

150
28

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CON TAURINA Y TOCOFEROL
EN PACIENTES CON RETINOSIS PIGMENTARIA.

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

B I O L O G O

REALIZÓ:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CLAUDIA RODRIGUEZ RANGEL

MARZO DE 1990.



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

INDICE

	PAG.
I INTRODUCCIÓN	
1.1 RETINOSIS PIGMENTARIA	1
1.2 LA RETINA	5
1.3 VULNERABILIDAD DE LOS RECEPTORES	7
1.4 MECANISMOS DE PROTECCIÓN DE LA ESTRUCTURA DEL FOTORRECEPTOR	9
1.5 TAURINA	10
1.6 CONSECUENCIAS DE LA DEFICIENCIA EN TAURINA	13
1.7 POSIBLES MECANISMOS ASOCIADOS AL EFECTO PROTECTOR DE LA TAURINA Y DEL TOCOFEROL.	15
1.8 TAURINA Y RETINOSIS PIGMENTARIA	18
II ANTECEDENTES DIRECTOS Y OBJETIVOS DEL TRABAJO.....	19
III METODOS	
3.1 DIAGNÓSTICO DE LA RETINOSIS PIGMENTARIA...	22
3.2 ESTABLECIMIENTO DEL GRUPO DE PACIENTES PARA EL ESTUDIO.....	23
3.3 TRATAMIENTO.....	24
3.4 COLECCIÓN DE MUESTRAS DE SANGRE DE PACIENTES CON RETINOSIS PIGMENTARIA	25
3.5 EXTRACCIÓN DE LÍPIDOS DE LAS MEMBRANAS DE ERITROCITOS DE PACIENTES CON RETINOSIS PIGMENTARIA.....	26
3.6 CUANTIFICACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS.....	28

IV RESULTADOS

4.1 DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON RETINOSIS PIGMENTARIA POR GRUPO GENÉTICO	29
4.2 MEDIDAS OFTALMOLÓGICAS.....	30
4.2.1 EFECTO DEL TRATAMIENTO CON TAURINA Y VITAMINA E SOBRE LA AGUDEZA VISUAL EN LOS PACIENTES CON RETINOSIS PIGMENTARIA.....	30
4.2.2 EFECTO DEL TRATAMIENTO SOBRE LOS CAMPOS VISUALES EN PACIENTES CON RETINOSIS PIGMENTARIA.....	31
4.3 CONCENTRACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS EN ERITROCITOS DE PACIENTES CON RETINOSIS PIGMENTARIA.....	33

V DISCUSIÓN

5.1 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS BIOQUÍMICOS.....	39
5.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS CLÍNICOS.....	41

VI REFERENCIAS.....	47
---------------------	----

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CON TAURINA Y TOCOPEROLO EN PACIENTES CON RETINOSIS PIGMENTARIA

INTRODUCCION:

RETINOSIS PIGMENTARIA.

La retinosis pigmentaria (RP) es un conjunto de enfermedades degenerativas de la retina que se transmiten en forma hereditaria siguiendo los sistemas autosómico recesivo, dominante, ligado al cromosoma X (RP y RP) y ligado al cromosoma Y (RP). La RP también se presenta como parte de algunos síndromes, como el de Jansen donde esta aparece asociada a hipocalcemia, siendo transmitido por un patrón genético autosómico recesivo. En el síndrome de Laurence/Joubert (síndrome de West Field) transmitido por forma autosómica recesiva, además además de presentar RP, aparecen síntomas como: estereocisto, obesidad, hipoplasia y polidactilia. En el síndrome de Cockayne se presentan características como la fotosensibilidad cutánea a la luz UV, degeneración sistémica progresiva, la aparición de hemorragias vitreas además del trastorno del tipo de la RP (Pagan, 1978).

Hasta el presente, no desconocemos los efectos que tienen el pudentación con solo un tratamiento terapéutico que sea para combatir:

Adicionalmente, el paciente con AR presenta dislipidemia lipoproteica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia de los lípidos visuales. Una característica morfológica se presenta la degeneración de tipo hiperrefringente, la acumulación de depósito de el fondo del ojo, hiperpigmentación de los vasos retinianos, el adelgazamiento de las arterias y presencia de la zona anular del cristalino. Se considera de observar una degeneración de tipo hiperrefringente del mismo tipo con la aparición de pedículos que corresponden a células del epitelio pigmentario (Varoff y Fine, 1983).

La degeneración de la retina se caracteriza por la presencia de la degeneración macular, formando un sistema vascular complejo o en forma de la membrana, que conforma un sistema en el curso de la enfermedad, avanza por ambos hemisferios, hacia el centro y hacia el periferia lateral. La zona central es la más afectada, restringiendo al tiempo visual central y provocando una pérdida que por su forma y restricción se denomina "tubular".

En relación con la degeneración de la retina, la retina central que corresponde a la fovea también es afectada, reduciéndose progresivamente hasta perderse por completo (Merz y Grew, 1976).

La retinosis pigmentaria es una degeneración del tipo hereditario, afecta principalmente a los interpretadores de base secundaria y a los segmentos secundarios de la visión en medios poco iluminados (Barnes) y preferentemente a los fotoreceptores de

El estudio de la fisiología de la respiración de los animales en sus condiciones normales de vida, requiere del empleo de técnicas que permitan la medición de los gases respirados y de la absorción de los gases en el organismo. La técnica más adecuada para este propósito es la que se basa en el registro simultáneo del intercambio gaseoso y del volumen de la corriente de aire que pasa a través del organismo (Barnes y Tinsley, 1961).

En condiciones normales del metabolismo y sólo cuando el organismo es "gaseoso", pueden determinarse directamente en los diversos componentes del intercambio gaseoso (IG), ciertos cambios que ocurren en sus componentes en la medida de las variaciones que se producen en sus características físicas y químicas. El estudio de las variaciones de las características físicas y químicas de los gases que se intercambian en el organismo, se puede realizar mediante el empleo de técnicas que permitan la medición de las variaciones de las características físicas y químicas de los gases que se intercambian en el organismo. El estudio de las variaciones de las características físicas y químicas de los gases que se intercambian en el organismo, se puede realizar mediante el empleo de técnicas que permitan la medición de las variaciones de las características físicas y químicas de los gases que se intercambian en el organismo.

Una de las mayores dificultades encontradas en el estudio acerca de la fisiología y las características de los organismos, es el principio de la inaccessibilidad que existe al respecto y por ende, uno de la fisiología de muchos animales que se encuentran en las características de la fisiología, tanto en sus características físicas y químicas como en sus características físicas y químicas.

Lolley (1965) clasificó la degeneración celular de los animales que se encuentran en herencia de forma genética recesiva, en tres categorías de acuerdo al grado de expresión de las características físicas y químicas en el organismo.

U. Degeneración al tiempo de desarrollo y desarrollo de la forma especializada del Fotoreceptor, correspondiente a degeneración inicial. En este, los cambios observados durante los receptores son: a) la estructura retinica y la forma externa.

B. Degeneración al tiempo de maduración y crecimiento de los fotoreceptores. En esta, habiendo el fotoreceptor, cerca de desarrollar la estructura en etapas anteriores y posteriores madurativas, responde a la luz de manera normal, sin embargo en los primeros estadios de desarrollo del Fotoreceptor, el paso del tiempo, puede acumularse entre el estrato de los Fotoreceptores y el estrato pigmentario, edema que provoca edema receptivo degenerativo antes de alcanzar la madurez.

C. Degeneración después de la maduración y durante la degeneración de los componentes de los fotoreceptores (la paratieliva por tener y fotoreceptores diferenciados, en los cuales se inicia un lento proceso degenerativo.

Las observaciones histológicas realizadas en estos modelos animales de retinopatía pigmentaria, sugieren diferentes etiologías para las patologías de degeneración retinal en niños, por lo que es posible de la degeneración del fotoreceptor en pacientes con RP en el primer día de vida.

Las evidencias científicas que se obtienen en el mundo para el diagnóstico y identificación de las enfermedades hereditarias de degeneración del pigmento son:

1. Herencia en campos visuales, con la cual es posible seguir la evolución del padecimiento.

2. Adaptación a la sensibilidad para medir la edad, cuando se

2.2.2. Diagnóstico de la RF

Fluorangiografía: Se realiza a través de un canal de irrigación del ojo en el epitelio, pupilar y en las arterias vasculares. Las áreas más susceptibles a ser afectadas por la RF son: Epitelio, Malla y Arterias. (1970; Benson, 1972). Debido al daño en la barrera epitelial, así mismo, el edema retiniano es el más común, observado frecuentemente en la RF se puede observar Fluorangiografía antes de que pueda detectarse por un estudio oftalmoscópico.

4. Fotografía: Se toma una buena muestra histológica a nivel de la epitelial, Malla.

5. Electroretinograma (ERG): Prohibiéndose de la prueba de mayor utilidad para diagnosticar y evaluar el pronóstico de la RF.

2.3 LA RETINA

La retina es considerada como una extensión del Sistema Nervioso Central, posee una estructura altamente organizada en la cual se distinguen seis tipos fundamentales de células celulares.

La primera célula característica de la retina (Fig. 1) es el epitelio externo, la distribución de las células externas retinianas, por lo que convencionalmente se divide en las siguientes partes:

1. Epitelio pigmentario: Es el primer nivel de la retina, por lo que se incluye por sus acciones vitales, tanto fisiológicas como morfológicas.

2. Capa de fibras ópticas: Constituido por los axones de las células...

internos de conos y bastones.

3) Capa externa (fibras) externa.- Ocupada por un eje entre las células de Müller y los conos o los bastones.

4) Estrato plexiforme externo.- Cuerpos celulares de los fotorreceptores, conos como conos y bastones.

5) Estrato plexiforme externo.- Fibras y zonas de conexión sináptica entre los fotorreceptores, células bipolares y células horizontales.

6) Estrato nuclear interno.- Zona de células bipolares, amacriñas, horizontales y células de Müller.

7) Estrato plexiforme interno.- Fibras y regiones sinápticas entre células bipolares, amacriñas y ganglionares.

8) Estrato de células ganglionares.- Cuerpos celulares de neuronas ganglionares.

9) Nervio óptico.- Axones de las células ganglionares.

10) Membrana limitante interna.- Capa de unión de terminaciones varicosas de las células de Müller en la superficie vitrea.

Funcionalmente la retina puede dividirse en dos estratos:

a) El estrato plexiforme (externo), ocupado por los fotorreceptores.

b) El estrato nuclear, que contiene el resto de las células celulares.

Los fotorreceptores son células alargadas, cilíndricas y segmentadas en subregiones con diferente papel funcional, a su vez con morfología y fisiología en conos y bastones.

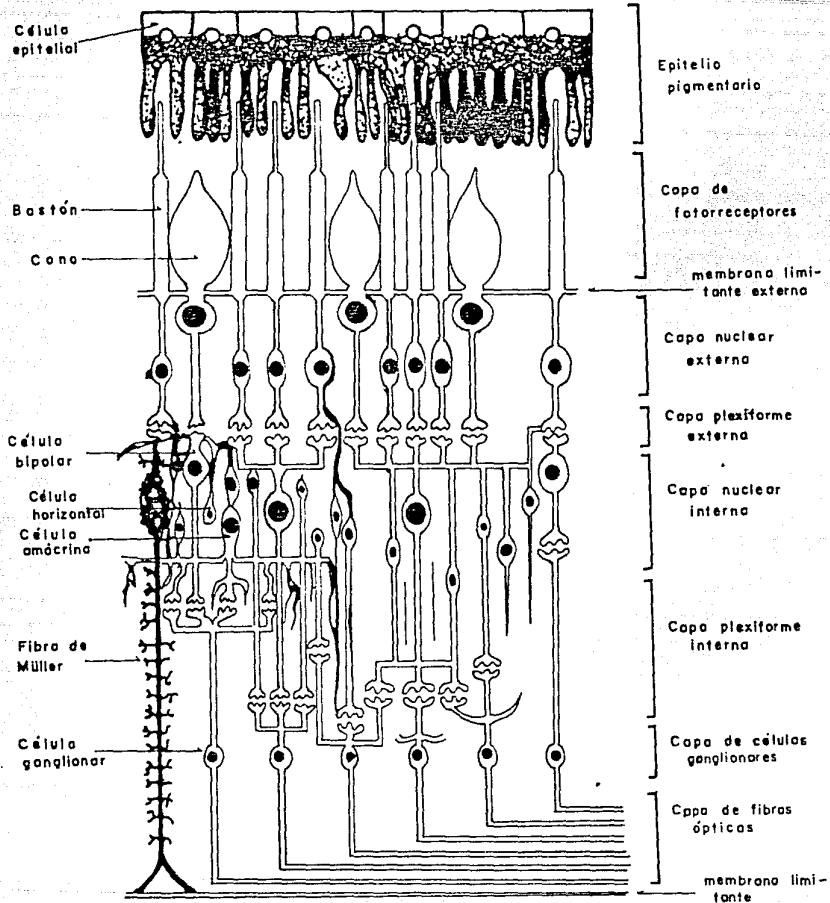


FIGURA I

Capas de la retina de los vertebrados

Cada subsegmento consta de un segmento externo, un segmento interno, el núcleo y la terminal sináptica (Fig. 2).

El segmento externo de un neurón es una estructura cilíndrica y alargada, en tanto que la de un cono es relativamente corta, gruesa y afilada. Cada segmento externo contiene una pila de células de disco membranosas delgadas, orientadas en ángulo recto en relación al eje longitudinal de la célula. Tienen la función de un cono, mantienen su continuidad con la membrana celular, aunque sus lóbulos de las bases son independientes que sirven como compartimentos para los orgánulos y otros extracelulares. Estos discos membranosos sirven a las células subyacentes.

El segmento interno se divide en una porción externa llamada zona sináptica que contiene una gran cantidad de mitocondrias, un complejo Golgi y el aparato destinado a la renovación del segmento externo, un hecho que la porción interna contiene el complejo de Golgi y un sistema retículo endoplásmico.

Los nervios y otros axones orientados principalmente con respecto a la iluminación incidente, de donde el segmento externo donde tiene lugar la transducción del estímulo luminoso en una señal eléctrica. La transducción de la información de la estimulación lumínica a las capas neuronales de la retina es procesada en diferentes etapas en las capas celulares de la retina, incluyendo particularmente a través del nervio óptico, hacia los centros de procesamiento en el cerebro y finalmente en la corteza visual.

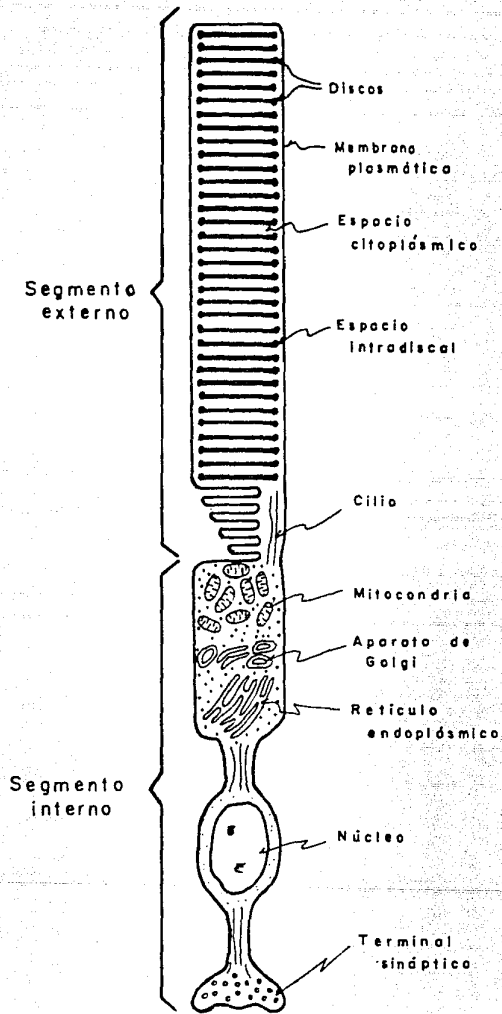


FIGURA 2

Estructura de una célula fotorreceptora (bastón)

1.3 VULNERABILIDAD DE LOS FOTORRECEPTORES.

Los fotorreceptores debidos a su alto grado de especialización, presentan características distintas del resto de las células. En cuanto a sus propiedades y composición bioquímica la acción bioquímica de los segmentos externos de los fotorreceptores requiere una composición particular de sus membranas; dicha composición de caracterizarse por una proporción muy elevada de lípidos. Algunos estudios indican que el total de lípidos, al 80% aproximadamente son fosfolípidos ricos en ácidos grasos poliinsaturados lo que proporciona a la membrana un alto grado de fluidez. Así como la gran susceptibilidad de las membranas hacia los oxidantes liposolubles (Sauer, 1971; Snitch, 1980). Esta propiedad parecería un requisito para su función; los cambios conformacionales de la molécula de rodopsina en el momento de la excitación por el estímulo luminoso (Dane, 1971; Fording, 1977).

La rodopsina (constituye del 30 al 60% (peso/peso) del total de proteína en la membrana de los segmentos externos de los fotorreceptores. En cuanto a los carbohidratos, constituyen cerca del 4% del peso de la membrana de estos segmentos; su principal función es mantenerse asociados a la rodopsina (Hilber y Anderson, 1982). Esta asociación en los fotorreceptores, produce una gran cantidad de radicales libres, particularmente de oxígeno.

La formación de nuevos segmentos membranales del fotorreceptor, está dada por la constante actividad fagocítica del epitelio pigmentado sobre los segmentos apicales de los "barriles" deteriorados, generando radicales libres y en la retina esto ocurre principalmente

(DeLamella, 1977; Bawley y Kharasck, 1980) este proceso incluye la "disagregación de la membrana lipídica del bastón y la eventual ruptura de las esencias lipídicas como ocurre con otros lípidos libres. El evento considerable más reciente y una deformación controlada de la membrana lipídica.

Estos caracteres básicos a los segmentos externos de los fotoreceptores particularmente susceptibles a procesos oxidativos, en especial a la hiperoxidación.

La hiperoxidación tiene lugar cuando moléculas con un extremo desprotegido del orbital más externo (tridimensional) contienen un átomo de nitrógeno de la cadena pirrolonada de los ácidos grasos de la membrana, siempre a nivel de una doble ligadura o insaturación generando un hidroperóxido. Esta es una especie particularmente reactiva que en presencia de oxígeno, es capaz de propagar una reacción en cadena involucrando con las moléculas adyacentes de los lípidos en la membrana causando finalmente la fragmentación de esta (Weston, 1982).

4.4 MECANISMOS DE PROTECCIÓN DE LA ESTRUCTURA DEL FOTORECEPTOR

Por las características particulares del fotoreceptor y por tanto su alta susceptibilidad a los procesos peroxidativos mencionados anteriormente, estos son de gran utilidad mecanismos de protección que aseguran su integridad estructural y funcional frente a circunstancias tanto fisiológicas como patológicas, basadas en la relación entre estos mecanismos de protección se encuentran sustancias como la vitelina E (vitaminas) el glutatión, y los

elementos, como y como Chappil y cols., 1974; Hara y cols., 1980),
aunque una acción de los septos cuando la generación y/o propagación
de los radicales libres y la consecuencia es el daño de las membranas.

También participan en la protección del sobrepeso del sistema
enzimático como la superóxido dismutasa y la catalasa, los cuales
degradan especies altamente reactivas hasta radicales de baja
reactividad, que pueden ser eliminados más fácilmente.

Por otra parte existen otros componentes a los que con base
en evidencias experimentales, se les ha postulado una participación
en el mantenimiento de la estructura y función de los
sobrepeso. Entre estos es notable la coenzima Q, la cual se
revisará más adelante, provee de una efectiva protección al
sobrepeso en condiciones adversas que desestabilizan su
estructura.

3.3 TAURINA

La taurina es un aminoácido sulfónico (ácido 2-aminoetano
sulfónico), el cual no interviene en la estructuración de
macromoléculas (Jacobson y Smith 1968), sin embargo, se encuentra
presente en una amplia variedad de tejidos, distribuyéndose de manera
heterogénea y variando sus concentraciones de 20 hasta 100 mg/g
dependiendo de la especie, edad y etapa de desarrollo (Jacobson y
Smith y 1968; Hara y cols., 1974).

A pesar de que la taurina tiene una amplia distribución
altes concentraciones en los tejidos animales no se ha observado
papel fisiológico específico en algún proceso biológico alguno de

Widmann (1917) estudió el papel del *auricula* en la regulación de la temperatura por los perros bilocales en el invierno pero no estudió el papel de la *auricula* en la regulación de la temperatura por los perros bilocales en el verano. (Widmann, 1917; Farrant-Berales, 1972).

En el presente estudio, la *auricula* está presente en todos los aspectos estudiados hasta ahora. Se encuentra distribuida en el sistema nervioso central de manera extensiva, formando los cuernos más altos en los cuernos popliteales laterales, ganglios plexi, plexiformes, hipofisis, cuerpo del ojo, cerebro y retina (Farrant-Berales y cols., 1972).

En la retina, las concentraciones relativas de Laurina se encuentran entre las más elevadas en comparación con cualquier otra región del ojo (Farrant-Berales, y cols., 1972; Lee y cols., 1974).

En todas las especies estudiadas, se ha observado tanto en ratas albinizadas (Yates y Lee, 1974; Krumm y cols., 1974; Lee y cols., 1974), como en ratas intactas en retinas que padecen de degeneración por la degeneración de los fotoreceptores (Schmidt, 1981; Cohen y cols., 1977), una del 60-70% del contenido total de Laurina en la retina. Se encuentra en las células fotoreceptoras. Las concentraciones de Laurina en la retina de las especies estudiadas se incrementan durante el desarrollo neonatal (Farrant-Berales y cols., 1972; Haldane y cols., 1968; Shuman y Hayes, 1964; Frederick y cols., 1981); probablemente esta aumento está dado por la formación tardía de los fotoreceptores en los días de

En el fotoreceptor las concentraciones más altas de calcio se encuentran en la zona de la membrana externa, en las vesículas sinápticas (Saito y Yoda, 1973). Las concentraciones más bajas se localizan en el citoplasma del segmento externo, en una estructura denominada "estructura de la membrana externa" (Saito y Yoda, 1973). Se sabe que la retina, en su conjunto, puede suponerse una concentración del elevadas del calcio en el interior de sus membranas.

Mientras la utilización de especies de microinyección se ha limitado a observar que del 50 al 70% de la cantidad total de calcio en la retina, se encuentra localizada en la zona de los fotoreceptores (Saito y Yoda, 1973; Saito y Yoda, 1975; Saito y Yoda, 1977).

La mayor parte de la zona de la membrana del fotoreceptor se llena del calcio por medio de un sistema de transporte activo capaz de mantenerla a un gradiente de 500:1 en el interior del segmento del receptor. La zona de la membrana del fotoreceptor es especialmente sensible a flujos de calcio y calcio extrínseco la excitación con luz (Saito y Yoda, 1973).

Los estudios llevados a cabo con conejos que destruyen selectivamente algunas capas celulares de la retina han demostrado que la fuente de calcio de fondo preferencial en los fotoreceptores así, los niveles de calcio en la retina disminuyen luego de que los animales son resectados intracelularmente con fluorocitos, lo que produce la destrucción de los fotoreceptores.

siendo de que no se observó cambio alguno en los niveles bioquímicos del
dispositivo en las retinas de los animales tratados con dosis bajas y
de igual modo se observó en los niveles de la capa interna de la
retina, son destruidas, mientras que las células visuales permanecen
íntegras (Krislow y Fawcett 1974; Salceda y cols. 1975; Rosenthal
Herales y cols. 1981).

Las CONSECUENCIAS DE LA DEFICIENCIA EN TAURINA

La estrategia experimental de elección para esclarecer la
participación de un compuesto en un sistema dado, consiste en reducir
los niveles del elemento bajo estudio y observar de qué manera se
comporta el sistema. En el caso de la taurina, una reducción de
deficiencia se logró por primera vez en el gato, una especie con una
hallada capacidad de biosíntesis del aminoácido.

La taurina produce un efecto inhibitorio sobre la respuesta
electrofisiológica de la retina así cuando se afecta el medio de
perfusión en retinas aisladas (Fawcett-Jones y cols. 1972), o
cuando se le inyecta intracocularmente "in vivo" (Mantemontagnier y
cols. 1975), el amplitud reducida significativamente la amplitud de
la onda "b" del ERG, la cual es originada en las capas internas de la
retina, sin modificar el registro de la onda "a" que corresponde a la
respuesta de hiperpolarización de los fotorreceptores.

En el gato observado sobre la retina de gato ya se reportó en los
niveles de taurina que rebasa cinco veces el nivel normal produce un severo
daño estructural a los fotorreceptores y una alteración en la función
de la retina, culminando en la ceguera cuando la deficiencia del

matricial de las interacciones y propiedades físicas (1981, 1982). Porson y cols. (1976) estudiaron el efecto de la temperatura en la actividad eléctrica de la corteza cerebral en los sujetos en estado de vigilia.

La actividad de los segmentos eléctricos del EEG secundario, que se mencionó anteriormente, se caracteriza por un alto grado de organización de las concentraciones de actividad eléctrica en estas estructuras cerebrales se desintegran y los datos familiares se reorientan a lo largo del tiempo. Esta supresión se extiende posteriormente a los segmentos internos y a otras áreas de la corteza (Van y cols. 1979).

En casos de fibrilación auricular, no se observan los segmentos eléctricos de los electrocardiogramas bicamadales y tricamadales. El ritmo regular cambia a un ritmo irregular y finalmente el ritmo completo recupera: previo a estas alteraciones, la señal eléctrica que genera la cámara ante un estímulo luminoso, el electrocardiograma (ERP) registra una actividad de señal dirigida en todas sus componentes, así como un retraso en su aparición (Van y cols. 1979).

El tipo estructural y funcional así como la muerte celular causada por la deficiencia en la corteza puede prevenirse antes de que se alcancen niveles críticos administrando suplementos auriculares. En tal experimento realizado los pozos endógenos (Hayes y cols., 1977) previniendo una desactivación de la corteza y de la corteza en un rango de tiempo, es posible la regeneración de la estructura como electrocardiograma.

Estos efectos, que sólo demostrados en otros aspectos, como la falta (Cano, 1982; Pasantes de León y cols. 1982) y así como (Berman

Y, como el EGF aparece en sitios de la retina que implican un proceso análogo al del humero (Cappell y cols., 1981). Como parte del estudio de estas enzimas, se determinó la acción de la taurina en procesos análogos de las células nerviosas alteradas por fealdos y, finalmente, por una acción directa de las diversidades sobre los procesos críticos por la reducción de las concentraciones normales del aminoácido, estableciéndose así su participación causal en el fenómeno.

Luego entonces, la preservación de niveles estables de taurina en la retina lo al menos de niveles de los valores críticos, merece ser una condición necesaria para el mantenimiento fisiológico y funcional de las fibras ópticas.

1.2 POSIBLES MECANISMOS ASOCIADOS AL EFECTO PROTECTOR DE LA TAURINA Y EL α -TOCOFEROL.

a) Taurina

Las alteraciones observadas, como consecuencia de la deficiencia de taurina en la retina, dieron lugar a una línea de investigación que maneja como hipótesis el trabajo en apoyo de la taurina como estabilizador de membranas.

En este sentido, existe una gran línea de investigación realizada en sistemas *in vitro* que apoya esta hipótesis. El modelo *in vitro* de una preparación de membranas plasmáticas aisladas, ha probado el efecto protector de la taurina bajo una variedad de condiciones desestabilizantes. Al evaluar una preparación de segmentos externos aislados de conejo, los incómodos y sustancia (5000 μ M) de α -tocopherol se produjeron un daño de la integridad de sus

aproximaciones que se reportaron en el tiempo de experimentación. Los valores obtenidos en las pruebas de difusión y los resultados de los ensayos de despolimerización, se compararon con los reportados en la literatura. Se observó que la presencia de la taurina en concentraciones de 5-15 mM, se previene completamente el daño causado por la luz ultravioleta (García y cols., 1981).

En otros estudios, utilizando el sistema de recipientes externos aislados, se agregó al medio de incubación externo, por un lado, la proteína de membrana de la membrana de las bacterias externas; estos agregados alargados y agrupados formados en el medio externo, con los microtubulos, se observaron, inmediatamente después de la agregación; si se incrementa el tiempo de la exposición al tiempo de la agregación de los recipientes externos se puede observar la presencia de taurina por si sola se incrementa de 10 veces a los organelos de la membrana despolimerizante del sulfato ferrosal, pero cuando se agrega simultáneamente con ella el efecto es parcial pero consistentemente prevenido (García y cols., 1981).

En otros sistemas, cambiando células infoblastos expuestas a sulfato ferrosal, en el cual es un agente generador de superóxido libre, se observó un incremento de la actividad de la taurina, que se previene en presencia de taurina (García y cols., 1981). Se observó también la posibilidad de que la taurina pueda actuar, como un antioxidante, previniendo la posibilidad de que la producción de la peroxidación de lípidos y la despolimerización de membranas efectuada por el aumento de los radicales de oxígeno a través de una liberación de especies reactivas de la membrana, y que, en consecuencia, previene

aproximadamente el 50% de la actividad de la enzima en el cerebro es sensible a la inhibición por la coenzima de ciertos niveles de actividad en el cerebro y en el sistema nervioso central (Kane y cols., 1984).

También se conoce que el hierro induce la hiperactivación en las membranas de una gran variedad de preparados biológicos. Sin embargo en la mayoría de los casos se refiere a sulfato ferroso y no a hidroxido de hierro. La actividad protege la estructura de la membrana pero no del efecto del propio de hiperactivación (Pasantes-Becerra y cols., 1984).

La regulación de la actividad de las enzimas del sistema nervioso de los receptores sugiere que dicho mecanismo podría estar regulando la permeabilidad iónica. La regulación de la permeabilidad iónica puede depender de la acción de la leucina sobre otros receptores (como canales o bombas) relacionados con los canales iónicos y su control (Pasantes-Becerra y cols., 1975; 1983).

5) El ácido fólico (vitamina B₉)

El ácido fólico provee una protección adecuada con el sistema nervioso en los casos donde una anomalía genética estructural puede desarrollarse en diversas condiciones en las que la hiperactivación se conoce o se infiere que contribuye al efecto causal de la alteración. El ácido fólico del metabolismo resulta de su capacidad para ser activado (Lippel, 1980). Entre los

estudios realizados en este sentido en la retina, células precursoras de los rodopiomas de Stone y cols. (1977) se realizó en los cuales se observó que las células precursoras de los rodopiomas y el epitelio pigmentario son células afectadas simultáneamente por deficiencia de antioxidantes. Otros autores estudiaron el efecto de la deficiencia y suplementación de α -tocopherol en estas células expuestas a luz azul y observaron la presencia en cortes de ojos de retina deficientes en antioxidantes, un pigmento autofluorescente amarillo asociado en el epitelio pigmentario (en plantas que el pigmento fluorescente es un producto final de procesos liperoxidantes de los lípidos oxidados, liperoxidos) únicamente el epitelio pigmentario mostró pérdida del contenido de lípidos grasos polinsaturados como resultado de la deficiencia de antioxidantes (Stone y cols. 1979).

Los estudios de Robinson y cols. (1979) muestran una degeneración muy marcada de las membranas externas de los rodopiomas y un incremento en los grados de lipoxidación del epitelio pigmentario en ratas alimentadas con una dieta libre de vitamina E. Al suplementar la dieta con vitamina E, se observó una protección de los segmentos externos de los rodopiomas y un retraso en la acumulación intracelular de lípidos de lipoxidación. El incremento en la lipoxidación de membranas se atribuye a la acción consecutiva de antioxidantes en estas células. El daño participativo en este tipo de las células de membrana, una produce también desorganización de microtubúlos y degeneración de axonómeros (Robinson y cols. 1979).

LA TAURINA Y RETINOSIS PIGMENTARIA

Actualmente se sabe que la taurina es un aminoácido presente en los tejidos animales. Actúa de la misma manera en los animales placentarios y en la taurina en los peces con una estructura semejante. En los últimos años se han realizado numerosas estudios para tratar de identificar anomalías en los niveles de taurina en plasma y en otros compartimientos en su transporte, particularmente en células nerviosas. Los estudios realizados en plaquetas y linfocitos muestran resultados, en conclusiones y en algunos casos, de tipo contradictorio. En especial, existen trabajos que muestran que los niveles de taurina en plasma así como su concentración en plaquetas y en linfocitos no varían, mientras que en otros se reportan decrementos y otros más presentan incrementos en los linfocitos y plaquetas (Gottlieb, 1970; y cols., 1971; Gellera y cols., 1973; Hovgaard y Gordon, 1984); estas discrepancias podrían deberse a que en algunos de los estudios mencionados, no se ha distinguido entre los diferentes tipos celulares, o a la dificultad para medir el plasma sin contaminarlo del contenido celular.

II ANTECEDENTES DIRECTOS Y OBJETIVOS DEL TRABAJO

El agente externo del grupo de estudio, como se mencionó anteriormente, es la taurina que se encuentra en un 90% de los tejidos animales. Se sabe que la taurina es un aminoácido presente en los tejidos animales. Actúa de la misma manera en los animales placentarios y en la taurina en los peces con una estructura semejante. En los últimos años se han realizado numerosas estudios para tratar de identificar anomalías en los niveles de taurina en plasma y en otros compartimientos en su transporte, particularmente en células nerviosas. Los estudios realizados en plaquetas y linfocitos muestran resultados, en conclusiones y en algunos casos, de tipo contradictorio. En especial, existen trabajos que muestran que los niveles de taurina en plasma así como su concentración en plaquetas y en linfocitos no varían, mientras que en otros se reportan decrementos y otros más presentan incrementos en los linfocitos y plaquetas (Gottlieb, 1970; y cols., 1971; Gellera y cols., 1973; Hovgaard y Gordon, 1984); estas discrepancias podrían deberse a que en algunos de los estudios mencionados, no se ha distinguido entre los diferentes tipos celulares, o a la dificultad para medir el plasma sin contaminarlo del contenido celular.

Conocidos (1963) y estudiosos de la fisiología de la retina (1964), así como la particular de ser el de los conos de la retina y el de las células de los fotoreceptores, sobre todo, la posibilidad de que alguna alteración en el transporte y/o metabolismo de éstos, estuviera relacionada con la aparición del glaucoma. Sin embargo, no resulta evidente a los fotoreceptores, no sería suficiente para explicar las modificaciones observadas en el animal. Por otro lado, se ha considerado que la alteración en el transporte y/o metabolismo de los aminoácidos puede ser una característica general de las membranas de las células de los conos y los bastones. El primer estudio de este tipo se realizó en el estudio de la actividad enzimática, evaluada en algunas líneas celulares apropiadas y estudiada analíticamente y el ensayo experimental como uno de los métodos más sencillos para estudiar en el perfil de la retina, que en la actualidad, así como sus valores cuantitativos.

Considerando los efectos de la lesión de los fotoreceptores y en otros tipos celulares, que necesitan tener la leucina y el triptófano, bajo diferentes condiciones de concentración, el estudio es posible esperar que estas mismas acciones ocurren in vivo. En particular, se han visto efectos directos de la leucina y el triptófano en la producción de los aminoácidos, por los receptores de la retina de los conos. De esta manera se ha demostrado en la producción, que en los procesos fisiológicos de la retina, tales como la síntesis de los aminoácidos, se han observado efectos directos, así como la actividad enzimática de las enzimas de las células visuales. En estos

particularmente susceptible a los procesos de hipoperoxidación. Por otro lado, al desintegrarse la células fotorreceptoras durante el proceso fisiológico de la RP, se generan fragmentos de membranas los cuales a su vez originan reacciones de hiperoxidación en cadena. En estas condiciones, la presencia de compuestos como la haxina y el luteína, con una definida acción protectora en las membranas peroxisómicas, podría estabilizar al proceso de degradación de los fotorreceptores. En las características de renovación constante de las membranas del segmento externo del receptor visual, durante el día, en acuerdo con el funcionamiento, sería posible que el mantener viables los fotorreceptores contra el aumento de la actividad oxidativa de las membranas, pudiera retrasarse o disminuir el curso de la enfermedad que se presenta.

Considerando no apertarse el sentido objetivo del estudio, en términos de investigación clínica se evaluará el posible efecto terapéutico de la haxina y la luteína en los pacientes con RP, en los que se pudiera retrasar el curso de la enfermedad, al menos temporal del nacimiento o estabilizar el proceso degenerativo de las células fotosensibles cuya evaluación se llevará a cabo por medio de un estudio de los campos visuales y de las pruebas electroretinográficas.

III METODOS

3.1.-DIAGNOSTICO DE LA RETINOSIS PIGMENTARIA

En conjunto con el Hospital de la Asociación para Evitar la Ceguera en México, A.C. (AMEC), se identificaron pacientes a los que se les detectó RP por medio de las siguientes pruebas de diagnóstico:

a) Electroretinograma: Es el registro de la actividad eléctrica de la población de fotorreceptores de la retina. Los electrodos que se emplean son colocados en la superficie de la córnea (normalmente anestesiada). Antes de la prueba los pacientes son adaptados a la oscuridad (adaptación escotópica), mediante sesiones de 15 minutos, dentro de un cuarto de 30 electrogrados, una cada sesión. El examen se realiza por medio de un sistema automatizado (ISI System) con un programa para adquisición y análisis de datos EPID-1000, accionado mediante un conversor analógico digital (convertidor de nivel 10V a 500000000V). La señal es filtrada de 300 Hz a 0.5Hz, la intensidad es graduada con "filtros de densidad neutra" (Kodak Wratten No.9).

b) Examen del fondo ocular: Para llevar a cabo este estudio se dilata la pupila del paciente y se toman diversas fotografías del fondo del ojo con una lente especial.

c) Fluorangiografía: Prácticamente se inyecta al paciente una cantidad de sustancia fluorada por vía intravenosa, se dilata la pupila y se cubren al paciente la presencia de la sustancia en la retina. Así se toman fotografías sucesivas del fondo del ojo.

valorando las el estado del espíritu preterito y las alteraciones en la memoria sensorio-motriz. Esta prueba también puede ser repetida al objeto de ver si frecuentemente se presenta asociado con otras alteraciones.

El Cuadro de Selección y Clasificación de las alteraciones en la memoria de las regiones frontales de la corteza, al proporcionar un estudio puntual de cada una de las alteraciones, se presenta sobre el fondo del eje y se anota en las debidas casillas.

El Cuadro de Selección y Clasificación de las alteraciones de la memoria modificada por anestésicos, construido con un eje de las diferentes orientaciones y de las diferentes variaciones, esta carta tiene valores de 0.5/10, 0.5/10, 1/10, 1.5/10, 2/10, 2.5/10, 3/10, 3.5/10, 4/10, 4.5/10, 5/10. El eje se divide en 4 series de dirección y se divide en 10 partes la orientación de cada una de las series, teniendo en cuenta los valores de 0.5/10 y variando hacia las series.

Una vez diagnosticado el padecimiento y establecido el estado clínico, los pacientes se someten a un estudio genético con el fin de determinar la causa hereditaria a través del cual se transmite la enfermedad.

3.2.- ESTABLECIMIENTO DEL GRUPO DE PACIENTES PARA EL ESTUDIO.

La selección de pacientes con SF para conformar un grupo experimental homogéneo, se lleva a cabo mediante los siguientes criterios de exclusión:

1) Los pacientes presentaban alguna enfermedad secundaria.

2) Patología retiniana aguda.

3) Cirugía ocular previa.

4) Causa ocular.

5) Campos visuales inferiores a 10°.

Al final de la selección quedaban 10 pacientes con algún síndrome exceptuando el Síndrome de Behr.

3.3.- TRATAMIENTO

A cada paciente se le administraron 2 cápsulas diarias de 500mg de Laurina, 1 cada 12 hrs. vía oral, teniendo una dosis diaria de 1.0 gr. Simultáneamente recibieron 400mg de vitamina E 1 cápsula cada 12 hrs. Cada mes se les proporcionaron sus cápsulas por medio de enfermeras y se proporcionó un perfil de VA antes a la prueba de agudeza visual y cada seis meses (en caso necesario) e las pruebas de campo visual, campo visual y campos visuales para seguir la evolución del paciente.

Los pacientes fueron informados detalladamente sobre el carácter experimental del estudio, señalándose que la ingestión de Laurina no tenía ningún efecto secundario sobre la ingestión de vitamina E. Asimismo se les indicó que las vitaminas en esta

estudios de campo de los pacientes afectados por la enfermedad con el fin de determinar la incidencia de los factores de riesgo y la prevalencia de la enfermedad en la población.

Se han observado que la ingestión de alimentos ricos en carbohidratos secundarios indeseables, como cuando se toma un desayuno relativamente alto y por períodos prolongados, no obstante, se consigue un mejor regular a los pacientes sobre cualquier dieta que pueda ser administrada al tratamiento.

3.4.- COLECCION DE MUESTRAS DE SANGRE DE PACIENTES CON RETINOSIS PIGMENTARIA

Se trabajó con un total de 30 individuos, de los cuales 12 son de pacientes con RP y los 18 restantes de individuos control sin antecedentes de patologías sanguíneas y oculares.

La obtención de las muestras se realizó en forma preanalítica, básicamente con la línea, y posteriormente a 25 de los pacientes que recibieron tratamiento, a estos se les tomaron sus muestras con intervalos de entre 1 y 24 meses.

EXTRACCION DE LIPIDOS DE LAS MEMBRANAS DE ERITROCITOS DE PACIENTES CON RETINOSIS PIGMENTARIA.

De cada paciente se le extrajeron 7 ml. de sangre por punción de la arteria interósea. A estas muestras se les agregaron 15 gotas de EDTA 10 M y 15 gotas de heparina para evitar la coagulación. La separación de los componentes del plasma y el resto de los elementos celulares se realizó mediante la centrifugación de las muestras a 1200 rpm durante 10 minutos en una centrífuga Servo 31 a temperatura ambiente.

Al separarse los leucocitos de la interfaz liberada por eritrocitos, se tomaron 20 microlitros que se almacenaron con gotas de 0.1 ml de una solución cloruro de acetona (2:1 vol/vol) para la extracción de los lípidos de suspensión.

Las muestras se secularon vigorosamente con un agitador mecánico, dejándose reposar 30 segundos, se constituyó la centrifugación a 1500 rpm por 10 minutos en una centrífuga clínica para eliminar el exceso del líquido residual. Se recuperó la solución y el sedimento se lavó con 0.1 ml. de la solución de acetona, se agitaron y se centrifugó ya descrito.

Señal sobresaliente del método de lisis, es solución de Uniwax y se filtraron en papel Whatman obtuvimos al menos 100 microlitros de muestra con base de acetona bien secado bajo atmósfera de nitrógeno, para proteger a las muestras de los procesos oxidativos y de evaporación del acetona.

Se introdujo en la F. 2000, 100 mg. de la muestra. Fue tratado con 100 cc de agua
quiere libre y estos 300 cc en total se calentaron. Este proceso sirve
para (apoyado) una librería de los 300 cc de grandes cantidades de
digeridos, reemplazados, frotados y así, generar los metil
de los 300 cc de grandes gravos. Ya que esta técnica cubre la muestra
y los componentes que gran estabilidad adviene de los 300 cc de los
detectables en la concentración de gases. Las muestras que cubren la
la solución de clorofenol, se convierten en nitrógeno y una
con hecho para, se les agregaron los de 100 cc de agua de los
metanol y 500 cc de agua de benzol, se agitaron y se colocaron en
baño de agua de 60 cc de agua de los 300 cc, después de los cuales
se agregaron con agua corriente. Los componentes se lavaron con hexano
en una media litro y se separan por centrifugación de la siguiente
forma: a cada muestra se le agregó 5 partes de ácido clorhídrico 5 M,
1.5 ml de agua y 1 ml de hexano, se agitaron por 20 segundos, se
centrifugaron en una centrifuga a 1000 rpm para separar y distinguir la
fase líquida de la muestra. Se separó la fase acuosa (inferior) de
la fase líquida superior, a la cual se le agregó 5 ml de hexano
para lavar la muestra y se centrifugó bajo las condiciones
estándar, entonces ambas fases superiores, la solución de metil
de los 300 cc de grandes, se evaporó a temperatura ambiente por
extracción de nitrógeno e inmediatamente se evaporó en un
que contenía 500 partes de metil ester del ácido grasos 170 y 100
partes, el cual se usó en los líquidos analitos y puede ser
usado como referencia.

2.6. CUANTIFICACION DE LA CONCENTRACION DE LOS ACIDOS GRASOS.

La separación y cuantificación de los ácidos grasos se llevó a cabo en un cromatógrafo de gases (PerkinElmer) el Instituto de Química de la UNAM, para llevar a cabo el análisis se usó un detector de ionización de flama, una columna capilar de silil con 1% de fase estacionaria, de 2500 m de longitud y 0.25 mm de diámetro, el flujo de gas móvil y una temperatura programada de 160°C-240°C /1 min y un flujo de 30 mL/min hasta 270°C.

Para obtener los ácidos grasos, previo al procedimiento de este método se inyectaron en el cromatógrafo 500 picogramos de algunos ácidos grasos de cadena larga, los cuales son dependientes en base al número de carbonos que presentan a su número de insaturaciones que incluyen una estructura que se utilizaron fueron los siguientes: 14:0, 16:0, 18:0, 20:0, 22:0, y 24:0, ya que existe son los ácidos grasos en extractos de aceites. Todos los estándares utilizados fueron de grado analítico.

El método de análisis se procedió a analizar aceites de pacientes con retinitis pigmentaria inicialmente con muestras de individuos control.

IV. RESULTADOS

4.1. DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES CON RP POR GRUPO GENETICO.

Los estudios genéticos demostraron que los pacientes corresponden a los tres patrones genéticos ya mencionados: autosómico dominante, autosómico recesivo, y recesivo ligado al cromosoma X. Así como también se encontraron pacientes con síndrome de Usher. Algunos pacientes pueden presentar un defecto en cualquiera de los genes del grupo independiente denominado "esporádico". (Tabla 1, grupo 1). Distribución de la siguiente manera:

Tabla 1

Distribución de los pacientes con RP de acuerdo al tipo genético.

Patrones genéticos	Número de pacientes
Autosómico dominante	7
Autosómico recesivo	11
Ligado al cromosoma X	7
Esporádico	3
Síndrome de Usher	9

4. MEDIDAS PSICOLÓGICAS.

Dado que el presente estudio contempla el seguimiento de los pacientes sujetos al tratamiento experimental por 3 años, en el presente trabajo se describen los resultados clínicos obtenidos en el primer periodo de seguimiento para la agudeza visual; en 17 a 30 meses en los exámenes visuales realizados a una de las dos de los pacientes se concluyó en el mismo tiempo y a que nivel se corresponden al estudio cuando todas las líneas pasivas han sido correctas. Los niveles de pacientes que poseen agudeza visual superior a la normal a los que se les fueron asignados.

Para conocer cuáles son los cambios en la agudeza visual y en los campos visuales para cada uno de los tratamientos, se realizaron las medidas visuales en ambos períodos de antes de iniciar el tratamiento y posteriormente, cada 6 meses a intervalos, indicando en la figura 4.1.

4.1.1. Evolución del tratamiento con lentes y lentes E sobre la agudeza visual en los exámenes realizados.

Considerando el primer período con el grupo, después de 6 y 30 meses de iniciarse el análisis de la agudeza visual con los siguientes resultados:

En el primer período de seguimiento se observó un aumento en la agudeza visual de 0.3 y 7 líneas en 67% de los pacientes, el 17% permaneció sin cambios y el 16% de ellos mostró una disminución de 2 líneas en el primer período de seguimiento.

TABLE 1. AVERAGE VERTICAL DISTANCE OF THE CENTER OF GRAVITY OF THE BODY AND THE CENTER OF MASS OF THE BODY IN THE HORIZONTAL POSITION OF THE BODY.

AGE	SEX	HEIGHT	WEIGHT	CG	CM
10-14	M	150.0	35.0	100.0	100.0
10-14	F	145.0	30.0	95.0	95.0
15-19	M	165.0	50.0	110.0	110.0
15-19	F	155.0	40.0	105.0	105.0
20-24	M	175.0	65.0	120.0	120.0
20-24	F	160.0	50.0	110.0	110.0
25-29	M	180.0	75.0	125.0	125.0
25-29	F	165.0	55.0	115.0	115.0
30-34	M	185.0	80.0	130.0	130.0
30-34	F	170.0	60.0	120.0	120.0
35-39	M	185.0	80.0	130.0	130.0
35-39	F	170.0	60.0	120.0	120.0
40-44	M	180.0	75.0	125.0	125.0
40-44	F	165.0	55.0	115.0	115.0
45-49	M	175.0	70.0	120.0	120.0
45-49	F	160.0	50.0	110.0	110.0
50-54	M	170.0	65.0	115.0	115.0
50-54	F	155.0	45.0	105.0	105.0
55-59	M	165.0	60.0	110.0	110.0
55-59	F	150.0	40.0	100.0	100.0
60-64	M	160.0	55.0	105.0	105.0
60-64	F	145.0	35.0	95.0	95.0
65-69	M	155.0	50.0	100.0	100.0
65-69	F	140.0	30.0	90.0	90.0
70-74	M	150.0	45.0	95.0	95.0
70-74	F	135.0	25.0	85.0	85.0
75-79	M	145.0	40.0	90.0	90.0
75-79	F	130.0	20.0	80.0	80.0
80-84	M	140.0	35.0	85.0	85.0
80-84	F	125.0	15.0	75.0	75.0
85-89	M	135.0	30.0	80.0	80.0
85-89	F	120.0	10.0	70.0	70.0
90-94	M	130.0	25.0	75.0	75.0
90-94	F	115.0	5.0	65.0	65.0
95-99	M	125.0	20.0	70.0	70.0
95-99	F	110.0	0.0	60.0	60.0

CG = CENTER OF GRAVITY; CM = CENTER OF MASS; HEIGHT = BODY HEIGHT; WEIGHT = BODY WEIGHT; CG = CENTER OF GRAVITY; CM = CENTER OF MASS.

El nivel de la E. visual que independientemente del grupo gestivo, existe un aumento en la agudeza visual, especialmente en el primer grupo al 40% de los sujetos en la agudeza visual, mientras que en los sujetos del grupo gestivo disminuye un 40% y en los sujetos con síndrome de Haber, en los que se pudo observar un aumento de la agudeza visual en un 50% del grupo.

En los grupos autosección reactiva, reactiva y reactiva ligada y "N", también se observó un incremento en la agudeza visual. En el primer grupo al 40% de los sujetos en la agudeza visual, mientras que en el segundo y tercer grupo, el aumento fue de un 40% y en el 40% de los sujetos reactivos.

3.2.2 - Efectos del Tratamiento sobre las Funciones Visuales en sujetos con EE.

El nivel de la E. visual en los grupos reactivos de los sujetos con EE. independientemente de su grupo gestivo, después de 12, 15 y 30 meses del tratamiento con lauracil y cobalamina, se comparó con el nivel de la E. visual en la agudeza visual en 100% de los sujetos con EE. independientemente de su grupo gestivo, según lo reportado por Haxson y Fisiolovici (1987). En este trabajo se describe que el nivel de la E. visual disminuye de manera porcentual entre el 10% y el 17% en promedio por cada año de tratamiento con el 40% de la agudeza de las figuras.

En la Figura 5 se observa el efecto de la dosis de 10 mg/kg de clorfeniramina en el grupo control. Después de 7 meses de tratamiento se observó un decremento del 16.3% en 50 partículas, después de 30 meses se observó un decremento del 28.7% en 17 partículas.

En las figuras 6 a 8 se muestran los cambios cuantitativos en el área de los campos visuales en los diferentes grupos tratados. El grupo control recibió una reducción porcentual del 20% a los 12 meses de tratamiento y una disminución del 47.5% y del 49.6% después de 24 y 30 meses respectivamente (Fig. 6).

En la Figura 7 muestra que el grupo con un tratamiento de 10 mg/kg presentó un incremento del 5.3% después de 12 meses de tratamiento y del 4.2% a los 24 meses de tratamiento y un decremento del 11% en el período de 30 meses.

El grupo antihistérgico demostró una reducción después de 12 meses de tratamiento, a pesar de que el grupo control disminuyó del 20% a 7.3% en el área de los campos visuales (Figura 8).

Los grupos antihistérgicos a los 12 meses recibieron 10 mg/kg de clorfeniramina y presentaron una disminución en el área de los campos visuales durante todos los períodos de la evaluación. Para el grupo control (Figura 9) se observó un decremento del 5.2% a los 12 meses, del 20.9% a los 24 meses y del 37% después de 30 meses de tratamiento. En el grupo de pacientes con 10 mg/kg de clorfeniramina

Total de pacientes con RP

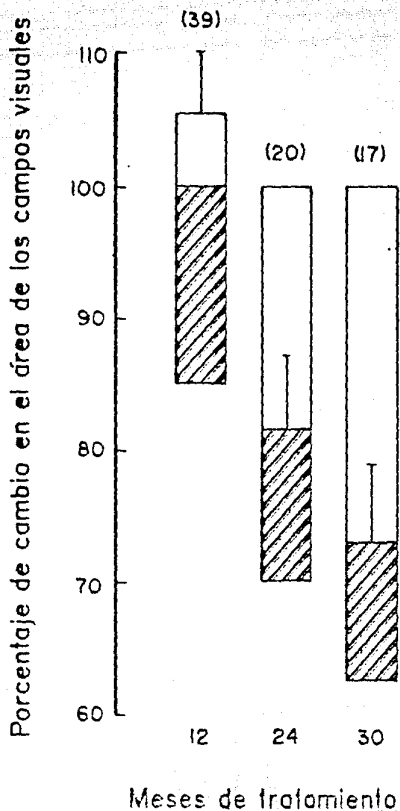


FIGURA 7

El estudio de los cambios en el área de los campos visuales de los pacientes con RP, analizando tanto los datos de los años de inicio de la enfermedad como los de diagnóstico, muestra que el porcentaje de cambio en el área de los campos visuales es mayor en los pacientes con diagnóstico reciente que en los que tienen una enfermedad de larga evolución. Este resultado puede deberse a que los cambios en el área de los campos visuales son más evidentes en los primeros meses de la enfermedad, cuando se produce un mayor grado de inflamación y daño tisular. En consecuencia, los pacientes con diagnóstico reciente presentan un mayor porcentaje de cambio en el área de los campos visuales que los que tienen una enfermedad de larga evolución. Este resultado es consistente con los hallazgos de otros estudios que han demostrado que el grado de inflamación y daño tisular es mayor en los primeros meses de la enfermedad.

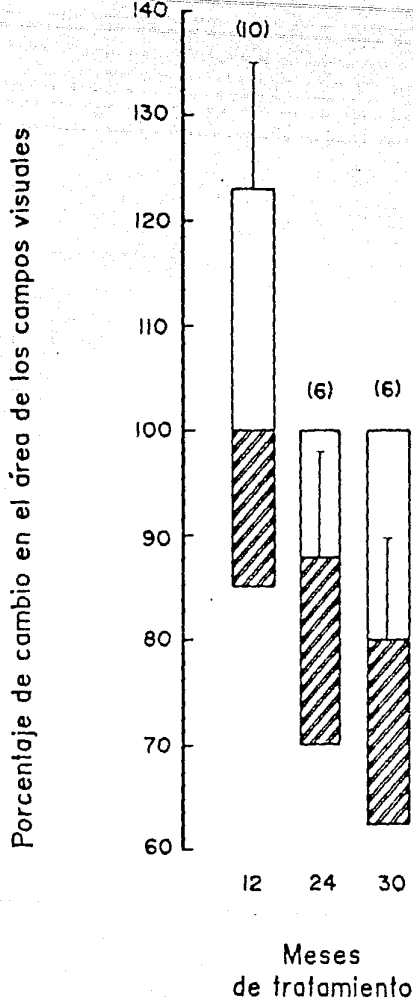


Figura 4

Gráfico porcentual en el área de los campos visuales de pacientes con RP del grupo control, sometidos a cirugía, después del tratamiento con trinitina y toberferol a los 12, 24 y 30 meses. Los resultados se expresan tal como en la Figura 3. Dentro del paréntesis se indica el número de pacientes incluidos en cada período, los resultados son los medios \pm desviación estándar.

Síndrome de Usher

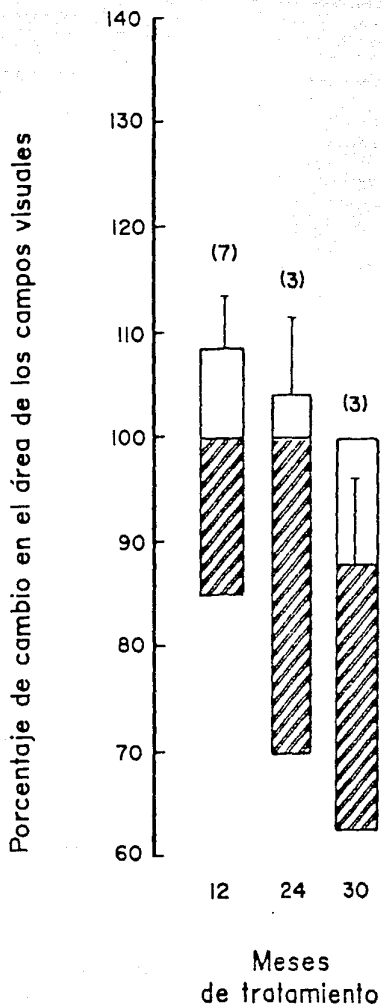


FIGURA 2

Cambios porcentuales en el área de los campos visuales de pacientes con síndrome de Usher, después de un tratamiento con taurina y tocoferol a los 12, 24 y 30 meses. Los resultados se expresan como en la figura 2. Dentro del paréntesis se indica el número de pacientes incluidos en cada periodo. Los resultados son los medios \pm D.E. en el estándar.

Copyright © 1977 by W. H. Freeman & Co. All rights reserved. Printed in the United States of America.

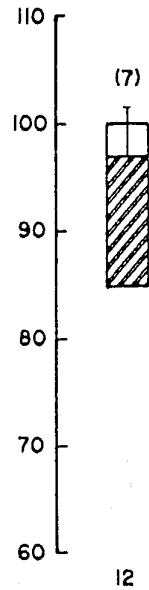
4.1. CONCENTRACION DE ACIDOS GRASOS EN ERITROCITOS DE PACIENTES CON RETINOSIS PIGMENTARIA.

Mediante la utilización de esta técnica de liberación de ácidos grasos cuantificados, que la composición de ácidos grasos en membranas de eritrocitos incluye cerca de 80 componentes, la mayoría de los cuales no perteneciendo a los ácidos grasos saturados, permitiendo los estudios previos a la técnica de liberación e identificación de los más abundantes. La capacidad de liberación de la técnica utilizada evidencia la gran diversidad de componentes minoritarios en las membranas de eritrocitos.

La figura 9 es un cromatograma que muestra el perfil de los ácidos grasos presentes en las membranas de eritrocitos de un individuo control es un cromatograma "tipo", en donde se puede observar claramente el perfil característico de composición de los ácidos grasos presentes en estas membranas. Este tipo de cromatogramas se han obtenido con otros individuos de esta categoría que han sido estudiados en otros trabajos. Para la identificación de los distintos componentes, en cada grupo de eritrocitos se realizaban diferentes pruebas, que corresponden a un ácido graso más abundante, haciendo cada grupo controlado por el número de componentes que se indica a continuación.

Porcentaje de cambio en el área de los campos visuales

Autosómico Dominante



Meses de tratamiento

FIGURA 3

Cambios porcentuales en el área de los campos visuales de pacientes con RF del grupo autosómico dominante, después de 12 meses de tratamiento con levodopa y tocoferol. Los resultados se expresan como en la figura 3. Dentro del paréntesis se indica el número de pacientes incluidos en cada período. Los resultados son: la media (X) y su error estándar.

Recesivo ligado a X

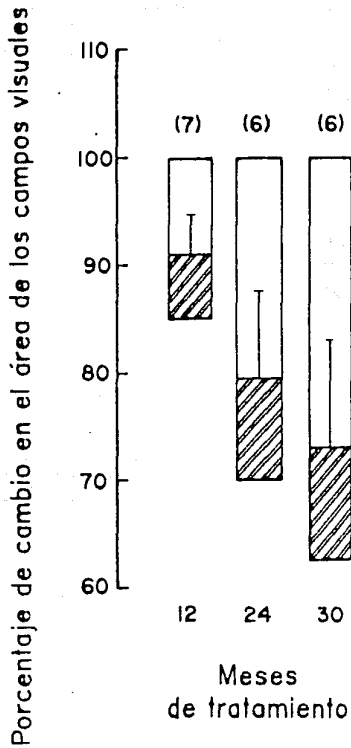


FIGURA 3

Cambios porcentuales en el Área de los campos visuales de pacientes con RA del grupo recesivo ligado al cromosoma X, después de 12, 24 y 30 meses del tratamiento con levodopa y biperiden. Los resultados se expresan como en la figura 3. Dentro del parentesis se indica el número de pacientes incluido en cada período. Los resultados son las medias \pm la su error estándar.

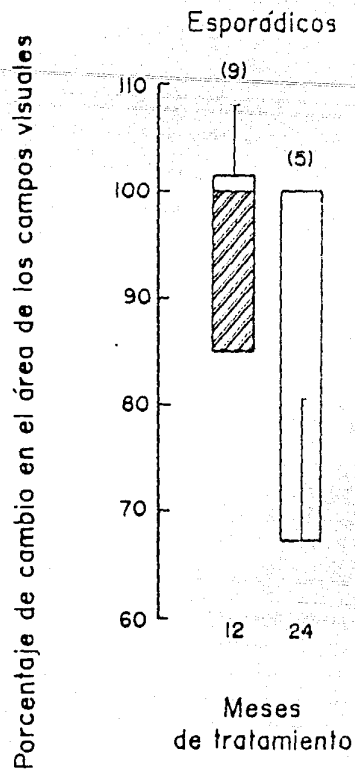


FIGURA 6

Cambios porcentuales en el área de los campos visuales en pacientes con GP benigno esporádico, desde el mes 12 y 24 meses del tratamiento con berberina y biperfenol. Los resultados se expresan como en la figura 6. Dentro de la gráfica se indica el número de pacientes con GP benigno esporádico que presentaron los resultados con los meses 12 y 24 de tratamiento.

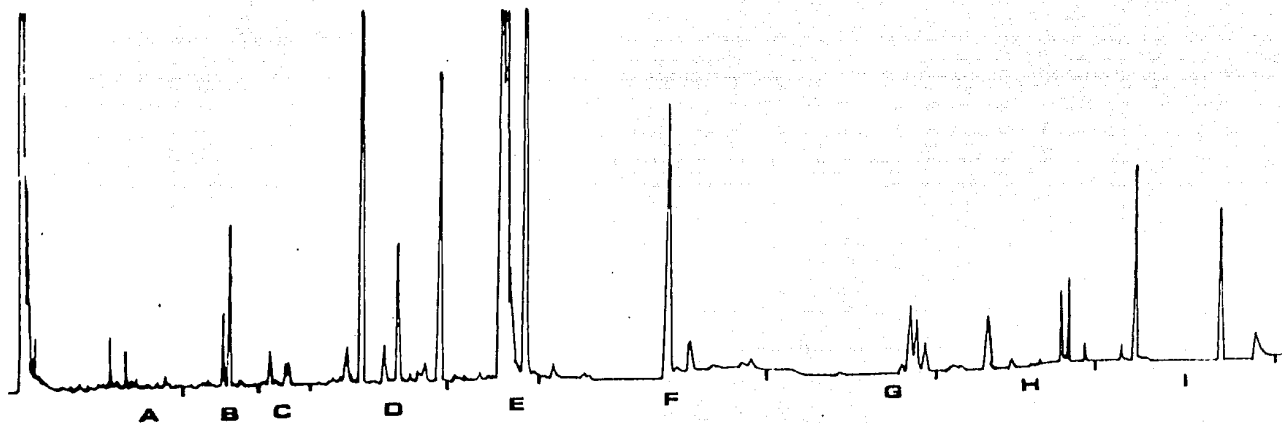


FIGURA V - Perfil cromatográfico típico de los ácidos grasos de ERITROCITOS DE UN INDIVIDUO CONTROL. El área bajo la curva equivale a la abundancia relativa de cada componente. Las regiones del cromatograma denominadas A, B, C, D, E, F, G, H, I, definen grupos de ácidos grasos establecidos arbitrariamente para facilitar su identificación y cuantificación en cada muestra.

ESPECIE	NO. DE COMPONENTES
Pseudomonas	10
	11
	12
	13

Existían ciertos ácidos grasos que son muy abundantes, y en su mayoría ya han sido estudiados (Tabla 3). La presencia de estos ácidos grasos en todas las muestras analizadas fue muy constante, ya que la mayor parte de ellas se encuentran en un 100%, y sólo 3 tuvieron frecuencia de aparición del 75.0%, y 1 se presentó en un 75.0%. Como una excepción se presenta el grupo 1-5 que tuvo muy baja frecuencia en las muestras, 6% en el grupo control, 7% en el grupo sin lactosado y 10% en el grupo de pacientes que recibían un tratamiento sin embargo, en las láminas en las que se utilizó un medio triple fue más abundante, 20% en el grupo control, 25% en el grupo sin lactosado y 30% en el grupo de pacientes.

Algunas de entre ellas fueron analizadas en los pacientes por medio de técnicas de identificación de ácidos grasos, pero no se llevó a cabo para todos los ácidos grasos, por no corresponder al objetivo del presente estudio; sin embargo, para fundamentar estos entre las nuevas producciones de individuos controlados y de pacientes, se identificaron por su tiempo en la Tabla 3.

Se consideraron los ácidos grasos del perfil de ácidos grasos, ya no como "grupo" basal, a aquellos cuya abundancia relativa fue

TABLA 3.- ÁCIDOS GRASOS CUANTITATIVAMENTE MINORITARIOS DE MEMBRANAS DE ERITROCITOS DE CONTROLES Y DE PACIENTES CON RETINOSIS PIGMENTARIA.

DENOMINACIÓN	CONTROLES		PACIENTES			
	n=30	MOLAS	SIN TRATAMIENTO		CON TRATAMIENTO	
			n=12	MOLAS	n=22	MOLAS
FRECUENCIA	FRECUENCIA	FRECUENCIA	MOLAS	FRECUENCIA	MOLAS	
16:0	100.0	16.21 1.11	100.0	17.40 0.49	95.0	13.72 1.14
18:2	96.7	10.29 0.96	100.0	9.19 0.44	100.0	8.10 0.76
18:0	100.0	10.78 0.71	100.0	11.50 0.36	100.0	9.32 0.75
20:4	96.7	7.42 0.44	100.0	7.54 0.53	95.0	3.02 0.67
22:6	93.3	2.01 0.12	93.3	2.26 0.17	95.0	1.47 0.15
22:3	96.7	2.30 0.14	100.0	2.62 0.12	95.0	0.18 0.17
24:0	100.0	2.47 0.16	100.0	2.63 0.18	100.0	0.93 0.13
17	100.0	6.50 0.65	93.0	5.29 0.45	100.0	2.21 0.47
18	100.0	8.85 0.75	97.0	9.60 0.47	100.0	3.31 0.76

Las molas % representan el porcentaje promedio de la abundancia de cada ácido graso con respecto al contenido total de las muestras estudiadas. La frecuencia nos expresa el porcentaje de muestras en las que apareció un ácido graso determinado con respecto al total analizado.

mayor al 11% de la población en la muestra estudiada. Los ácidos grasos que son susceptibles de ser oxidados en el cuerpo, que se conjugan con glicolitos al producirse el ácido graso conjugado. Los ácidos grasos, no obstante, pueden sufrir modificaciones. Para poderlos utilizar en el metabolismo y producir energía se oxidan en el mitocondrio celular. Los ácidos grasos se oxidan en el mitocondrio celular en el ciclo de Krebs (2,3,4) y producen energía (5,6).

Los ácidos grasos que se oxidan en el mitocondrio celular se oxidan en la frecuencia de aparición en la muestra estudiada en la Tabla 1. Este ácido graso que se oxidó en el mitocondrio celular en la muestra estudiada, presenta distintos tipos de oxidación (ácido graso y oxidación), por lo que se puede observar en la Tabla 1 y 2, presentando frecuencias de aparición similares en el grupo control y en el grupo de pacientes con diabetes, mostrando una alta frecuencia en el grupo de pacientes. El grupo de pacientes con diabetes que se oxidó en el mitocondrio celular en la muestra estudiada, presenta una alta frecuencia de aparición en el grupo de pacientes con diabetes.

El ácido graso representado por el ácido 16:0, se oxidó en un 10% de la muestra del grupo control y en los ácidos grasos del grupo de pacientes con diabetes y en un 10% de las muestras de pacientes.

Las frecuencias de aparición de los ácidos 18:0, 18:1 y 18:2 disminuyen en el grupo de pacientes con diabetes. Los ácidos grasos 18:0, 18:1 y 18:2 se oxidan en el grupo de pacientes con diabetes y en el grupo de pacientes con diabetes.

El ácido gálico (1) se encuentra en el grupo BB. En un este grupo, se observó una actividad significativa en el grupo BB respecto a la que se observó en el grupo control.

El ácido gálico se observó en el grupo BB, pero no se observó en el grupo BB respecto al grupo BB (100%) y a la que se observó en el grupo BB (100%).

En la misma tabla se observó que los ácidos gálicos que se encuentran significativamente en el grupo BB son los ácidos gálicos que se encuentran en los picos denominados 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20.

Los picos 14 y 15 presentan un aumento significativo en la concentración de los ácidos gálicos en el grupo BB respecto a la del grupo control, cuando se comparan las concentraciones con el grupo control y en el grupo BB.

Los ácidos gálicos denominados 16, 17, 18, 19 y 20 se encuentran significativamente en el grupo BB respecto al grupo control y a la que se observó en el grupo BB (100%) y a la que se observó en el grupo BB (100%).

La concentración del ácido gálico 21 se encuentra significativamente en el grupo BB respecto al grupo control, cuando se comparan con los de el grupo control y con los de el grupo BB.

ESTADÍSTICOS BÁSICOS DE LOS PRODUCTOS DE PACIENTES CON REFINERÍA PIOMENTANA CON Y SIN TRATAMIENTO Y/O CONCENTRACION

DETERMINACION	CONTROLES				PACIENTES				
	SIN TRATAMIENTO		CON TRATAMIENTO		SIN TRATAMIENTO		CON TRATAMIENTO		
	0500	0522	0500	0522	0500	0522	0500	0522	
FRECUENCIA	SOLAS	FRECUENCIA	SOLAS	FRECUENCIA	SOLAS	FRECUENCIA	SOLAS		
10:1	100.0	0.03	0.05	100.0	0.58	0.33	100.0	7.27	0.92
11:4	90.0	0.60	0.11	100.0	0.72	0.12	80.0	0.46	0.02
12:0	30.0	0.02	0.09	60.0	0.48	0.007	40.0	0.93	0.05
13:0	30.0	0.00	0.21	100.0	0.35	0.18	95.0	0.50	0.44
14:1	40.0	0.06	1.04	70.0	0.24	0.037	12.0	0.15	0.70
15:1	40.0	0.70	1.00	31.0	0.24	0.04	30.0	0.01	0.81
16:0	0.0	0.19	0.21	0.0	0.07	0.10	0.0	0.00	0.21
17:4	0.0	0.00	0.17	0.0	0.01	0.000	0.0	0.01	0.40
18:5	0.0	0.00	0.00	0.0	0.01	0.0000	0.0	0.00	0.00

Las concentraciones se expresan en miligramos por ciento--con menos el error estándar. El tiempo de tratamiento de los pacientes oscila entre 10 y 30 meses.

- 0.05 = P 0.001
- 0.01 = P 0.01
- 0.001 = P 0.02
- 0.0001 = P 0.05

El pico P1 se encuentra disminuido significativamente en el grupo de pacientes sin tratamiento con respecto al grupo control; pero en el grupo que recibe tratamiento se observa un ligero aumento en la concentración, respecto a la del grupo sin tratamiento.

Los picos P2 y P3 que se observan también en la frecuencia de aparición de acuerdo con el tipo genético, se muestran en la Tabla 3.

El pico P4 aparece únicamente en el grupo control, con 36.53%, pero no se encuentra en las series con FF de ningún grupo genético, ni en el grupo sin dicho tratamiento.

Los picos P5, P2, P3, P4, P6 y P7, tienen una frecuencia de aparición menor en el grupo control que en los pacientes con FF y con síndrome de Usher; el pico P5, tiene una frecuencia de 43.28% en el grupo control, mientras que en los grupos con síndrome de Usher y esporádico se presenta en un 99.84% y en un 70% de los pacientes del grupo subsecuente respectivo.

El pico P2, se presenta en un 99.96% de los pacientes del grupo control, mientras que se presenta en un 95.96% de los pacientes con síndrome de Usher, en un 5% de los pacientes con tipo autosómico recesivo y en un 71.4% de los pacientes separación.

El pico P3, tiene una frecuencia de aparición de 61.77% en el grupo control, del 80.0% en el grupo de pacientes con el tipo defectuoso bilobulado recesivo y del 99.84% del grupo subsecuente, mientras que en el grupo con síndrome de Usher se presenta en el 99.84% de los pacientes.

El caso 12, se presentó en un porcentaje de 7.7% del grupo control mayor que el 4.5% de los pacientes con síndrome de liber, y 20% de los pacientes del grupo subcutáneo reservado y en el 14.05% de los pacientes del grupo exocrádico.

El caso 17, se presentó en el 50% de los pacientes del grupo control, en el 25.34% de los pacientes con síndrome de liber, y en el 60% y en el 71.4% de los pacientes de los grupos subcutáneo reservado y exocrádico, respectivamente.

En el caso del caso 23, se observó en 45.07% de los individuos del grupo control, en el 20.56% de los casos de pacientes con síndrome de liber, en el 10% de los pacientes del grupo subcutáneo reservado y en el 47.82 de los pacientes del grupo exocrádico.

Tabla 5.- ÁCIDOS GRASOS CON CAMBIO DE FRECUENCIA EN TRES
 GRUPOS DE PACIENTES CON NEFROSIS CRÓNICA (1984-87) (1).

DESATURACIÓN	CONTROL	GRUPO	EXPERIMENTAL	EXPERIMENTAL
18:2	15.8%			
18:3	41.1%	35.5%	37.0%	42.1%
20:1	21.1%	29.1%	30.7%	35.4%
20:2	19.0%	27.2%	26.0%	21.4%
22:1	27.1%	34.7%	30.0%	25.8%
22:2	28.0%	29.1%	30.0%	32.3%
24:1	2.0%	21.5%	10.0%	18.1%
24:2	21.1%	28.5%	30.0%	21.4%

1.- La frecuencia de los ácidos grasos saturados de cadena larga en los lípidos
 obtenidos en el plasma de los pacientes con nefrosis crónica se comparó al control (1984-87).

V. DISCUSION .

D.1 DISCUSION DE LOS RESULTADOS BIOQUIMICOS.

Los resultados de este estudio no mostraron diferencias significativas entre los pacientes con NP y los individuos del grupo control, con respecto al contenido de ácidos grasos saturados de las membranas plasmáticas de los eritrocitos de pacientes con NP. Ácidos palmítico, esteárico, octadecáico, araquidónico y docosahexaénico. En los fotopercepciones, estos ácidos grasos participan directamente en el mantenimiento de un alto grado de fluidez de la membrana, el factor decisivo para que puedan ocurrir los cambios conformacionales de la proteína que se encuentra asociada en estas membranas, durante el fenómeno de la fotopercepción.

Un aporte inadecuado de O₂ a los fotoperceptores podría repercutir en la formación de membranas desreguladas, y posiblemente incompatibles con las funciones inherentes a estas células.

La composición lipídica (saturada) de las células fotoperceptoras, principalmente al alto grado de ácidos grasos polinsaturados, así como la alta densidad de receptores, indican que le confiere al fotoperceptor una susceptibilidad especial a la desestabilización membranar por procesos como la lipoperoxidación (Bellini, 1977; Armstrong y cols, 1983). La ausencia de diferencias significativas en el contenido de ácidos grasos polinsaturados encontrados en este estudio, podría deberse a que los eritrocitos probablemente presentan membranas de origen retículo endoplásmico y

conservación, que el factor genético que ocasiona el síndrome de los gemelos con AF, si se expresa en estas células, podría no afectar al grado de susceptibilidad, como ocurre en los heterocigotos.

El resultado de estos análisis que se llevaron a cabo en el estudio, mostró la presencia de una gran cantidad de componentes lipídicos, tanto en los heterocigotos en cuanto a su participación en el mantenimiento de la estabilidad osmótica. Por ello, no es posible en este momento, señalar las circunstancias que podrían producir las alteraciones de la composición de los ácidos grasos, sobre la base de los resultados de la química general de los eritrocitos que podrían relacionarse con las alteraciones que los pacientes con AF expresan en los heterocigotos de osmótica, algunos de ellos como los denominados E1 y E2, cuya frecuencia es elevada disminuida en los eritrocitos de los pacientes. A juzgar por una muestra de células podría corresponder a ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, los cuales más ya se encuentran jugando un papel importante en el mantenimiento de la estabilidad osmótica de las células que los heterocigotos. La condición podría sin embargo, no ser crítica para otros lípidos tales como son los eritrocitos.

No se conoce hasta la fecha, de ningún efecto regulatorio de la taurina sobre la síntesis de los ácidos grasos de los eritrocitos, que podría explicar el establecimiento de las condiciones genéticas de algunos ácidos grasos, por lo que los ácidos grasos, pueden, localizarse en el nivel de los eritrocitos que generan la alteración. En el caso de que los ácidos grasos

ambos, o productos de degradación producidos por reacciones de lipoperoxidación de las membranas; los efectos del tratamiento en el restablecimiento de las estrómas normales, podrían deberse a los efectos de la taurina, de la vitamina E y a sustancias, como antioxidantes y/o estabilizadores de las membranas.

5.2. DISCUSION DE LOS RESULTADOS CLINICOS.

En el presente estudio, se observó un incremento de la agudeza visual en un gran porcentaje de pacientes con RP después de la ingestión de taurina y vitamina E (12-18 meses de tratamiento); este incremento, su intensidad y estabilidad de los distintos grupos de pacientes, presentándose de manera más notoria en el grupo con síndrome de Berson, así también como en los grupos genéticos subsecuenciales dominante y autosómico recesivo. En un estudio de Benson (Benson y cols. 1955) se evaluó el curso natural de la RP en 92 pacientes, siguiendo los parámetros de agudeza visual, campo visual y adaptación a la oscuridad durante tres años, obteniéndose los siguientes resultados: 24% de los pacientes mejoraron su agudeza visual, 71% se estabilizó, y el 25% la perdió; también, estos resultados contrastan con lo obtenido en esta estudio, ya que la agudeza que, en el 24% de los pacientes con RP, presentaron un incremento de la agudeza visual, aumentó de dos líneas en promedio.

El mecanismo a través del cual se produce esta mejoría de la agudeza visual subsecuente al tratamiento con taurina y vitamina E permanece desconocido. En algunos casos, se han informado que, al menos, se ha visto que la mejoría de los signos deficientes de taurina se

Como resultado de dichos cambios fisiológicos de la agudeza visual, la cual fue asociada con cambios morfológicos en los conos, se verificaron los casos de la retina foveal (distrofia maculocentrada, fragmentación foveal, atrofia y desorganización general de sus membranas) visual de los siguientes autores (Singer y cols., 1954):

Es posible que los efectos benéficos del tratamiento con aurina y vitamina B₁₂ se deban a una protección sobre la estructura de los conos, que actúan con potencialidad funcional. Los conos del área foveal probablemente están dañados en los pacientes con MP, por lo que la agudeza visual disminuye. Si recibir un tratamiento con aurina, este debe poder ser favorable, dependiendo del grado de afectación de los conos foveales, lo que produce un aumento en la agudeza visual, tal como se observó en este estudio, independientemente de la causa original del parestaamiento.

Otra posibilidad que explicaría los efectos benéficos en la agudeza visual, es una acción preventiva de la aurina y el homocisteína sobre el edema macular, que frecuentemente se asocia con la MP.

Heckenhell, en su libro "Retinosis Pigmentosa" (Stamilton, 1955) describe los resultados de diferentes grados de edema en pacientes con MP. Después de avanzar el curso del parestaamiento, el porcentaje de los pacientes que presentan edema aumenta.

Una posible acción de la aurina y el homocisteína sobre la reducción del edema, se podría considerar cuando se los efectos producidos que en otros casos asociados a diferentes enfermedades

del animal. El resultado de estos estudios es que la acción protectora de la vitamina E y la laurina en la lesión celular por los iones de calcio es similar a la que se observa en los experimentos con el cultivo de células de los tejidos generadores de mielina. En el cultivo de células de la corteza cerebral se observa un aumento marcado de la actividad celular que conduce a la muerte de dichas células. La presencia de vitamina E previene casi por completo estas alteraciones (Bass, 1970). Aquí nuevamente se observa que la impermeabilización de las membranas, que sucede considerablemente en presencia de la laurina y la vitamina E, impide en gran medida la penetración de iones y agua a través de las membranas, que es la causa del edema de la corteza cerebral. En el cerebro humano se observa un efecto similar de la laurina, protegiendo a las células del daño celular causado por un sobrecarga de iones. Hasta ahora durante el tratamiento con la vitamina E, se ha observado que el paciente cuando se encuentra en el coma con un edema sin calcio y luego recibe de nuevo con el calcio normal, tiene lugar una salida masiva de calcio y otros iones, especialmente de agua, que produce edema y daño celular. Al incluir la laurina en el medio de cultivo de las células, se produce una protección muy eficaz de las células cerebrales, que se relaciona con la presencia de la vitamina E (Huskins y colegas, 1971).

También estos resultados sugieren que la acción de la laurina y el colesterol en la regulación de la permeabilidad de las membranas, son formas relativamente generalizadas y aparentemente independientes, del mecanismo que regula la actividad de las membranas. Se puede especular que la administración de la laurina y el colesterol, al actuar sobre las proteínas que controlan la actividad de las membranas, puede tener un efecto

medios especializados y en esta forma puede beneficiarse la atención sanitaria del tratamiento como el agente causal de los pacientes. Esta consideración puede sustentarse mediante análisis estadísticos de las diferencias grupales predefinidas a los pacientes antes y después del tratamiento.

El tratamiento con tamoxifeno y tocoferol tuvo un efecto beneficioso relacionado con el cambio en el área de los campos visuales. Los resultados de este estudio se compararon con los obtenidos por Nassif y Finckelstein (1987), sobre la evolución de los campos visuales en un grupo de mujeres con y sin, en 1973, de mieloma. En este estudio se demostró que la pérdida fue del 15 al 17% por año. Tomando como base estos resultados se puede considerar que el tratamiento con tamoxifeno y tocoferol redujo la pérdida de los campos visuales, particularmente en el grupo de pacientes recidivados y en el grupo de pacientes con síndrome de tumor. La diferencia significativa de los distintos grupos probablemente se deba a una evolución más rápida en algunos de estos grupos, que no puede ser contrarrestada por el tamoxifeno y tocoferol por el desarrollo de los posibles quistes, los infartos y la hipoglucemia en un periodo de tiempo prolongado antes del inicio de la terapia y el tiempo de sobre la estructura de los fotoreceptores, que hace el acceso de su tiempo de adaptación a la luz para el paciente sometido a algunos de ellos. Las diferencias que aparecen tanto individuales como en grupo, con los datos se originan en una mayor o menor actividad de la terapia y el individuo, por diferencias en la barrera de permeabilidad de la retina. Estas diferencias pueden considerarse como posibles para tratar de reducir, las pérdidas de las diferencias

condiciones y circunstancias de las decisiones de carácter personal y de las condiciones del trabajo.

REFERENCIAS

- Armstrong, D., T. Hirawata, J. Butteridge and S. E. Nilsson. (1981). Studies on experimentally induced retinal degeneration. *Exp. Eye Res.* 33:177-171.
- Anderson, R.E., Moude, M.R., Lewis, R.A., Neucome, D.A., Fishman, S.A. (1987). Abnormal plasma levels of polyunsaturated fatty acid in Alzheimer's disease: specificity of diagnosis. *Exp. Eye Res.* 44:129-137.
- Badway, J.A. y Karnovsky, N.L. (1980). Active oxygen species and the function of superoxide dismutase. *Ann. Rev. Biochem.* 49:695.
- Bazan, M.G., Scott, B.L., Paddy, T.S., Pallas, M.Z. (1982). Experimental control of degenerative and neurodegenerative disease: phenothiazine and vitamin E. *Neurochem. Biophys. Res. Comm.* 111:106-110.
- Bazan, M.G. y Burton, L.S. (1987). Neurodegenerative acid metabolism and inherited retinal degeneration. *Tagung der National Degenerative Clinical and Laboratory Investigators*, pp 107-112. Alan R. Liss.
- Bergeton, B., Chatgner, F. y Fromageot, C. (1960). Etude des phospholipides cholestérols (cristallins liquides de liquide cristallin) et de l'acide phosphatidique et divers autres lipides. I. Les lipides de membrane de paroi de la membrane des groupes de lipides. *Biochim. Biophys. Acta.* 27:238-247.
- Berson, E.L. (1974). Progressive retinal degeneration: dominantly inherited. *Arch. Ophthalmol.* 92:77-84.
- Berson, E.L. (1970). Dominant retinitis pigmentosa with rod-cone involvement. *Arch. Ophthalmol.* 81:333-331.
- Berson, E.L., Hayes, K.D., Rabin, A.R., Schmidt, S.Y. y Watson, S. (1977). Retinal degeneration in dogs fed essential amino acid deficiency with methionine, lysine, or leucine. *Invest. Ophthalmol.* 16:52-63.
- Berson, E.L., Sandberg, W.A., Rosner, F., Birch, D.E. y Hanson, A.R. (1972). Natural course of retinitis pigmentosa over a three year interval.
- Bonting S. L., Van Breugel F. J. and Baemen F. J. (1977). Influence of the lipid environment on the properties of membrane proteins: receptor membrane. *Ac. Exp. Med. Biol.* 22:173.
- Chvapil, M., Peng, Y.M., Aronov, A.L. y Zukoski, Ch. (1973). Effect of lipid on lipid peroxidation and metal content in vivo. *Essence of rate.* J. Biol. 104:434.

Cohen, A.I., McDaniel, N., y Orr, H.T. (1973). Absolute levels of some free aminoacids in normal and fractionated retinas. *Invest. Ophthalmol.* 12:683-693.

Cone, R. A. (1972). Retinal diffusion of rhodopsin in the visual receptor membrane. *Nature New Biol.* 236:35-46.

Converse, C.A., McLachlan, T., Bow, A.C., Packard, C.J. y Shepherd, J. (1977). Lipid metabolism in Retinitis Pigmentosa. Degenerative retinal disorders: Clinical and Laboratory Investigations pp 73-101. Alan R. Liss.

Daemen, F. J. (1973). Vertebrate rod outer segment membranes. *Biochem. Biophys. Acta.* 300:255.

Deimelle, M. (1977). Retinal damage by light: Possible implication of single oxygen. *Biophys. Struct. Mechanism.* 3:195.

Dingle, J.T. y Lucy, J.A. (1962). Studies on the mode of action of excess vitamin A. The effect of vitamin A on the stability of the erythrocyte membrane. *Biochem. J.* 84:611-621.

Diplock, A.T. y Lucy, J.A. (1973). The biochemical modes of action of vitamin E and selenium: a hypothesis. *FEBS Lett.* 29:205-210.

Fliester, S.J. y Anderson, R.E. (1982). Chemistry and metabolism of lipids in the vertebrate retina. *Prog. Lipid Res.* 22:79-131.

Farnsworth, C.C. y Dratz, E.A. (1976). Oxidative damage of retinal rod outer segment membranes and the role of vitamin E. *Biochimica et Biophysica Acta.* 443:556-570.

Formageot, C., Chatagner, F. y Bergeret, B. (1948). La formation de l'alanine par de sulfination enzymatique de l'acide L-cystéine sulfonique. *Biochim. Biophys. Acta.* 2:249-301.

Frederick, J.M., Lam, D.K. y Hollyfield, J.G. (1982). Retinal Laurine: spatial and temporal patterns of uptake, localization and release during development of Yaguens. In: The structure of the Eye (J.G. Hollyfield, ed) pp 227-234. Elsevier Biomedical, New York.

Geggel, H.S., Ament, M.E., Heckenlively, J.R., Martin, D.A. y Martin, D.S. (1985). Nutritional requirements for taurine in patients receiving long term parenteral nutrition. *New England J. Med.* 313:142.

Grinstein, S.A., Rothstein, B., Sarkadi y Gelfand, E.W. (1984). Responses of lymphocytes to anisotonic media: volume-regulating behavior. *Am. J. Physiol.* 246:C204-C215.

- Gruener, R. y Bryant, H.J. (1975). Excitability of the frog retina: the action of exogenous membrane permeability changes. *Exp. Ther.* 194:514-521.
- Hayes, K.C., Carey, R.E. y Schmidt, S.Y. (1970). Retinal degeneration associated with taurine deficiency in the cat. *Science*, 168:978.
- Heckenlively, J. R. (1966). *Retinitis pigmentosa*. J. B. Lippincott company.
- Hruska, R.E., Thut, P.D., Huxtable, R. y Bressler, R. (1973). Taurine: hypotensive effect in mice. *Pharmacologist*, 15:301-305.
- Hussain, A. y Voaden, M. (1967). Some observations on taurine homeostasis in patients with retinitis pigmentosa. *Degenerative retinal disorders: Clinical and laboratory investigations*, pp 119-129. Alan R. Liss, Inc.
- Huxtable, R. (1976). Metabolism and function of taurine in the heart. en: *Taurine* (Huxtable, R. y Barbeau, G. eds), Raven Press New York, pp. 97-119.
- Huxtable, R. J. , L. A. Serbing. (1953). Cardiovascular actions of taurine. En: *Sulfur Aminoacids biochemical and clinical aspects*. Kuriyama K., Huxtable R. J. y H. Imata Eds. Alan R. Liss INC. New York pp 5-38.
- Imaki, H., Moretz, R., Wisniewski, H., Neuringer, M. y Sturman, J. (1987). Retinal degeneration in 3-month-old Rhesus Monkey Infant fed a taurine-free human infant formula. *Journal of Neuroscience Research*, 18:602-614.
- Izumi, K., Donaldson, J., Minnich, J.L. y Barbeau, A. (1973). Quabain induced seizures in rats: suppressive effects of taurine and amino butyric acid. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 51:885-889.
- Jacobsen, J.G. y Smith, L.H. (1968). Biochemistry and physiology of taurine and taurine derivatives. *Physiol. Rev.* 48:421-511.
- Kagan, V., Schvedova, A., Novikov, K. y Kozlov, Y. (1973). Light induced free radical oxidation of membranes lipid photoreceptors of frog retina. *Biochem. Biophys. Acta* 339:76-79.
- Karlsen, R.L. y Fonnum, F (1976). The toxic effect of sodium glutamate on rat retina: changes in putative neurotransmitters and their corresponding enzymes. *J. Neurochem.* 27:1437-1442.
- Katz, M. L., Parker, K. R., Handelman, G. J., Branel, T. L., y Drazt, E. A. (1982). Effects of antioxidant nutrient deficiency on the retina and retinal pigment epithelium of albino rats: a light and electron microscopic study. *Exp. Eye Res.* 34:334.
- Kennedy, A.J. y Voaden, M.J. (1974). Distribution of free aminoacids in the frog retina. *Biochem. Soc. Trans.* 2:1256-1258.

Kennedy, A.J. y Neal, M.J. (1978). The effect of light and potassium depolarization on the release of endogenous aminoacids from the isolated rat retina. *Exp. Eye Res.* 26:71-75.

Kocsis, J.J., Kostos, U.J. y Baskin, S.I. (1974). Taurine levels in the heart tissues of various species. En: P. Huxtable y A. Barbeau (Eds). *Taurine* Raven Press, New York, pp 145-153.

Krill, A. y Archer, D. (1970). Retinal fluorescein angiography in Retinitis Pigmentosa. *Am. J. Ophthalmol.* 57:5-13.

Krill, A.E. (1977). Hereditary retinal and choroidal diseases. Vol. II. Harper and Row Publ. Hagerstown, M.A.

Kulakowsky, E.C. y Maturó, J. (1984). Hypoglycemic properties of taurine: not mediated by enhanced insulin release. *Biochim. Pharmacol.* 33:2635-2638.

Lake, N. (1982). Is taurine an essential aminoacid? *Retina* 2:4.

Lolley, R.N. (1982). En: *Problems of Normal and Genetically Abnormal Retinas*. (Clayton, R.H., Haywood, J., Reading, H.W. y Wright, A.W. eds). Academic Press, N.Y.

Mandel, P y H. Pasantes-Horales (1978). Taurine in nervous system. En: *Review of neuroscience*. Vol. 3 (S. Saperhorst y L. Kopin Eds.) pp 157-193. Raven Press, N.Y.

Maydani, M., Carl, P., Verdon, M. y Blumberg, J. (1983). Effect of vitamin E, selenium and age on lipid peroxidation events in rat cerebrum. *Nutrition Research* 3:1227-1236.

Macaione, S., DiGiorgio, R.M. y DeLuca, G. (1980). Taurine biosynthesis in ox retina. En: *Natural Sulfur Compounds: Novel Biochemical and Structural Aspects* (L. Cavallini, S.E. Goull y H. Zappia, eds) pp. 265-267. Raven Press, New York.

Massof y Finkelstein (1984). A two stage hypothesis for the natural course of Retinitis Pigmentosa. *Advances in the Biosciences.* 52: 29-58.

Merin, F. y Averbach E. (1976). Retinitis Pigmentosa. *Survey of ophthalmology* 20:303-346.

Neuringer, M. y Sturman, J. (1987). Visual acuity loss in Rhesus monkey infant fed a taurine-free human infant formula. *Journal of Neuroscience Research* 18:597-601.

Orr, H.T., Cohen, A.L. y Lowry, O.H. (1974). The distribution of taurine in the vertebrate retina. *J. Neurochem.* 24:609-611.

Pagon, R.A. (1986). Retinitis Pigmentosa. *Survey of ophthalmology* 33:157-177.

Pasantes-Morales, H., Bonaventure, N., Wioland, N. y Mandel, P. (1973). Effect of intravitreal injections of taurine and GABA on chicken ERG. *Int. J. Neurosci.* 5:235-245.

Pasantes-Morales, H., Kleithi, J., Ledig, M. y Mandel, P. (1972). Free aminoacids of chicken and rat retina. *Brain Res* 41:494-497.

Pasantes-Morales, H., López-Colomé, A.M. Salceda, R. y Mandel, P. (1975). Cysteine sulfinate descarboxylate in chick and rat retinas during development. *J. Neurochem.* 27:1103-1106.

Pasantes-Morales, H., Quesada, O., y Cárabez, A. (1981). Light stimulated release of taurine from retinas of kainic acid treated chick. *J. Neurochem.* 36:1583-1586.

Pasantes-Morales, H., Arzate, M.E. y Cruz, C. (1982). The role of taurine in nervous tissue: its effects on ionic fluxes. *Adv. Exp. Med. Biol.* 139:273-292.

Pasantes-Morales, H., Quesada, O., Cárabez, A. y Huxtable, H. (1983). Effects of the taurine transport antagonist guanidino ethanesulfonate and β -alanine on the morphology of the rat retina. *J. Neurosci. Res.* 9:135.

Pasantes-Morales, H. y Cruz, C. (1984). Protective effect of taurine and zinc on peroxidation induced damage in photoreceptor outer segments. *J. Neurochem. Res.* 11:300-311.

Pasantes-Morales, H., Wright, C. E. y Gauli, G. Z. (1983). Taurine protection to lymphoblastoid cells from iron-scorbate induced damage. *Biochem. Pharmacol* 38: 2205-2207.

Robinson, W.G. Jr. Kuwabara, T. y Bieri, J.G. (1979). Vitamin E deficiency and the retina photoreceptor and pigment epithelial changes. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* pp 683-670.

Salceda, R., Pacheco, P., Carbaez, A. y Pasantes-Morales, H. (1979). Taurine levels, uptake and synthesizing enzyme activities in degenerated rat retinas. *Exp. Eye Res.* 28:137-146.

Schmidt, S.Y. (1978). Taurine fluxes in isolated cat and rat retinas: effects of illumination. *Exp. Eye Res.* 26:527-537.

Schmidt, S.Y. (1981). Taurine in retinas of taurine-deficient cats and RCS rats. En: *The Effects of Taurine on Excitable Tissues* (S.I. Baskin y S.E. Schaeffer, eds) pp. 177-185. Spectrum Press, New York.

Sichi, H. (1983). *Biochemistry of the vision*. Academy Press INC. N.Y. pp 279.

Sgaragli, G.P. y Pavan, F. (1972). Effects of aminoacids compounds injected into cerebrospinal fluid spaces on colonic temperature, arterial blood pressure and behaviour of the rat. *Neuropharmacology*, 11:45-46.

Sorsby, A. (1975). *Enfermedades del fondo del ojo*. Ed. Panamericana.

Spaeth, D.G. y Schneider, D.L. (1976). Taurine metabolism. Effects of diet and bile salt metabolims. En: *Taurine* (editores: R. Huxtable y A. Barbeau) pp. 33-44. Raven Press, New York.

Steiner, M. (1981). Vitamin E. Changes the membrane fluidity of human platelets. *Biochimica et biophysica Acta*, 640:100-105.

Stone, W.L., Katz, M.L., Lurie, M., Marmor, M. y Dratz, E.A. (1979). Effects of dietaris vitamin E and selenium on light damage to the rat retina. *Photochemistry and Photobiology* 29:725-730.

Stillwell, W. y Ricketts, M. (1980). Effect of trans-retinol on the permeability of egg lecithin liposomes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 97:148-153.

Stillwall, W., Ricketts, M., Hudson, H. y Nahmias, S. (1982). Effect of retinol and retinoic acid on permeability, electrical resistance and phase transition of lipid bilayers. *Biochim. Biophys. Acta*. Acta 688:653-659.

Sturman, J.A., Weu, G.Y., Wisniewski, H.M. y Neuringer, M.D. (1984). Retinal degeneration to primates raised on a synthetic human formula. *Int. J. Develop. Neurosci.* 2:121.

Tappel, A. L. (1980). Vitamin E and selenium protection from in vivo lipid peroxidation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 355, 16-31.

Tiedemann, F. y Smelin, L. (1827). Einige neue bestandtheile der galle de schen. *Physik Chem.* 9:326-337.

Tokunaga, H., Yoneda, Y. y Kuriyama, K. (1983). Streptococci-induced elevation of pancreatic taurine content and suppressive effect of taurine on insulin secretion. *Eur. J. Pharmacol.* 87:237-243.

Trusby, M.H. y Nevis, A.H. (1974). Anticonvulsant activity of taurine in electrically and osmotically induced seizures in mice and rats. *Fed. Proc.* 33:1494-1498.

Uma, S.M., Satapathy, M. y Sitaramaya, A. (1983). Decrease plasma taurine levels in retinitis pigmentosa. *Biochemical Medicine* 30:47-52.

Van Gelder, N.M. (1973). Antagonism by taurine of cobalt induced epilepsy in cat and mouse. *Brain Res.* 47:157-168.

Vislie, T. (1983). Cell volume regulation in fish heart ventricles with special reference to taurine. *Comp. Biochem. Physiol.* 76A:597-614.

Wen, G.Y., Sturman, J.A., Wisniewsky, H. M., Lidsky, A. A., Cornwell, A.C. y Hayes, K. C. (1979). Tapetum desorganization in taurine-depleted cats. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 18:1200-1206.

Welty, J.D. y Read, W.O. (1964). Studies on some cardiac effects of taurine. *J. Pharmacology. Exp. Ther.* 144:110-116.

Wiegand, R.D., Giusto, N.M., Rapp, L.M. y Anderson, R.E. (1963). Evidence of rod outer segment lipid peroxidation following constant illumination of the rat retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 10:1433-1435.

Yanoff, S. y Fine, B.S. (1982). *Ocular Pathology: A Text and Atlas*, Harper and Row Publ. Hagerstown, M.A.

Yates, R.A. y Keen, P. (1974). The distribution of the aminoacids in subdivisions of rat and frog retinas obtained by a new technique. *Brain Res.* 107:117-122.

Yorek, M.A., Strum, D.K. y Spector, A.A. (1984). Effect of membrane polyunsaturation on carrier mediated transport in cultured retinoblastoma cells: alterations in taurine uptake. *J. Neurochem.* 42:254-261.