

Ramsés Noguez Imm, Alfredo Alaniz Palacios y Stéphanie C. Thébault

La retina

como reflejo de la salud

Académicos de la UNAM desarrollaron un sistema con el que, a través de los ojos, es posible determinar el riesgo que tiene una persona a desarrollar diabetes. Y no se trata de la iriología, sino de una técnica diagnóstica científica basada en el análisis de un tipo de ondas eléctricas que se generan en la retina por estímulos luminosos.

Introducción

En el Instituto de Neurobiología de la UNAM,¹ varios laboratorios están enfocados al estudio de la retina, la capa más interna del globo ocular. En el laboratorio de investigación **traslacional** en salud visual, estamos interesados en entender las oscilaciones eléctricas basales de la retina, que son ondas que se producen aparentemente por la actividad intrínseca de este tejido. Al identificar el o los mecanismos que las producen y determinar sus variaciones en las etapas iniciales de las enfermedades que afectan a la retina (retinopatías), estos padecimientos se podrían tratar de manera temprana y así disminuir sus efectos, e incluso desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Además, es posible aplicar un modelo basado en dichas ondas para predecir el riesgo de enfermedades metabólicas como la diabetes.

Traslacional
Que tiene su base en una comunicación bidireccional entre la investigación clínica y la básica.

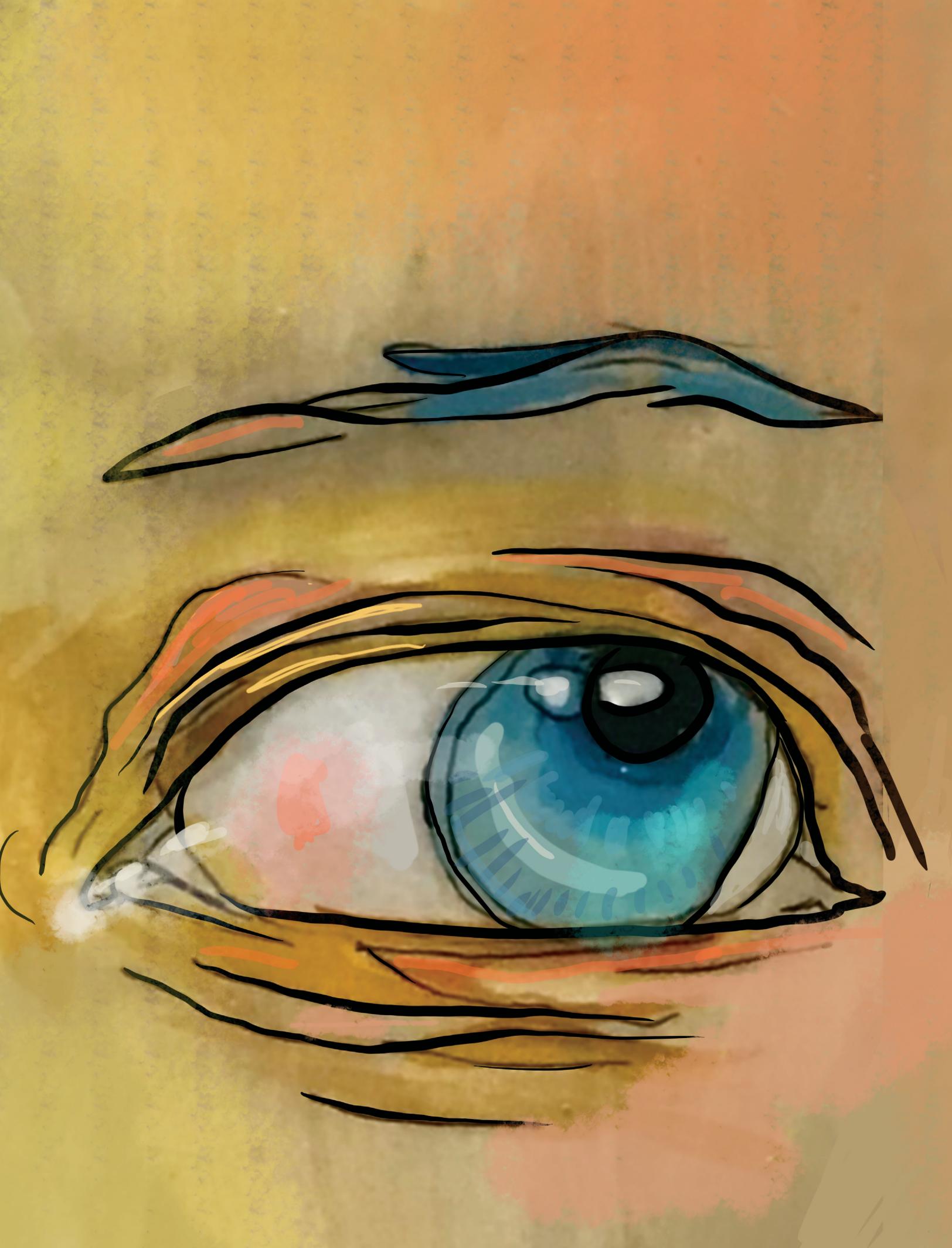
■ La retina, ¿qué es y para qué sirve?

■ La retina es un tejido nervioso que recubre el fondo del ojo y se conecta con el cerebro por medio del nervio óptico (véase la Figura 1A). Cuando recibe fotones (los componentes de la luz), los codifica en señales electroquímicas, proceso denominado fototransducción y que tiene lugar en los fotorreceptores.²

La retina posee dos clases de fotorreceptores, los conos y los bastones. Los bastones funcionan en condiciones escotópicas (con muy poca luz) y mesotópicas (con mediana intensidad de luz, como la penumbra), y participan notablemente

¹ Esta labor ha sido posible gracias a los apoyos de Conacyt (Becas #620199, beca posdoctoral CVU487321, proyectos 299625 y CF-2019-1759), y de la DGAPA-UNAM (proyectos PAPIIT IN209317, IN205420 e IN212823).

² En el siguiente enlace puedes encontrar más detalles: <https://ocularis.es/la-retina-del-reves/>.



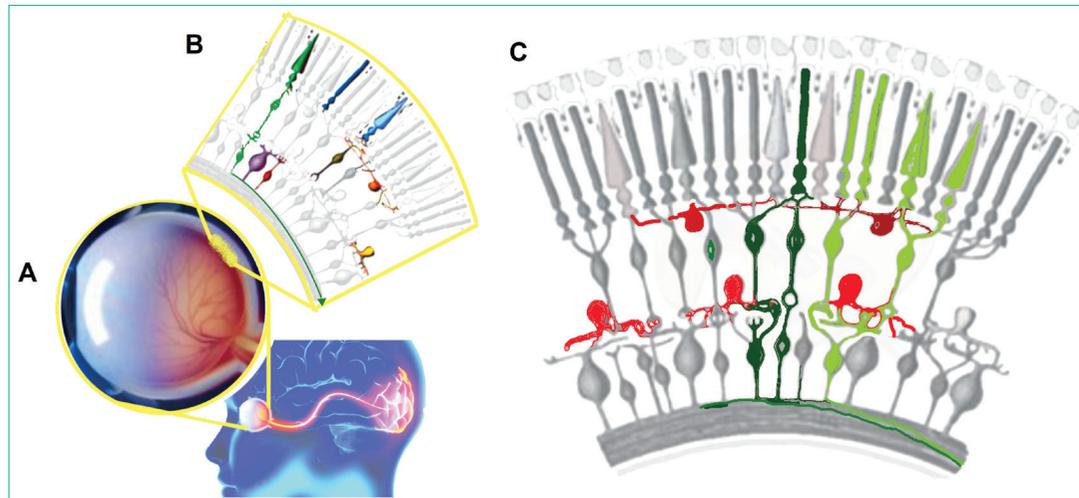


Figura 1. **A)** Estructura del ojo y el nervio óptico; ubicación de la retina y el nervio óptico. **B)** Estructura de la retina: cono/bastón (azul); célula bipolar (café); célula horizontal (naranja); célula amacrina (amarillo); célula ganglionar (morado/rojo); vía de transmisión fotorreceptor-célula bipolar-célula ganglionar (verde). **C)** Circuitos de información: divergencia (verde oscuro); convergencia (verde claro); ambos circuitos se encuentran regulados a la baja por células horizontales (rojo oscuro) y células amacrinas (rojo claro).

en detectar el movimiento. Los conos no funcionan en condiciones escotópicas (en la oscuridad), pero sí en condiciones fotópicas (por ejemplo, luz de medio día); son sensibles al color y contribuyen a ver de forma nítida.

Los fotorreceptores son el origen de dos vías neuronales paralelas que envían información sobre la materia luminiscente reflejada por los objetos a las células ganglionares de la retina –son neuronas de axón mielinizado que forman el nervio óptico– mediante neuronas intermediarias. Estas vías neuronales se llaman ON y OFF, ya que responden a aumentos y disminuciones de la luminiscencia ambiental, respectivamente; detectan el contraste, por ejemplo, si se enciende o apaga un foco, o para ver letras oscuras en un fondo blanco. La información codificada en la retina viaja a través del nervio óptico hacia la corteza cerebral, donde, en conjunto con nuestra memoria, se forman las imágenes del mundo.

Cabe precisar un poco más acerca de las neuronas intermediarias que conectan los fotorreceptores a las células ganglionares. Unas son las células bipolares –neuronas con dos ramificaciones, una dendrita que recibe información de los fotorreceptores y un axón que manda información a las células ganglionares–, que liberan un neurotransmisor excitatorio, o sea promueven el flujo de información, mientras

que otras, las células horizontales y amacrinas, tienen la particularidad de reducir el flujo de información, dado que liberan neurotransmisores inhibitorios (véase la Figura 1B). Las células horizontales y amacrinas son neuronas pequeñas, de axón corto, que integran información; se llaman también interneuronas.

Sí quisiéramos ver la retina como un circuito de información (en verde avanza la información y en rojo se detiene), tendríamos la vía verde integrada por fotorreceptores, células bipolares y células ganglionares, y la vía roja integrada por las células horizontales que inhiben a los fotorreceptores y células bipolares, y las células amacrinas que ejercen acciones similares sobre las células bipolares y ganglionares. Las células horizontales y amacrinas pueden también inhibirse a sí mismas e inhibir lateralmente las vías paralelas de la retina (véase la Figura 1C). Además, la vía verde tiene la característica de que un solo fotorreceptor puede conectar con varias células bipolares, lo que ayuda a amplificar la respuesta de la retina a intensidades de luz muy bajas (lo cual es necesario para ver de noche). Por otro lado, varias células bipolares pueden converger hacia una sola célula ganglionar, concentrando la información de lo que sucede alrededor de su campo receptivo.³

³ Para más información sobre las funciones de la retina, consulta el sitio Webvision: <https://webvision.med.utah.edu>.

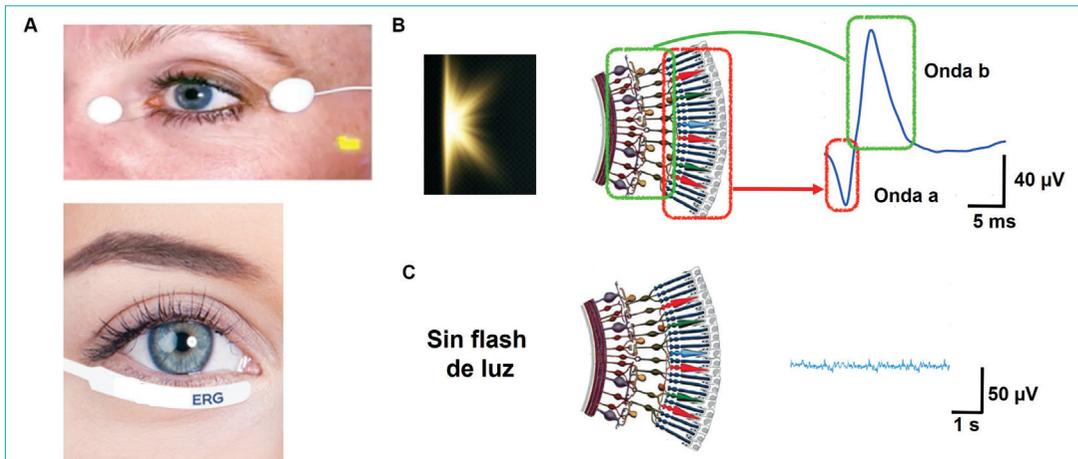


Figura 2. Electrorretinograma en humano. **A)** Ejemplos de sensores dérmicos. **B)** Actividad de la retina evocada por un destello de luz, respuesta típica formada por las ondas a y b. **C)** Actividad espontánea de la retina.

¿Cómo se mide la actividad de la retina?

La retina es un tejido nervioso accesible para su estudio clínico y experimental; su actividad eléctrica se puede medir por una técnica muy similar al electrocardiograma, conocido como electroretinograma (ERG).

Los primeros registros de ERG se remontan al año 1865 y fueron realizados por el fisiólogo sueco Holmgren. La técnica ha ido mejorando y hoy se puede obtener el ERG con un sensor tipo parche que se aplica sobre la piel del párpado inferior (véase la Figura 2A).

El ERG evocado por un destello lumínico (al cual nos referiremos como ERG evocado) mide la suma de las actividades de todas las células de la retina; este destello es un estímulo del que podemos manipular la cantidad, la duración, el color, las condiciones lumínicas del entorno (fotópico, mesotópico o escotópico) y que origina una respuesta de la retina. La forma típica de un ERG evocado es una onda negativa A (hacia abajo), seguida de una onda positiva B (hacia arriba) y luego el potencial eléctrico de la retina vuelve al valor basal (véase la Figura 2B). Su tamaño o amplitud es de $100 \mu\text{V}$ (microvoltios) y dura 20 milisegundos, aproximadamente.

¿Qué pasa cuando no se estimula la retina con un destello de luz?

Se ha observado que una gran proporción de la actividad neuronal se da sin un estímulo externo,

de tal suerte que se usa el término ‘espontáneo’ para referirse a actividades internas o intrínsecas que no son respuestas a eventos externos. De ahí que se diga que el cerebro nunca duerme.

El estudio de la actividad espontánea no es simple, ya que no se tiene acceso directo a los mecanismos que producen esta actividad neuronal, y en el sistema visual resulta contraintuitivo considerar una actividad que no dependa de un estímulo de luz. Sin embargo, la actividad espontánea de la retina se ha encontrado en ojos en formación, cuando todavía no se abren y aunque no se había postulado que fuera medible en adultos, nosotros hemos detectado oscilaciones espontáneas en ojos de roedores y humanos mediante el ERG.

En comparación con la respuesta del ERG evocado, la actividad eléctrica de la retina sin estímulo controlado (ERG no evocado) es mucho menor en amplitud (véase la Figura 2C).

Relevancia de la actividad espontánea de la retina

En las retinas en desarrollo, la actividad neuronal basal impulsa el establecimiento de una conectividad adecuada en diferentes circuitos para guiar la formación de los circuitos neuronales para la visión. En el adulto su papel es mucho menos conocido, se ha encontrado que las células bipolares y amacrinas son capaces de generar oscilaciones (variaciones reiteradas

del potencial eléctrico de su membrana alrededor de una posición de equilibrio). Sin embargo, su actividad está fisiológicamente reprimida por la actividad del sistema inhibitor que ocupa el neurotransmisor GABA (ácido gamma-aminobutírico). Se ha postulado que, como en otras regiones del cerebro, podrían formar una actividad de fondo sobre la cual se daría la actividad evocada por estímulos externos.

Imaginemos una hoja de papel con una imagen impresa. La actividad intrínseca sería la responsable de dar la textura a esa hoja (lisa, arrugada, granulada, etcétera), pero esas sutiles diferencias en su superficie parecen no modificar la imagen final impresa. Al realizar un ERG evocado (asumamos que la onda evocada es la imagen impresa en nuestra hoja) a una persona con diabetes, la onda es muy similar a la de una persona sin esta enfermedad, salvo cuando la persona lleva años de padecerla. Sin embargo, si analizamos la textura de la hoja, es posible notar que existen minúsculas diferencias entre la de una persona sana y la de una persona con diabetes. Encontramos que se pueden identificar diferencias en los ERG basales después de tan sólo dos semanas de

haber inducido la enfermedad en un modelo de diabetes (Imm y cols., 2023).

Una posible explicación de las diferencias en los ERG basales es que el incremento en los niveles de glucosa en la sangre disminuye la actividad de las células amacrinias hacia las células bipolares, lo que provoca que éstas produzcan actividad espontánea. Esta observación nos sugiere que la detección de oscilaciones espontáneas mediante ERG no evocado podría detectar la diabetes tipo 2 desde etapas tempranas, lo cual sería muy valioso para su tratamiento, ya que hay estudios –como la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut)– que han mostrado que cuando una persona es diagnosticada con diabetes tipo 2, las primeras alteraciones metabólicas comenzaron entre 4 y 7 años antes. Es decir, cuando una persona es diagnosticada con diabetes es posible que su retina ya tenga alteraciones funcionales (cambios en su textura). Esto se debe a que los cambios provocados por la enfermedad son de lenta evolución, lo que da al cuerpo tiempo de adaptarse antes de que el daño sea irreversible, lo cual, en el caso de la retina, lleva mucho tiempo de realizar

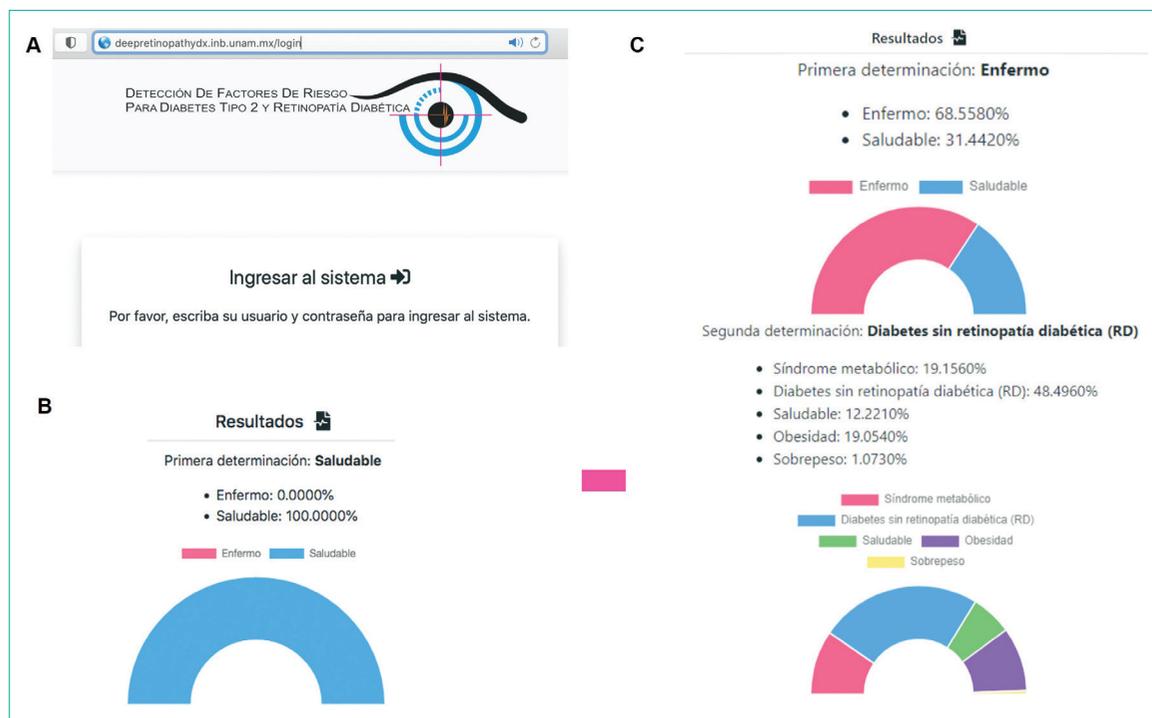


Figura 3. A) Página de inicio de la interfaz web. Ejemplo de un caso que el modelo clasifica como: B) saludable, y otro como C) enfermo. En este caso, la aplicación da el porcentaje correspondiente a la probabilidad de que el paciente presente los problemas de salud estudiados.

ajustes con el fin de que la “textura final” sea la más parecida a la que existía antes del incremento de la glucosa en la sangre. Esta situación es muy desafortunada, porque la diabetes tipo 2 puede evitarse, con una dieta equilibrada, ejercicio y manteniendo un peso saludable.

Después de haber registrado y analizado los ERG no evocados de un gran número de personas sin problemas relacionados con la diabetes, sobrepeso, obesidad o **síndrome metabólico**, hemos encontrado suficientes diferencias significativas como para desarrollar un modelo de diagnóstico que predice los casos de riesgo de diabetes tipo 2. Es decir, se logra determinar la probabilidad de sufrir de sobrepeso, obesidad o síndrome metabólico con base en las oscilaciones espontáneas medidas por ERG no evocado con una alta exactitud. Con esta información hemos creado una aplicación (véase la Figura 3A) para uso médico y de investigación,⁴ donde al cargar los ERG no evocados, se obtiene automáticamente una predicción (véase la Figura 3B y C). Actualmente seguimos trabajando para dar a esta investigación una apertura que tenga un impacto social directo.

La principal ventaja de este método de detección es que el ERG no es invasivo; es rápido, objetivo y robusto para detectar las condiciones de riesgo para desarrollar diabetes tipo 2. También hemos encontrado que las señales oscilatorias se modifican a lo largo del tiempo en un modelo de diabetes tipo 1, lo que permite explorar si dicha herramienta sirve para seguir la evolución de la enfermedad. Asimismo, estamos investigando si los cambios en las oscilaciones espontáneas de la retina se pueden revertir.

Finalmente, quisiéramos aclarar el mito según el cual “¡Si usas insulina, te vas a quedar ciego!”. En realidad, no te quedarás ciego por usar insulina. Para entender esto, es importante considerar que hay dos tipos de diabetes. En ambas hay un incremento en los niveles de glucosa en la sangre. La diabetes tipo 1 se debe a que los niveles de insulina son bajos, y en el caso de la diabetes tipo 2, la insulina ha disminuido su capacidad para regular los niveles de glucosa en la sangre. Es en ese punto cuando la opción

⁴ Puede accederse a ella en: <http://deepretinopathydx.inb.unam.mx/>.

de tratamiento es la administración de insulina; sin embargo, para llegar a este punto en el caso de la diabetes tipo 2, han pasado varios años. En otras palabras, la retina ha estado expuesta a niveles altos de glucosa por mucho tiempo; por tanto, es posible que los problemas aparezcan después de iniciar el uso de la insulina, pero no es que la insulina sea la causa de problemas de visión. La causa es el largo tiempo que la retina ha estado expuesta a niveles altos de glucosa. Así que, para cuidar tus ojos, también tienes que cuidar tu peso y considerar la posibilidad de haber adquirido diabetes.

Ramsés Noguez Imm

Departamento de Investigación del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios.
ramsesnoguez@outlook.com

Alfredo Alaniz Palacios

Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México.
palalfre@gmail.com

Stéphanie C. Thébault

Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México.
sthebault@comunidad.unam.mx

Síndrome metabólico

Grupo de afecciones que, en conjunto, aumentan el riesgo de sufrir infarto cardíaco, diabetes, accidente cerebrovascular y otros problemas de salud graves.

Referencias específicas

Imm, R. N. *et al.* (2023), “Preventable Risk Factors for Type 2 Diabetes Can Be Detected Using Noninvasive Spontaneous Electroretinogram Signals”, *PLOS One*, 18(1): <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278388>.

Cuenca N., Nicolás (2009), “Los fotorreceptores, esas fascinantes células”, *SEBBM*. Disponible en: <https://sebbm.es/rincon-del-aula/los-fotorreceptores-esas-fascinantes-celulas/>, consultado el 23 de octubre de 2023.

Artieda, J. *et al.* (2009), “Oscilaciones cerebrales: papel fisiopatológico y terapéutico en algunas enfermedades neurológicas y psiquiátricas”, *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 32(3): https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272009000600004, consultado el 23 de octubre de 2023.