light. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1992; 33(12):3385-93.
15. Putting, B.J. *et al.* Dysfunction and repair of the blood-retina barrier following white light exposure: a fluorophotometric and histologic study. *Exp. Eye Res.*, 1992; 54(1):133-41.
16. Van Best, J.A. *et al.* Function and morphology of the retinal pigment epithelium after light-induced damage. *Microsc. Res. Tech.*, 1997; 36(2):77-88.
17. Wihlmark, U. *et al.* Lipofuscin accumulation in cultured retinal pigment
- epithelial cells causes enhanced sensitivity to blue light irradiation. *Free Radic. Biol. Med.*, 1997; 22(7):1229-34.
18. Davies, S., *et al.* Photocytotoxicity of lipofuscin in human retinal pigment epithelial cells. *Free Radic. Biol. Med.*, 2001; 31(2):256-65.
19. Sparrow, J.R. *et al.* Blue light-absorbing intracocular lens and retinal pigment epithelium protection *in vitro*. *J Cataract Refract. Surg.*, 2004; 30(4):873-8.
20. Sparrow, J.R. *et al.* The lipofuscin fluorophore A2E mediates blue light-induced damage to retinal pigmented epithelial cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2000; 41(7):1981-1989.
21. Sparrow, J.R. *et al.* A2E, a lipofuscin fluorophore, in human retinal pigmented epithelial cells in culture. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1999; 40(12):2988-95.
22. Schutt, F. *et al.* Photodamage to human RPE cells by A2-E, a retinoid component of lipofuscin. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2000; 41(8):2303-8.
23. Zhou, J. and Sparrow J.R. Light filtering in a retinal pigment epithelial cell culture model. *Optom. Vis. Sci.*, 2011; 88(6):759-65.
24. Arnault, E., Barrau, C. *et al.* Phototoxic action spectrum on a retinal pigment epithelium model of Age-related Macular Degeneration exposed to sunlight normalized conditions. *PlosOne*, 2013; 8(8).
25. Rozanowska, M. Light-induced damage to the retina: role of rhodopsin chromophore失活. *Photochem. Photobiol.* 2005; 81:1305-30.
26. Cruickshanks, K.J. *et al.* Sunlight and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Eye Eye study. *Arc. Ophthalmol.*, 2001; 119(2):246-50.
27. Taylor, H.R. *et al.* The long-term effects of visible light on the eye. *Arch. Ophthalmol.*, 1992; 110(1):99-104.
28. Young, R.W. Sunlight and age-related eye disease. *J Natl. Med. Assoc.*, 1992; 84(4):353-8.
29. Mitchell, P. *et al.* Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 1998; 105(8):1359-63.
30. Fletcher, A.E., *et al.* Sunlight exposure, antioxidants, and age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.*, 2008; 126(10):1396-403.
31. Butt, A.L. *et al.* Prevalence and risks factors of age-related macular degeneration in Oklahoma Indians: the Vision Keepers Study. *Ophthalmology*, 2011; 118(7):1380-5.
32. Vojnikovic, B. *et al.* Epidemiological study of sun exposure and visual field damage in children in Primorsko-Goranska county-the risk factors of earlier development of macular
- degeneration. *Coll. Antropol.*, 2010; 34(2):57-9.
33. Sui, G.Y. *et al.* Is sunlight exposure a risk factor for age-related macular degeneration? A systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol.*, 2013; 97(4):389-94.
34. Boveris, A. and Navarro, A. Brain mitochondrial dysfunction in aging. *Life*, 2008; 60:308-314.
35. Osborne, N. *et al.* A hypothesis to suggest that light is a risk factor in glaucoma and the mitochondrial optic neuropathies. *Br J Ophthalmol.*, 2006; 90:237-241.
36. Osborne, N. *et al.* Light effects on mitochondrial photosensitizers in relation to retinal degeneration. *Neurochem. Res.*, 2010; 35:2027-2034.
37. Martinson, C. *Photoniques* 2012.
38. CELMA, ELC, The European Lighting Industry's considerations regarding the need for an EU green paper on solid state lighting. Bruselas : s.n., 2011.
39. Behar-Cohen, F., *et al.* Light-emitting diodes (LED) for domestic lighting: any risks for the eye? *Prog. Retin. Eye Res.* 2011; 30(4):239-57.
40. *Points de Vue*, International Review of Ophthalmic Optics, No. 68, spring 2013 http://www.pointsdevue.net.
41. Owslay C, Jackson G.R., Cideciyan A.V., *et al.* Psychophysical evidence for rod vulnerability in age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41:267-73.
42. Steinmetz R.L., Haimovici R., Jubb C. *et al.* Symptomatic abnormalities of dark adaptation in patients with age-related Bruch's membrane change. *Br J Ophthalmol.*, 1993; 77:549-54.
43. Haimovici R., Owen S.L., Fitzke, F.W. *et al.* Dark adaptation in age-related macular degeneration: relationship to the fellow eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002; 240:90-5.
44. Curcio CA., Millican CL, Allen KA, *et al.* Aging of the human photoreceptor mosaic: Evidence for selective vulnerability of rods in central retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1993; 34:3278-96.
45. Curcio CA., Owslay C, Jackson GR. Spare the rods, save the cones in aging and age-related maculopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41:2015-8.
46. Fletcher, E. *et al.* Studying Age-related Macular Degeneration using animal models. *Optometry and Vis. Sci.* 2014; 91(8):878-886.
47. Fletcher, E. *et al.* Age-related macular degeneration: what's new and on the horizon. *Optometry and Vis. Sci.* 2014; 91(8):816-8.
48. Hogg, R.E. *et al.* Reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration. *Optometry and Vis. Sci.* 2014; 91:854-9.



## INFORMACIÓN CLAVE

- Una exposición moderada a la luz durante un periodo prolongado puede provocar la muerte irreversible de las células.
- Una exposición crónica a los rayos UV constituye un factor de riesgo en muchas enfermedades oculares: cataratas, pterigón, pingüeula, etc.
- Una exposición crónica a la luz azul constituye un factor de riesgo para la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE).
- La gama espectral estrecha de 415 nm a 455 nm ha sido identificada como la de mayor riesgo para las células del EPR.
- El perfil de riesgo individual reposa en la correlación de numerosos factores vinculados a las fuentes de luz, al individuo y a su entorno.
- La luminancia del sol es más de 100 veces superior a la de la iluminación artificial estándar.
- Con las nuevas fuentes de iluminación artificial con LED, nuestro perfil de exposición a la luz evoluciona con rapidez.