

11234

EFFECTO DE LA CLOROQUINA EN LA UVEITIS  
EXPERIMENTAL RECURRENTE INDUCIDA CON MELANINA  
BOVINA EN RATAS LEWIS.

DR. HUGO QUIROZ-MERCADO. \*

DR. MAURICIO CEDILLO-LEY, ++

DRA. GABRIELA ORTEGA-LARROCEA, +

DR. ABELARDO RODRIGUEZ-REYES, †

DR. RUBEN CORTEZ-GONZALEZ, †

† Jefe del Departamento de Cirugía Experimental del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán".

+ Adscrito al Servicio de Uveítis, ++ Médico en Residencia de Oftalmología, † Adscrito al Servicio de Patología, \* Jefe del Servicio de Retina y Cirugía Experimental de la Asociación para evitar la Ceguera en México, "Hospital Luis Sánchez Bulnes."

Correspondencia: Dr. Hugo Quiroz Mercado, Asociación para evitar la Ceguera en México, IAP. Vicente García Torres 46, Coyoacán 04030, México, D.F. Fax: 6593308.

2000

279703



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 esta 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.

## EFFECTO DE LA CLOROQUINA EN LA UVEITIS EXPERIMENTAL RECURRENTE INDUCIDA CON MELANINA BOVINA (UER) EN RATAS LEWIS.

### RESUMEN

*Objetivo:* valorar la efectividad de la cloroquina para el control de la UER.

*Material y Métodos:* se indujo uveítis con melanina bovina en 8 ratas y a 6 de éstas se les administró cloroquina a 5 mg/kg/día durante 6 meses. Se aplicaron dos reinyecciones de melanina para inducir recurrencias. Las ratas se sacrificaron cuando presentaron uveítis después del segundo refuerzo y se estudiaron histopatológicamente. A un grupo adicional de 4 ratas se les administró cloroquina para valorar su toxicidad en retina.

*Resultados:* las dos ratas que no recibieron cloroquina tuvieron 3 cuadros de uveítis severa a diferencia del grupo de cloroquina que presentó 3 cuadros de uveítis leve a moderada clínica e histopatológicamente.  $p < 0.05$  El grupo de ratas sin uveítis tratada con cloroquina no mostró alteraciones clínicas ni histopatológicas.

*Conclusiones:* la cloroquina fue capaz de disminuir la duración y la intensidad de la uveítis e incluso pudo inhibir la aparición de nuevos cuadros, por lo que consideramos es un fármaco útil para el tratamiento de la UER.

**PALABRAS CLAVE:** uveítis autoinmune asociada a melanina, cloroquina, uveítis experimental.

## EFFECT OF CHLOROQUINE ON EXPERIMENTAL MELANIN- PROTEIN INDUCED UVEITIS IN LEWIS RATS.

### ABSTRACT

*Purpose:* to evaluate the effect of chloroquine on experimental recurrent autoimmune melanin-protein induced uveitis in Lewis rats.

*Materials and Methods:* 8 Lewis rats were immunized with melanin to induce uveitis; 6 of them were treated with 5mg/kg of chloroquine. To reinduced uveitis they received 2 booster injections of melanin. They were killed when the uveitis were present after the last booster injection, all eyes were evaluated by means of clinical and histopatology examination. A control group of 4 rats without uveitis received the same chloroquine dose to evaluated retinal toxicity.

*Results:* 2 rats without chloroquine had 3 severe uveitis episodes; 6 rats with chloroquine had 3 mild uveitis episodes.  $p < 0.05$  The rats with chloroquine did not show any histopatologic anormalities.

*Conclusions:* chloroquine decreased the severity of uveitis and in some eyes it could avoid the recurrences, thus it is effective to treatment for chronic and recurrent experimental uveitis.

KEY WORDS: experimental autoimmune melanin-protein induced uveitis;  
chloroquine; experimental uveitis.

## ANTECEDENTES

Los modelos experimentales en uveítis han cobrado gran interés en la última década, ya que han permitido conocer los mecanismos inmunológicos intrínsecos del globo ocular. Los procesos inflamatorios autoinmunes del humano presentan gran similitud a la inflamación que se produce en estos modelos experimentales, pudiéndose correlacionar e interpretar el tipo de células inflamatorias preponderantes; el tipo de inmunidad involucrada; la respuesta específica ha ciertos fármacos e incluso la forma de inhibirlos.

Broekhuysse y asociados<sup>1-3</sup> en 1991 fueron los primeros en describir la uveítis experimental asociada a melanina en ratas Lewis. La melanina es extraída de la coroides y epitelio pigmentario de la retina de bovinos e inyectada en el abdomen y patas de ratas albinas; con lo que se produce un cuadro de uveítis severo y autolimitado. Se ha descrito recientemente, en el mismo modelo experimental, uveítis recurrente al inyectar de manera repetida melanina o algún coadyuvante,<sup>4</sup> esto último nos ofrece un modelo muy semejante al de las uveítis autoinmunes en el humano, las cuales tienden a ser crónicas y recurrentes.

Los derivados de las aminoquinoleínas tienen una gran afinidad por los gránulos de melanina acumulándose en la

coroides, cuerpo ciliar y epitelio pigmentario. En estudios experimentales se ha encontrado que la concentración de cloroquina en tejidos pigmentados oculares es mayor de 80 veces a la encontrada en tejidos oculares no pigmentados y en el resto del organismo.( ) Actualmente se utiliza a la cloroquina como inductor de la remisión en enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide. Algunas de las propiedades que tiene la cloroquina para tratar enfermedades autoinmunes son: bloquea la presentación de antígeno al linfocito T CD4+ inhibiendo la respuesta inmune, inhibe las interleucinas y el factor de necrosis tumoral. (5)

A pesar de la gran afinidad que tiene la cloroquina por el tejido pigmentado rutinariamente no se le ha considerado rutinariamente como un medicamento útil en el control de las uveítis. Es probable que este fármaco no se considere de elección debido a su toxicidad retiniana la cuál se ha reportado en la literatura, sin embargo, estudios recientes han mostrado que esta toxicidad es reversible y rara (menos del 1% en pacientes con dosis de 400 mg al día de hidroxiclороquina). No existe actualmente ningún reporte experimental o clínico en el uso rutinario de derivados de las aminoquinoleínas en uveítis. El objetivo del presente estudio fue el de valorar la utilidad de la cloroquina para

inhibir la uveítis experimental recurrente inducida por melanina bovina en ratas Lewis.

## MATERIAL Y METODOS

La preparación de la melanina se realizó según las indicaciones de Broekhuysse.<sup>6</sup> A seis ojos de buey enucleados 2 horas antes se les separó el segmento anterior, el vítreo y se les disecó gentilmente la retina. La coroides y el epitelio pigmentario adherido a la misma fueron extraídos y después de haber sido enjuagados con solución salina (buffer fosfato con pH 7.4) se machacaron en un mortero con mínima cantidad de agua, la suspensión obtenida se filtró en gasa fina en repetidas ocasiones hasta obtener un tejido homogéneo el cual se centrifugó a  $10^4$  x g, por 10 minutos a 4°C. El sedimento se suspendió en sulfato dodecyl de sodio al 2% en agua destilada (1 ml por cada coroides) y se calentó a 75° C por 10 minutos, se centrifugó nuevamente ( $10^4$  x g, por 10 minutos a 4°C), se enjuagó con solución salina y se almacenó a -25 ° C. La cantidad de melanina obtenida por cada ojo de buey fue de  $3.43 \pm 0.01$  mg de melanina.<sup>6</sup>

inhibir la uveítis experimental recurrente inducida por melanina bovina en ratas Lewis.

## MATERIAL Y METODOS

La preparación de la melanina se realizó según las indicaciones de Broekhuysse.<sup>6</sup> A seis ojos de buey enucleados 2 horas antes se les separó el segmento anterior, el vítreo y se les disecó gentilmente la retina. La coroides y el epitelio pigmentario adherido a la misma fueron extraídos y después de haber sido enjuagados con solución salina (buffer fosfato con pH 7.4) se machacaron en un mortero con mínima cantidad de agua, la suspensión obtenida se filtró en gasa fina en repetidas ocasiones hasta obtener un tejido homogéneo el cual se centrifugó a  $10^4$  x g, por 10 minutos a 4°C. El sedimento se suspendió en sulfato dodecyl de sodio al 2% en agua destilada (1 ml por cada coroides) y se calentó a 75° C por 10 minutos, se centrifugó nuevamente ( $10^4$  x g, por 10 minutos a 4°C), se enjuagó con solución salina y se almacenó a -25 ° C. La cantidad de melanina obtenida por cada ojo de buey fue de  $3.43 \pm 0.01$  mg de melanina.<sup>6</sup>



Se importaron de Raleigh, NC. 12 ratas tipo Lewis de 8 a 10 semanas de edad, con un peso de 200 a 300 g las cuales fueron divididas al azar en 3 grupos. Todos los procedimientos en el manejo de las ratas se realizaron bajo las normas establecidas por la guía para Experimentación Animal (SSR, 1982).

Grupo I: Grupo control de uveítis inducida por melanina

A este grupo, compuesto de 2 ratas se le indujo uveítis recurrente con melanina bovina.

Grupo II: Grupo problema

A este grupo, compuesto por 6 ratas se le indujo uveítis recurrente con melanina bovina y

se le administró cloroquina a dosis terapéuticas.

Grupo III: Grupo control de cloroquina, sin uveítis

A este grupo, compuesto por 4 ratas se les administró cloroquina a dosis terapéuticas para valorar toxicidad medicamentosa.

Las ratas se inyectaron subcutáneamente en la almohadilla de una pata con una emulsión de 5  $\mu$ g de melanina y 0.1 ml de adyuvante de Freund completo (Laboratorios Sigma) e intraperitonealmente con una solución de 5  $\mu$ g de melanina y 1  $\mu$ g de toxina de *Bordetella pertussis* (Laboratorios Sigma). Las ratas se revisaron diariamente a partir del 3 día de la inyección, la observación se hizo bajo lámpara

de hendidura y cuando se presentó iridociclitis esta fué graduada de acuerdo a la escala de 0 a 4 según la descripción de Chan.<sup>7</sup> 0 = sin inflamación, 1+ = células en la cámara anterior o fibrina en el margen pupilar, 2+ = fibrina en la cámara anterior o sinequias, 3+ = coágulos de fibrina en la cámara anterior o edema corneal y 4+ = hipopion, hipema o pérdida del reflejo de fondo. Todos los ojos fueron fotografiados con lámpara de hendidura Haag-Streit 900, cuando presentaron uveítis.

Para inducir recurrencias inyectamos a la 4a. semana (28<sup>vo</sup> día) la misma emulsión de melanina subcutánea en la almohadilla de las patas y a la 10ma. semana ( 70 <sup>vo</sup> día), además de lo anterior 1 µg de toxina de *Bordetella pertussis* intraperitonealmente. Las ratas del grupo I y II se sacrificaron el día que presentaron uveítis después de la 3a. inyección de melanina o al completar el experimento a los 6 meses.

Las ratas se mantuvieron sin agua durante 3 horas y posteriormente se les administró fosfato de cloroquina disuelto en la menor cantidad de agua posible. La dosis utilizada fue de 5 mg/kg durante 6 meses de manera ininterrumpida a las ratas del grupo II y III. Las ratas

del grupo III fueron sacrificadas al cumplir los 6 meses de tratamiento.

Cuando presentaron uveítis después de la segunda inmunización con melanina y bajo anestesia con hidrocloreuro de perpromazina a 0.5 a 1 mg/kg y ketamina 100 mg/kg se realizó fluorangiografía de iris inyectando 0.3 ml/kg de fluoresceína sódica por la vena de la cola. El estudio se realizó con una cámara Topcon 50 VTR.

Los ojos fueron enucleados y fijados en formol al 10%, procesados de acuerdo a las técnicas histológicas estándar y los cortes fueron teñidos con hematoxilina y eosina. Un corte de cada uno de los ojos fue teñido con ácido peryódico de Schiff (PAS). Para microscopía electrónica se tomó el material de los bloques de parafina los cuales se desparafinaron con xilol, se post-fijaron con osmio, se deshidrataron con alcoholes de concentración creciente y se incluyeron en resina epóxica. Se realizaron los cortes y el contraste se realizó con metales pesado de uranio y plomo para ser observados al microscopio electrónico.

El grado de inflamación observado en las laminillas se clasificó de acuerdo a la descripción original de Broekhuysse.<sup>1</sup>

Inflamación moderada: infiltración de la pars plana, el iris y la cámara anterior por células mononucleares, sin alteraciones en la córnea, la retina y el nervio óptico.

Inflamación Severa: además de lo anterior, infiltrado en la pars plicata del cuerpo ciliar y edema del iris, depósitos retroqueráticos compuestos principalmente de polimorfonucleares, y acúmulo de proteínas en la cámara anterior, infiltrado de células mononucleares y macrófagos en el vítreo y en la coroides focos de coroiditis compuestos también por células mononucleares. La retina, la esclera y el nervio óptico sin alteraciones.

Se realizó microscopia electrónica a las ratas del grupo III con la finalidad de observar los cambios inducidos por la cloroquina según la descripción de Hodgkinson,<sup>7</sup> los cuáles refieren la presencia de cuerpos membranosos citoplasmáticos en todas las neuronas de la retina.

El número de brotes de uveítis y la severidad histopatológica entre el grupo I y II se analizaron estadísticamente con la prueba de Chi cuadrada.

## RESULTADOS

### Hallazgos Clínicos

El grupo I inicio con uveítis 12 días después de la inyección de melanina, 3 ojos desarrollaron uveítis 3+ y un ojo 4+, la duración de la inflamación fue de 7 a 11 días. El grupo II inició con uveítis entre el día 13 y 15, 1 ojo se clasificó como 1+, 8 ojos 2+ y 2 ojos 3+. El tiempo de duración fue de 4 a 10 días. Tabla I.

Después de la 2a inmunización con melanina las ratas del grupo I presentaron uveítis +1 en 1 ojo, +2 en 2 ojos y +4 en 1 ojo con una duración de 3 a 21 días. En el grupo II observamos uveítis +1 en 7 ojos, +3 en 1 ojo y 0 en 4 ojos con una duración de 2 a 11 días. Después de la 3a. inmunización las ratas del grupo I presentaron uveítis +4 en 2 ojos y +1 en 2 ojos, sacrificándose cuando la inflamación se presento. Las ratas del grupo II presentaron uveítis grado +3 en 2 ojos, +2 en 5 ojos, +1 en 2 ojos y 0 en 3 ojos. Se sacrificaron cuando presentaron uveítis o al completar 6 meses. Tabla II.

En el grupo I después de la primera inmunización el grado de inflamación predominante fue +3 con una duración promedio de 6.2 días y para el grupo II fue +2 con duración promedio de 4 días. Después de la 2a. inmunización el grado

de inflamación predominante fue +2 con una duración promedio de 13.7 días en el Grupo I y +1 con una duración promedio de 2 días en el grupo II.

Después de la 3a. inmunización el grado de inflamación para el grupo I fue +1 en el 50% y +4 en el 50% y para el grupo II fue de +2.  $p < 0.05$

### Hallazgos fluoroangiográficos

El estudio de fluorangiografía de iris es de gran utilidad para valorar la integridad de la barrera hematoacuosa de los vasos que irrigan el segmento anterior del globo ocular. En los ojos con uveítis el estudio mostró hiperfluorescencia de los vasos del collarrete en comparación con los ojos sin uveítis. El grado de inflamación clínica se correlacionó con el grado de hiperfluorescencia. Tabla III.

### Hallazgos Histopatológicos

#### Grupo I

Ambos ojos de la rata 1 fueron clasificados como uveítis severa, en el ojo derecho se encontraron además focos de coroiditis. Los ojos de la rata 2 fueron clasificados como uveítis moderada.

## Grupo II

La rata 1 presentaba inflamación moderada en el ojo derecho y severa en el ojo izquierdo. La rata 2 presentaba inflamación severa en ambos ojos. La rata 3 y 4 presentaba inflamación moderada en ambos ojos. La rata 5 se encontró normal y la rata 6 con inflamación moderada en ambos ojos y escasas células en vítreo.

## Grupo III

Los 8 ojos de este grupo se encontraron normales bajo microscopia de luz y electrónica.

## DISCUSION

Dentro de los modelos experimentales en uveítis, el que es inducido por la inmunización con melanina es el mas adecuado para estudiar el efecto de la cloroquina ya que se ha demostrado su afinidad por las células que contienen pigmento,<sup>5</sup> las cuáles forman el tejido uveal del globo ocular y el epitelio pigmentario de la retina, siendo también estas células que contienen melanosomas el blanco de la uveítis inducida por melanina. La rata Lewis es albina y desencadena esta respuesta autoinmune por la presencia de melanocitos amelanóticos. En ratas con melanocitos melanóticos (pigmentadas) no ha sido posible desencadenar uveítis.<sup>1-3</sup>

La captación de la cloroquina por una rata albina; en un estudio de Hodgkinson<sup>8</sup> se demostró que el daño histopatológico a las células ganglionares de la retina ocurre en igual forma e intensidad en ratas albinas y pigmentadas dependiendo de la dosis de cloroquina administrada, con lo que se demuestra que ambas ratas captan cloroquina independientemente de la existencia de melanina. El mecanismo de acción de la cloroquina consiste en aumentar el pH de las vacuolas intracelulares lo que interfiere directamente con la proteolisis de los antígenos, los cuales



requieren para ser unidos a las cadenas alfa y beta de las moléculas de la clase II del complejo de histocompatibilidad ser digeridos en pequeños péptidos. Al inhibirse este paso, los complejos peptídicos unidos a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad no se forman y por lo tanto no se estimulan las células CD4+ ocasionando una regulación negativa de la respuesta inmune contra péptidos antigénicos. Sabemos que las citoquinas juegan un papel muy importante en el sistema inmune al promover y perpetuar la inflamación. La cloroquina interfiere con la liberación de interleucina 1 en los monocitos y la producción de factor de necrosis tumoral en los macrófagos, asimismo retarda la producción de interleucina 2. Otros mecanismos de acción de la cloroquina son la inhibición de las células asesinas naturales y la disminución en la formación de complejos inmunes<sup>5</sup>.

En nuestro estudio la cloroquina mostró ser un buen agente modulador de la respuesta inmune ya que observamos menor grado de inflamación y menor tiempo de duración del mismo diferencia que fue estadísticamente significativa. En histopatología la cantidad de células inflamatorias fue menor en el iris y cuerpo ciliar así como el infiltrado en la cámara anterior, diferencias con significancia estadística. Las alteraciones fluorangiográficas no pudieron ser sometidas a análisis

estadístico debido a que el procedimiento no fue exitoso en todos las ratas, sin embargo cualitativamente la hiperfluorescencia fue mayor en el grupo sin tratamiento lo que es también un dato de mayor lesión vascular por el proceso inflamatorio.

Es importante señalar que la cloroquina no fue capaz de abortar los brotes de uveítis en todos los ojos, sin embargo esto es una respuesta esperada ya que la cloroquina se usa para la remisión de los procesos inflamatorios y no como medicamento de inicio para yugular el cuadro agudo, por lo que nuestro paso a seguir en este proceso de investigación es aunar a la cloroquina, prednisona oral y prednisolona tópica, antes de iniciar su uso en pacientes con uveítis.

Desafortunadamente la cloroquina ha cobrado pocos adeptos en Oftalmología debido a su toxicidad retiniana la cual se presenta hasta en el 10% de los pacientes que la toman, a dosis mayores de 300 g que es con mucho una dosis lejana a la de su uso clínico habitual. La toxicidad retiniana probablemente sea debida a su afinidad por los tejidos pigmentados como iris y coroides y por su largo periodo de acción ya que se han demostrado metabolitos activos aún después de 5 años de suspendido el tratamiento.<sup>9</sup> Consideramos en base a nuestros resultados que la cloroquina es una buena opción como inmunomodulador en los pacientes

con uveítis crónicas autoinmunes recurrentes por supuesto sin rebasar los límites establecidos y con estrecho control clínico. Su uso en pacientes con uveítis se realizará después de terminada la fase experimental en ratas con uveítis.

Actualmente nadie ha utilizado derivados de las aminoquinolonas en uveítis, escogimos la cloroquina debido a que en México se usa con mayor frecuencia y la hidroxicloroquina no está de venta en el país.

La búsqueda de medicamentos inmunomoduladores es fundamental para los pacientes con uveítis especialmente en las siguientes circunstancias: enfermos que no toleran esteroides, enfermos dependientes a esteroides; en pacientes con inflamación crónica cuya la severidad no amerite el uso de inmunosupresores o bien éstos estén contraindicados.

Este es el primer reporte experimental en el que se demuestra que la cloroquina es útil como medicamento inmunomodulador en el globo ocular.

## CONCLUSIONES

Experimentalmente la cloroquina es un buen medicamento inmunomodulador ya que es capaz de disminuir el tiempo de duración y la severidad de la uveítis autoinmune recurrente inducida por melanina.

## REFERENCIAS

- 1 Broekhuysse RM, Kuhlmann ED, Winkens HJ and Van Vugt HM. Experimental Autoimmune Anterior Uveitis (EAAU), a New Form of Experimental Uveitis. I. Inducction by a Detergent-insoluble, Intrinsic Protein Fraction of the Retinal Pigment Epithelium. *Exp Eye Res* 1991;52:465-474.
- 2 Broekhuysse RM, Kuhlmann ED, Winkens HJ. Experimental Autoimmune Anterior Uveitis (EAAU). II. Dose-dependent Induction and Adoptive Transfer using a Melanin-bound Antigen of the Retinal Pigment Epithelium. *Exp Eye Res* 1992;55:401-411.
- 3 Broekhuysse RM, Kuhlmann ED, Winkens HJ. Experimental Autoimmune Anterior Uveitis (EAAU). III. Induction by Immunization with Purified Uveal and Skin Melanins. *Exp Eye Res* 1993;56:575-583.
- 4 Broekhuysse RM, Winkens HJ, Kuhlmann ED. Multiple recurrences in melanin-protein-induced uveitis in the rat. *Ocular Immunology and Inflammation* 1995;3:149-155.
5. Wallace DJ. Antimalarial Agents and Lupus. *Rheum Dis Cl North Am* 1994;20:243-263.
- 6 Broekhuysse RM, Kuhlmann ED. Experimental Autoimmune anterior Uveitis. The Preparation of Uveitogenic Ocular Melanin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:698-700.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Bernstein H, Zvaifler N, Rubin M, Mansour A. The ocular deposition of chloroquine. *Invest Ophthalmol* 1963;2:384-392.

7 Chan CC, Hikita N, Dastgheib K, Whitcup SM, Gery I, Nussenblatt RB. Experimental melanin-protein-induced uveitis in the Lewis rat: immunopathologic processes. *Ophthalmology* 1994;101:1275-1280.

8 Hodgkinson BJ, Kolb H. A Preliminary Study of the Effect of Chloroquine on the Rat Retina. *Arch ophthalmol* 1970;84:509-515.

9 Zinn KM, Marmor MF. Toxicology of the Human Retinal Pigment Epithelium. 395-412.

10 Broekhuysse RM, Kuhlmann ED, Winkens HJ. Experimental Autoimmune Posterior Uveitis Accompanied by Epitheloid Cell Accumulations (EAPU). A New Type of Experimental Ocular Disease Induced by Immunization with PEP-65, a Pigment Epithelial Polypeptide Preparation. *Exp Eye Res* 1992;55:819-829.

Tabla I. Inicio y duración de la uveítis inducida por melanina, primera inmunización

Día		12	13	14	15	17	19	21	23	25
Ojo		D I	D I	D I	D I	D I	D I	D I	D I	D I
Grupo I		3+ 0	+3 +3	2+ 3+		2+ 2+	0 0			0 0
Rata 1										
Rata 2		3+ 4+		2+ 3+		1+ 2+	0 1+	0 1+	0 1+	0 0
GrupoII			2+ 2+		1+ 1+	1+ 1+	0 0			
Rata 1										
Rata 2				2+ 3+		0 1+	0 1+		0 0	
Rata 3			3+ +2		3+ +2		2+ 2+		0 0	0 0
Rata 4			1+ 0	1+ 2+		1+ 1+		0 0		
Rata 5				2+ 2+		1+ 1+	1+ 1+	0 0	0 0	
Rata 6				2+ 0	1+ 0			1+ 0	0 0	

D=derecho, I=izquierdo

Tabla II. Aparición de recurrencias y duración.

Día	32 D	35 D	38 D	42 D	53 D	64 D	77 D	80 D	81	84 D	87	105 D	106 D	182
Ojo	I	I	I	I	I	I	I	I	D I	I	D I	I	I	D I
Gpo. I	+1	+1	0 +1	0 +1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0	+4		
R 1	+1	+2									0	+4		
R 2	+1	+1	+1	+2	+1	0 0	0 +1	0 +1	+1	+1				
	+1	+2	+2	+4	+1				+1	+1				
Gpo. II	0 0	+1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	+1					
R 1		+1							+3					
R 2	0 0	+1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	+2			
		+1									+3			
R 3	0 0	+1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	+1	+2	+1				
		+1						+2	+2	+1				
R 4	0 0	0 +1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 +1	0 0	0 0	0 +1	
R 5	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	
R 6	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	+1 0	+3 0	+2	+2+2	+2	+1			
								+2		+2	+2			
Gpo. III R	0					0						0 0		m m
1 a 4	0					0								

m= sacrificio



Tabla III. Correlación clínica, fluorangiográfica e histopatológica.

Ratas	Clínica		F. Iris		M. de Luz		M. Electrónica	
	D	I	D	I	D	I	D	I
Gpo. I-1	+4	+4	nv	nv	s+c	s	-	-
2	+1	+1	hfe	hfe	m	m	-	-
Gpo. II	+1	+3	nv	nv	m	s	-	-
1								
2	+2	+3	hfe	hfe	s	s	-	-
3	+1	+1	hfe	hfe	m	m	-	-
4	0	+1	nv	nv	m	m	-	-
5	0	0	n	n	n	n	-	-
6	+1	+2	nv	nv	m*	m*	-	-
Gpo. III	0	0	-	-	n	n	n	n
1 a 4								

F.= fluorangiografía, M.= microscopia, nv = no valorable, s = severa, c = coroiditis, m = moderada, hfe = hiperfluorescencia de vasos del esfínter, n = normal