



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Óptica y Optometría

MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO

Cambios en la Función Visual tras el Periodo Crítico

Presentado por Andrés Matesanz Cuadrado

Tutelado por: Diego Sánchez Romero

Tipo de TFG: Revisión Investigación

En Valladolid a, 20/05/2015

Índice

1. Introducción	3
2. Proyecto Prakash	8
2.1. Resultados tras la intervención quirúrgica [...]	10
2.1.1. Material y Métodos	10
2.1.2. Resultados y discusiones.....	10
2.2. Las nuevas investigaciones tratan de relacionar la vista y el tacto.....	11
2.2.1. Material y Métodos	11
2.2.2. Resultados y discusiones.....	12
3. Nuevas investigaciones	13
4. Conclusión	15
5. Propuesta Experimental	15
5.1. Objetivos.....	15
5.2. Material y Métodos	15
5.3. Resultados y discusión	17
5.4. Conclusión.....	17
6. Bibliografía	18

1. Introducción

Si una persona ciega de repente fuera capaz de ver, ¿sería capaz de reconocer a simple vista la forma de un objeto que anteriormente sólo conocía por el tacto? Presentándole un cubo y una esfera, ¿Podría decir qué era qué con sólo mirar?

La pregunta va al corazón de un problema en la filosofía de la mente: ¿Hay una concepción innata de espacio, común para la vista y el tacto, o aprendemos esa relación sólo a través de la experiencia?¹.

William Molyneux, un político y el científico irlandés, planteó por primera vez la cuestión en una carta a John Locke en 1688. Locke se planteó lo que llegó a ser conocido como el problema de Molyneux en su "Ensayo sobre el entendimiento humano", publicado unos años más tarde².

Antes de contestar a esta pregunta debemos conocer un poco mejor las bases del problema, y saber qué ocurre en el intrincado cerebro de un recién nacido desde el momento de su nacimiento hasta ese punto, que de siempre se ha considerado inamovible, en el que su tejido neuronal pierde la plasticidad inicial que caracteriza a todo ser humano en sus primeras etapas de vida.

La rica diversidad de comportamientos, personalidades y habilidades humanas está generada por la singularidad de cada cerebro humano. Estas fascinantes diferencias derivan tanto de las influencias genéticas como ambientales. Los primeros pasos en la construcción de los circuitos cerebrales (el establecimiento de las distintas regiones cerebrales, la generación de neuronas, la formación de la mayor parte de los tractos nerviosos, el crecimiento de los axones hasta los puntos apropiados y el comienzo de la sinaptogénesis), recaen principalmente en los procesos celulares y moleculares intrínsecos. Una vez las conexiones básicas se han establecido, son modificadas por la actividad cerebral, incluida aquella desarrollada por la experiencia. La actividad neuronal generada por las interacciones con el mundo exterior durante las primeras etapas de vida proveen los mecanismos para los cuales el entorno puede influenciar el cerebro en estructura y forma³.

Estos mecanismos reflejan que existe una serie de comportamientos innatos o instintivos: buscar comida, luchar o reproducirse. Todos ellos están más o menos instaurados en el momento del nacimiento, sin embargo, todas las actividades que implican un desarrollo más complejo están claramente condicionadas por la experiencia, y más concretamente durante el periodo **inmediatamente posterior al nacimiento**, conocido como **periodo crítico**.

El periodo crítico está definido como el tiempo durante el cual un comportamiento en particular es susceptible, y de hecho necesita, de un entorno específico que lo potencie y lo desarrolle de manera normal. Una vez que este periodo finaliza, dicho comportamiento se ve prácticamente inalterado incluso en el caso de la ausencia total del estímulo que lo provoca. Consecuentemente, un fallo en la exposición a esos estímulos durante este periodo da como resultado la práctica pérdida de la función en cuestión³.

Muchos son los experimentos que corroboran esta información: el doctor Konrad Lorenz en sus estudios con gansos descubrió que estos animales siguen el primer objeto que ven y escuchan durante su primer día de vida. El

doctor Lorenz vio que dicho comportamiento se da con una larga colección de objetos, ya se trate de entes animados o inanimados, incluyendo en esta lista al propio doctor. Una vez comenzaban a seguir a esta “madre” el efecto era irreversible⁴.

En la mayoría de los mamíferos los sistemas auditivo y visual se encuentran pobremente desarrollados en el momento del nacimiento, y es la interacción con los progenitores la que estimula dichos sentidos.

El experimento más importante de este tipo se llevó a cabo en los años cincuenta por el profesor Harry Harlow: aisló a una serie de monos con unas pocas horas de vida y éstos crecieron en ausencia de su madre biológica o un sustituto humano. Presentó a dichos primates dos “madres” sustitutas: una de ellas hecha con un enrejado de madera que soportaba un biberón con el cual el mono podía alimentarse, y cuyo aspecto era ciertamente desolador; mientras que por otro lado tenían una sustituta más similar a una forma familiar y recubierta de un tejido más cálido como es la felpa. Cuando ambas eran presentadas a las crías pasaban mucho más tiempo pegadas a la segunda a pesar de que esta última no les aportaba alimento, necesario para su supervivencia⁵.

Estos dos y una larga serie de experimentos confirman el hecho de que hay comportamientos innatos que sin embargo deben ser moldeados con las primeras experiencias naturales.

Esto mismo ocurre con el sistema visual, sin embargo el estudio de este fenómeno en humanos es muy complejo, por lo que los descubrimientos en este campo vienen de la mano de la utilización de animales con altas capacidades visuales, particularmente la serie de experimentos llevados a cabo por David Hubel y Torsen Wiesel con gatos. En ellos se descubrió que una privación visual durante el periodo crítico se volvía irreversible durante el periodo adulto ya que alteraba las conexiones neuronales de la corteza visual.

¿Qué hicieron exactamente estos dos investigadores?

Asignaron un valor de 1 a 7 a las células del córtex visual, de manera que el 1 se daba a aquellas células que reaccionaban ante la estimulación del ojo contralateral, mientras que el 7 se aplicaba a las del ipsilateral, de manera que el grupo 4 era estimulado de igual manera por ambos ojos. Descubrieron que en gatos adultos con un desarrollo normal la distribución era la que se puede apreciar en la imagen 1 del lateral, siguiendo un modelo Gaussiano.

A continuación se cuestionaron si podría alterarse dicha distribución a través de la experiencia visual, para lo cual privaron

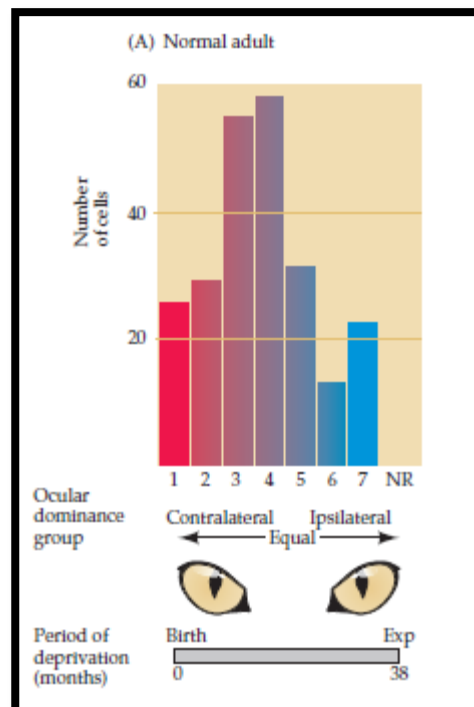


Tabla 1: Ilustración del desarrollo cortical normal de la visión en un gato adulto¹⁵

de la visión de un ojo en crías de gato hasta que alcanzaran la edad adulta (lo que se consigue a los seis meses aproximadamente). Tras los análisis se vio que tan sólo una pequeñísima parte de las neuronas del córtex respondían al ojo que había sido privado de visión, de manera que la distribución que ahora aparecía equilibrada se hallaba desplazada por completo como se muestra en la tabla 2. Sin embargo si se seguía exactamente el mismo procedimiento con gatos adultos los resultados eran distintos, no había alteración ninguna en comparación a un gato con un desarrollo normal.

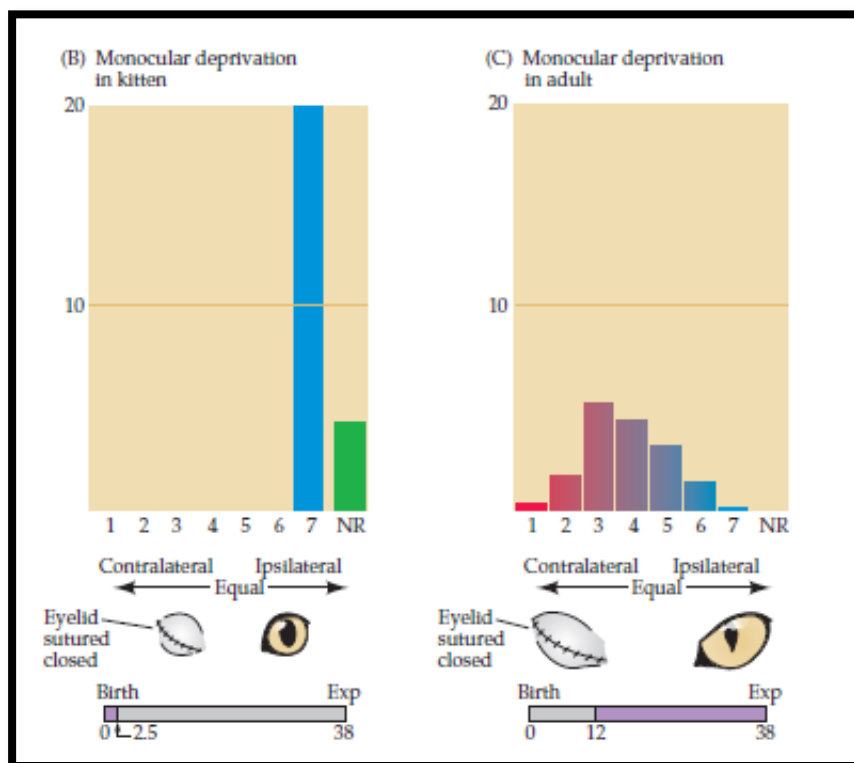


Tabla 2: Ilustración del desarrollo cortical de la visión tras un periodo de privación monocular, en un gato joven y en uno adulto¹⁵

Las diferencias vistas a través del anterior diagrama son evidentes: la cría de gato al alcanzar la vida adulta desarrollaba ambliopía, resultado de una desconexión funcional entre el ojo y el córtex visual, de manera que se podría decir que dichos gatos eran “corticalmente ciegos”. Más adelante plantearon la privación monocular en gatos recién nacidos pero durante periodos cortos de tiempo, y vieron que tan sólo eran necesarios 6 días para lateralizar por completo la dominancia ocular³.

Para conocer todos estos datos es necesario recurrir a una técnica especial en la que se inyecta en un ojo aminoácidos radioactivos (prolina), de manera que a la hora de realizar el corte histológico de los animales usados en los experimentos se pueda observar qué porcentaje de neuronas se activan ante dicho ojo y qué porcentaje lo hacen ante el ojo contralateral.

Los resultados hallados por Hubel y Wiesel fueron muy llamativos: descubrieron que los patrones neuronales del área IV de Brodman definían **columnas de dominancia ocular**, es decir, se pudo constatar que las áreas relativas al ojo abierto eran mucho más anchas y ocupaban más espacio que

aquellas del ojo que había estado cubierto. La ausencia o disminución de neuronas que respondan al ojo privado no viene únicamente de la ausencia de conexión con el mundo, ya que, si fuera así, se esperaría encontrar áreas que no respondieran ante ningún estímulo.

Sin embargo lo que se aprecia es que las áreas neuronales relativas al ojo que se mantuvo abierto han “invadido” zonas que, en origen, pertenecían al ojo contralateral.

Hubel y Wiesel interpretaron estos resultados de tal manera que dedujeron que lo que ocurría en el córtex visual era que durante las primeras etapas del periodo crítico se produce **una competición entre las áreas neuronales de cada ojo**, resultado visible en la imagen 1. Lo que se pudo observar es que en un individuo normal ambos ojos reciben la misma cantidad de estímulos de manera que las columnas de dominancia ocular son relativamente iguales, sin embargo, si se produce algún tipo de alteración monocular el ojo que permanece sano toma ventaja sobre el otro **reemplazando las conexiones sinápticas del ojo dañado u ocluido**, de manera que solo unas pocas neuronas se mantienen cómo parte del sistema visual de dicho ojo³.

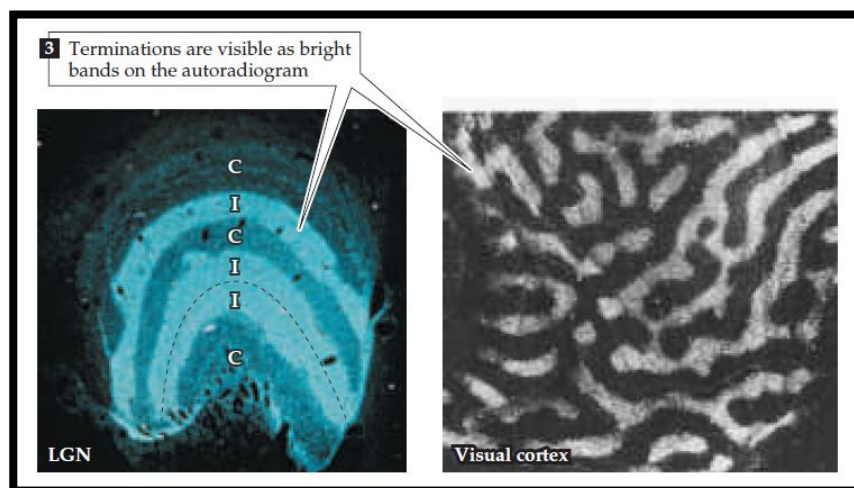


Imagen 1: Columnas de dominancia ocular en el área IV de la corteza visual primaria en un mono adulto¹⁶

Estos descubrimientos tienen importantes aplicaciones en aquellos niños que durante el transcurso de su periodo crítico han sufrido algún tipo de alteración visual que cause un desequilibrio en la dominancia cortical, de manera que si dicha alteración es detectada y corregida dentro de dicho periodo crítico desarrollen una visión binocular normal, percepción de la profundidad y agudezas visuales acordes al resto de la población.

Estos planteamientos fueron confirmados ocluyendo ambos ojos al mismo tiempo, de manera que cuando se llevó a cabo la exploración histológica se pudo comprobar que la dominancia ocular era mucho más similar a la de sujetos normales que a la de aquellos a los que se les había ocluido un ojo.

Estos mismos fenómenos descritos en animales son descritos también en niños que han experimentado una oclusión similar.

Es lo que se conoce como **ambliopía**, u “ojo vago” coloquialmente hablando. En humanos puede estar relacionado con un mal alineamiento ocular, o estrabismo, ya que la doble visión es reconocida por el cerebro, el cual se encarga de suprimir una de las dos imágenes. Otras causas pueden ser las cataratas congénitas, o patologías que producen opacidad corneal como la oncocercosis o el tracoma, las cuales son más prevalentes en zonas tropicales.

Ya conocemos los efectos de la competencia por la dominancia de ambos ojos, sin embargo ¿cuáles son los mecanismos por los cuales se altera el desarrollo de los circuitos neuronales?

En 1949 el neuro-psicólogo **D. O. Hebb** teorizó que una actividad coordinada entre la neurona presináptica y postsináptica refuerza esta conexión entre ambas. El postulado de Hebb determina que una actividad bien coordinada se mantendrá en el tiempo y que incluso producirá nuevas ramificaciones, mientras que aquellas conexiones que sean más débiles al final se verán afectadas y se irán debilitando e incluso perdiendo. Aplicando esta teoría al sistema visual se puede deducir que los estímulos de un ojo están mejor correlacionados entre ellos que con los del contralateral, de esta forma se da pie a que aparezcan zonas corticales exclusivas de un ojo u otro. Por tanto, bajo estas circunstancias, las áreas de dominancia ocular se generan por **cooperación** entre los estímulos con patrones similares y por **competición** entre estímulos con patrones distintos³.

Los efectos del estrabismo corroboran esta hipótesis, ya que, al contrario que en la supresión, donde uno de los ojos dejaba de enviar estímulos y por tanto la dominancia del contralateral era evidente, en este caso lo que ocurre es que los puntos equivalentes de ambas retinas ya no vuelven a ser estimulados por objetos localizados en el mismo espacio visual.

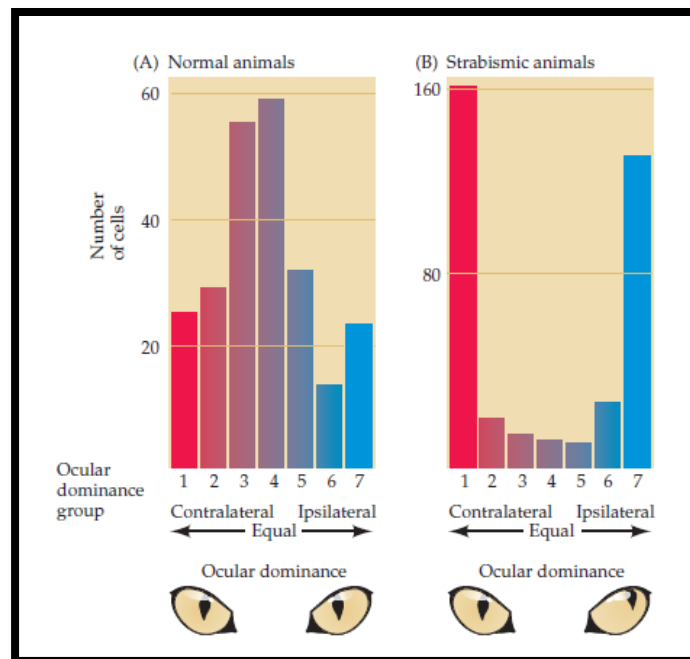


Tabla 3: Comparación de la dominancia ocular entre un gato adulto con un desarrollo visual normal y uno con estrabismo¹⁷.

De esta forma las diferencias entre los estímulos de ambas retinas se vuelven más marcadas, dando unos histogramas en los que la gran mayoría de las neuronas son utilizadas exclusivamente por un ojo o por el otro, de manera que las áreas por encima y por debajo del área IV de Brodman dedicadas a la visión binocular se ven mermadas³, tal y como se ve en la tabla 3.

A pesar de los numerosos estudios con animales que se han llevado a cabo, los mecanismos específicos que dan comienzo al periodo crítico y lo finalizan continúan siendo desconocidos.

2. Proyecto Prakash

Una vez asentadas las bases fisiológicas del periodo crítico volvamos con la conjetura de Molyneux, “¿es capaz una persona ciega de nacimiento de asociar sólo con la mirada un objeto que reconoce por el tacto si se le fuera devuelta la visión?”⁶.

Durante más de 40 años, el sistema visual se ha mantenido como el modelo principal de plasticidad durante el periodo crítico. Desde los experimentos clásicos en gatos y monos hasta los casos clínicos en seres humanos es sabido que la oclusión de un ojo, o privación monocular, produce una pérdida de agudeza visual del ojo ocluido que persiste en la edad adulta sólo si esta se da en etapas tempranas de la vida. Si se deja sin tratamiento, la ambliopía subsiguiente es permanente, una condición que afecta al 2-5% de la población humana³.



Imagen 2: Imágenes de uno de los jóvenes operados de cataratas a través del Proyecto Prakash¹¹.

La privación monocular temprana produce un cambio en la respuesta neuronal a favor del ojo abierto, que es detectada en la corteza visual primaria (V1), y seguida de profundos cambios estructurales. La recuperación de la ambliopía, causada por la privación monocular a largo plazo e iniciada durante el periodo crítico, tampoco se produce fácilmente. Sorprendentemente la

duración del periodo crítico es proporcional a la esperanza de vida de cada especie, lo que sugiere un mecanismo conservado evolutivamente, robusto y fundamental en la neurobiología⁷.

Es con este hecho con el que trabaja el profesor Pawan Sinha en su proyecto humanitario-científico: **el Proyecto Prakash**. En el proyecto Prakash se trabaja e investiga en esta línea, reflejando los efectos de devolver la visión a quien la había tenido privada desde el nacimiento. Es llamativo el hecho de que los sujetos sometidos a estudio han traspasado con creces el tradicionalmente reconocido como “inamovible” periodo crítico, establecido tradicionalmente a los 6 años, con edades comprendidas entre los 8 y los 29 años⁸.

La comprensión de cómo el cerebro humano aprende a percibir los objetos es uno de los retos fundamentales de la neurociencia. El enfoque principal para estudiar el aprendizaje del objeto implica experimentos con bebés. Este trabajo ha dado resultados valiosos, pero las dificultades operativas del trabajo con bebés limitan la complejidad de los estudios que se pueden realizar.

El proyecto Prakash permite adoptar un poderoso enfoque complementario. La iniciativa Prakash está empezando a crear una población notable de niños de un amplio rango de edad que están empezando a aprender a ver. Se ha comenzado el seguimiento del desarrollo de las habilidades visuales de estos niños para concebir una idea de las preguntas fundamentales sobre el aprendizaje de los objetos y la plasticidad cerebral.

Los datos experimentales reunidos hasta el momento ya han empezado a cuestionar algunas concepciones arraigadas con respecto a la plasticidad del cerebro y las líneas de tiempo de aprendizaje. Se está descubriendo que el cerebro humano conserva una capacidad para adquirir tareas visuales complejas, incluso después de varios años de ceguera congénita.

Los patrones de error que los niños cometen en estos experimentos controlados permiten deducir la naturaleza de las representaciones visuales de los objetos. Estos estudios están siendo complementados con imágenes cerebrales para evaluar los cambios topográficos en la organización cortical, y sus correlaciones con la adquisición de habilidades de comportamiento observadas⁹.

Sin embargo el proyecto no sólo se reduce al ámbito científico, ya que, mención especial aparte merece su **labor humanitaria**. La India es el hogar de casi el 30% de toda la población ciega del mundo. Muchos de los ciegos en la India son niños con anomalías congénitas del ojo. En más del 40% de estos casos, la ceguera es tratable o prevenible. Sin embargo, la mayoría de los niños nunca reciben atención médica. Los desafíos de la pobreza, agravada por los problemas derivados de la pérdida visual, tienen un coste elevado. La OMS estima que el 60% de los niños ciegos de la India mueren antes de alcanzar la edad adulta.

La razón de la falta de acceso de los niños a los servicios de oftalmología es el profundo desequilibrio en la distribución de este último. La mayoría de los hospitales están ubicados en los principales centros urbanos de la India. Sin embargo más del 70% de la población, vive en aldeas remotas,

aislada de la atención médica moderna. La pobreza, la ignorancia y la falta de herramientas de diagnóstico simples en las zonas rurales privan a los niños de la posibilidad de un tratamiento temprano. Hay una necesidad humanitaria clara para el tratamiento y el conocimiento de la ceguera infantil¹⁰.

El Proyecto Prakash trata de abordar esta necesidad. El proyecto ha puesto en marcha iniciativas de divulgación para evaluar a los niños de las aldeas e identificar aquellos cuya ceguera puede ser tratada. Hasta la fecha, más de 40.000 niños han sido examinados. A más de 400 de ellos se les ha proporcionado tratamiento quirúrgico y casi 1.400 han recibido atención no quirúrgica. El transporte, tratamiento, hospitalización y exámenes de seguimiento son totalmente gratuitos para los niños¹¹.

Todo ello no sería posible sin la contribución del profesor Pawan Sinha, miembro del equipo docente del MIT, el cual comenzó toda esta andadura allá por 2003¹².

Dentro del Proyecto Prakash, hay dos investigaciones relevantes que arrojan algo de luz sobre la evolución en la función visual tras el periodo crítico:

- *Resultados tras la intervención quirúrgica tardía en niños con cataratas bilaterales*⁹.
- *Las nuevas investigaciones tratan de relacionar la vista y el tacto*⁶.

2.1. Resultados tras la intervención quirúrgica tardía en niños con cataratas bilaterales

De un total de 20.000 niños con cataratas congénitas aparecidas dentro de los primeros 6 meses de vida sólo 53 fueron seleccionados, todos ellos fueron operados para la retirada de dichas cataratas y se evaluó su capacidad de recuperación visual.

2.1.1. Material y Métodos

El estudio duró 4 años, y fue llevado a cabo en colaboración con el SCE Hospital, en Nueva Delhi y el Massachusetts Institute of Technology (MIT). Fueron incluidos aquellos sujetos de entre 8 y 18 años con cataratas bilaterales, nistagmus sensorial, ausencia de daño retiniano y una AV con su mejor corrección no superior a contar dedos a 1,5 metros en ambos ojos. En total fueron incluidos en el estudio 53 niños.

Todos ellos fueron operados a través de facoemulsificación con una diferencia de tiempo entre ambos ojos no superior a 4 semanas.

2.1.2. Resultados y discusiones

Los sujetos fueron clasificados según su pérdida visual 6 semanas después del postoperatorio, a través del sistema WHO. Los resultados están recogidos en la tabla 4.

Se puede observar que la gran mayoría experimentaron una mejora en su agudeza visual, y este hecho, a pesar de lo que se podía pensar a priori, no tiene relación con la edad de los sujetos. Sin embargo hay un grupo reducido que no denotó mejoría, pero se desconoce cuál fue el motivo exacto, debido a la ausencia de datos previos a su entrada en el proyecto Prakash.

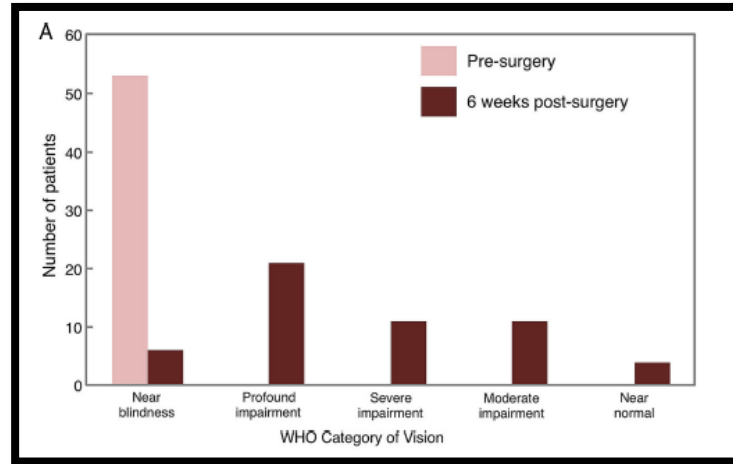


Tabla 4: Comparación de la mejora visual antes y después de la operación de cataratas bilaterales⁹.

2.2. Las nuevas investigaciones tratan de relacionar la vista y el tacto

Este estudio es el que de verdad resuelve la conjetura de Molyneux, la cual ha estado 300 años sin solución. En él participaron tan sólo 5 individuos, sin embargo sus resultados son gratamente sorprendentes.

2.2.1. Material y Métodos

Cinco sujetos fueron tomados del proyecto Prakash para este estudio debido a que reunían las características necesarias: algún tipo de ceguera reversible desde el nacimiento. Antes de comenzar el tratamiento solo eran capaces de discriminar entre luz y oscuridad. Tras el tratamiento quirúrgico los sujetos alcanzaron agudezas visuales en visión próxima de $0,24^\circ$ hasta $0,54^\circ$ de ángulo visual.

Los estímulos presentados fueron un conjunto por veinte pares de formas tridimensionales sencillas extraídas de un juego infantil. Las formas eran lo suficientemente grandes como para ser identificadas por los sujetos. Dichas formas fueron presentadas en un plano blanco con el objetivo de no añadir dificultades en la discriminación figura-fondo.

Procedimiento: Los sujetos realizaron los distintos test tan pronto como fue posible tras la intervención del primer ojo (en todos los casos con una demora no superior a las 48 horas).

Los sujetos fueron sentados en frente de una mesa cubierta por una tela blanca. Para la **presentación visual**, los objetos fueron presentados a una distancia de 30 cm, permanecieron estáticos durante la presentación y no era posible ningún contacto físico por parte de los sujetos. Para la **presentación táctil**, los objetos fueron colocados bajo la mesa, donde ni los objetos ni las

manos eran visibles para los sujetos. Y finalmente realizaron la prueba **visuo-táctil**, donde debían correlacionar ambos sentidos.

2.2.2. Resultados y discusiones

Los resultados fueron concluyentes: durante la presentación visual y la presentación táctil los resultados fueron excelentes, superiores al 85% de aciertos, mientras que en la prueba que correlacionaba la vista y el tacto se encontraba ligeramente superior al porcentaje del acierto aleatorio (58%).

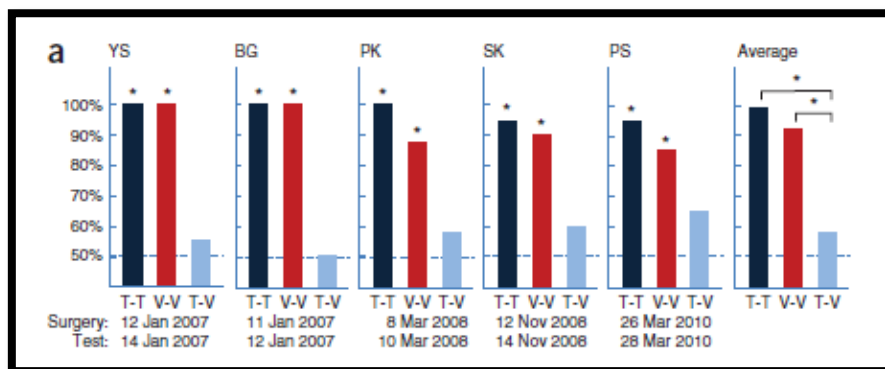


Tabla 5: Relación de aciertos entre las pruebas de reconocimiento táctil-táctil, visual-visual y visuo-háptico para los cinco integrantes del estudio⁶.

Con estos datos en la mano por fin se pudo dar solución a un problema que llevaba sin resolver tres siglos: **no, no hay una percepción innata que relacione el sistema visual y el sistema táctil**, es algo que se aprende a base de interactuar con el mundo real.

El experimento visuo-háptico revela que las conexiones del sistema visual con el táctil, se mantienen latentes en el córtex, y que no se manifiestan hasta que ambos sentidos se estimulan debidamente de manera conjunta.

Ambas investigaciones arrojan mucha nueva información sobre el periodo crítico y **demuestran que la plasticidad neuronal continúa incluso muchos años después de la finalización de dicho periodo crítico**, adaptándose a las nuevas circunstancias que se le plantean. Todos los participantes son mayores de 8 años, por lo que, acorde a las ideas actuales sus capacidades visuales no deberían mejorar, o al menos, no hacerlo notablemente.

Sin embargo, las observaciones demuestran otra cosa muy distinta, siendo los sujetos capaces de avanzar desde un nivel de agudeza visual cercano a la ceguera hasta alcanzar incluso un 20/60, y todo ello tan sólo en cuestión de semanas y con la única ayuda de la interacción con el mundo real.

A partir de estos resultados se extraen varias conclusiones: aspectos como la agudeza visual se ven seriamente comprometidos si no hay un desarrollo correcto del sistema visual. Sin embargo, las funciones visuales superiores se ven prácticamente intactas, ya que con solo unos días de entrenamiento eran capaces de distinguir objetos y relacionarlos con otros sentidos.

Es evidente la gran labor que el proyecto Prakash está realizando, encauzando una causa humanitaria en el ámbito de la investigación neurocientífica, y extrayendo de ella resultados sorprendentes. El proyecto Prakash ha comenzado a servir como núcleo para reunir los recursos, la experiencia y el compromiso necesario para organizar una respuesta adecuada, ante las necesidades médicas oftalmológicas de muchos niños en la India.

3. Nuevas investigaciones

La mayor parte de los comportamientos de los animales adultos reflejan los circuitos neuronales modificados por la experiencia durante el periodo crítico en las primeras etapas de vida³.

Los roedores, especialmente los ratones, se han convertido actualmente en un valioso modelo que permite la manipulación genética para diseccionar los mecanismos moleculares de la plasticidad cerebral y de la dominancia ocular. Los roedores también muestran un descenso en la agudeza visual tras la privación durante el periodo crítico, sin embargo estudios recientes han informado de **cierta plasticidad cerebral residual en roedores adultos**⁷, lo que ha provocado nuevas preguntas acerca del periodo crítico y la plasticidad de los adultos, ¿es el periodo crítico fijo e inamovible? ¿Podemos volver hacia atrás a estados previos de plasticidad? ¿Cuál sería el impacto en la visión?

Investigadores por todo el mundo están tratando de desarrollar sistemas de entrenamiento visual que traten la ambliopía, y que, acompañados del clásico parche y de la mejor corrección óptica, demuestren mejores resultados a corto y medio plazo sobre la agudeza visual del ojo afectado. Una de esas nuevas propuestas aboga por la utilización de juegos bioculares (a cada ojo se le plantea un estímulo distinto), en distintos dispositivos móviles¹³.

De esta manera se da pie a una serie de nuevos tratamientos que apuestan por la visión binocular como medio de resolución de la ambliopía, de manera que se entrenan a la vez la visión monocular y binocular de una manera no invasiva.

Las estimulaciones no invasivas del cerebro también han sido utilizadas en modelos animales. Una corriente eléctrica genera un campo magnético y viceversa, este principio ha sido utilizado para la estimulación magnética transcraneal, o TMS por sus siglas en inglés, la cual utiliza inducción magnética para generar una débil corriente eléctrica en las áreas corticales diana¹⁴.

Los resultados de estos estudios varían ampliamente dependiendo del momento de inicio de la privación monocular. Es altamente conocido que en los grandes mamíferos tales como el humano, el mono y el gato la plasticidad cerebral no finaliza bruscamente sino que se pierde gradualmente. Recientes estudios con ratones han demostrado este hecho, el cual no solo no finaliza en la infancia sino que se extiende incluso hasta las primeras etapas de la edad adulta⁷.

El impacto en la agudeza visual es especialmente importante si queremos entender las bases biológicas para la recuperación de la función visual.

El periodo crítico natural es una secuencia de eventos moleculares que alcanzan un equilibrio excitatorio-inhibitorio. Una de las estrategias que se está investigando es reiniciar dicho equilibrio, de manera que se reinstaura una nueva etapa de plasticidad cerebral que permitiría la corrección de la ambliopía. Identificar y eliminar los “frenos” que detienen el periodo crítico es otra de las vías que están siendo estudiadas, lo que alargaría la etapa de plasticidad cerebral hasta la edad adulta. Estos experimentos están siendo corroborados por estudios que demuestran que los **cambios neurológicos** que marcan el **paso de la etapa infantil a la adulta** son, por su naturaleza, **reversibles**⁷.

Todas estas estrategias son bastante prometedoras para la recuperación funcional de la ambliopía en humanos adultos. Y también ayudaría a entender patologías con etiología similar tales como el autismo o la esquizofrenia.

La importancia de entender las bases sinápticas y moleculares de la dominancia ocular no deben ser menospreciadas. Primero, los procesos que definen este hecho parecen ser los mismos que los que moldean los circuitos corticales en respuesta a las experiencias sensoriales y esto, a su vez, determina las capacidades y limitaciones del sistema visual en adultos. Segundo, la dominancia ocular es un ejemplo de la plasticidad del sistema cognitivo, lo cual está directamente relacionado con la memoria en el cerebro.

Entender los mecanismos que suceden durante este proceso nos ayudará a comprender mejor las bases del aprendizaje y la memoria. Por último, un detallado entendimiento de cómo las conexiones sinápticas se van debilitando por la privación sensorial, nos puede sugerir posibles estrategias para, incluso, revertir la ambliopía.

A través de los experimentos con ratones, en 2004, Frenkel y Bear¹⁴ propusieron un modelo que explicaba la dominancia ocular durante los periodos de privación ocular:

- i. Las respuestas del ojo ocluido se ven reducidas a través de la depresión de largo plazo homosináptica.
- ii. Las respuestas del ojo que se mantuvo abierto se ven aumentadas a través de la potenciación de largo plazo homosináptica.
- iii. El umbral de plasticidad que determina el límite entre una actividad potenciadora o depresora, se ve reducido ante la reducida respuesta cortical que sigue a la privación ocular.

Este último punto se hace evidente durante la exposición a muy bajas condiciones de iluminación en roedores, en la cual el umbral de estímulo necesario para provocar cambios en las sinapsis neuronales se ve reducido, dando pie a que cualquier impulso, por reducido que sea, provoque dichas alteraciones sinápticas.

Cuando se realiza el estudio de las áreas visuales se puede ver que aquellas neuronas que han intervenido en el ojo ocluido tienen muchas menos ramificaciones dendríticas, sin embargo aún se desconoce si este hecho está relacionado con la potenciación del ojo abierto o con la privación del ocluido.

A pesar de todos estos avances la plasticidad de los roedores no es del todo restrictiva. Por ejemplo, recientes trabajos han demostrado que bajo ciertas condiciones, los ratones, pueden sufrir una **rápida y fuerte recuperación de la plasticidad**, incluso en su etapa adulta, a través de la utilización sustancias tales como las condroitina ABC, o la administración oral de la fluoexetina⁷ (un antidepresivo que inhibe la recaptación selectiva de serotonina). Incluso, tal y como se mencionaba antes, a través de la exposición a la oscuridad y del enriquecimiento del entorno.

4. Conclusión

Los avances en las técnicas empleadas en estos experimentos, sumado al desarrollo de las herramientas genéticas en roedores han llevado a la identificación de muchos caminos moleculares envueltos en el proceso de plasticidad cerebral. Estos modelos dan pie a terapias potencialmente efectivas para el tratamiento de la ambliopía en humanos.

5. Propuesta Experimental

Como complementación a este TFG decidí plantear un experimento, el cual por motivos de desarrollo no ha sido llevado a la práctica, pero cuyos resultados pueden ser interesantes para el estudio de la relación visuo-háptica en el cerebro de los roedores.

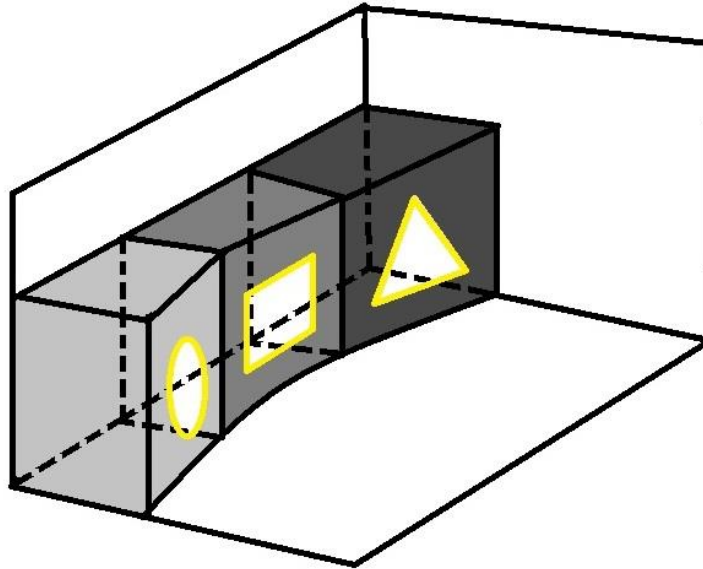
5.1. Objetivos

Un experimento a pequeña escala en el que se intente evaluar la capacidad de relación visuo-háptica innata en roedores, al igual que se ha intentado en humanos en el Proyecto Prakash.

5.2. Material y Métodos

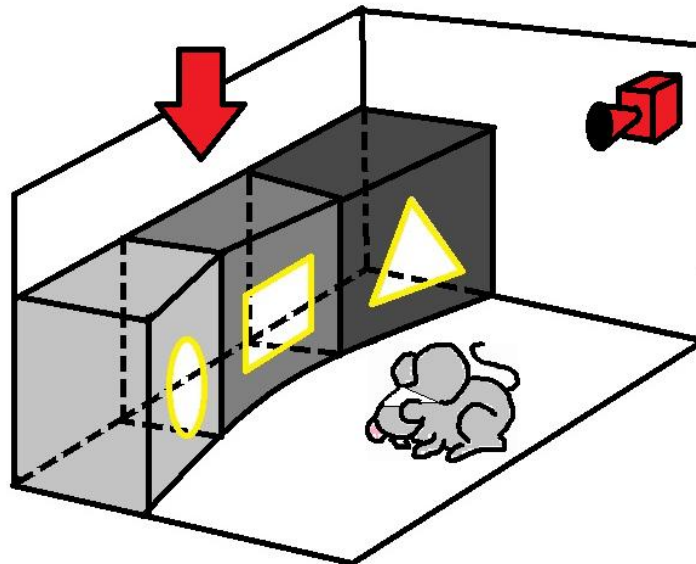
El planteamiento es el siguiente: Las ratas serían privadas de la visión en ambos ojos desde el momento de su nacimiento, impidiendo, por tanto ningún tipo de desarrollo visual, se las mantendría en este estado hasta el momento del inicio de la prueba final.

Aprovechando las capacidades naturales de los roedores para colarse por huecos mucho más reducidos que su propio cuerpo se puede construir un modelo de laberinto con varias "puertas", las cuales tengan, cada una de ellas una forma concreta, detectable con su sistema mecanoreceptor (véase: forma triangular, cuadrada, esférica...). Dichas puertas serían intercambiables de posición entre sí, de manera que no hubiera forma de identificarlas por su situación espacial.



Esquema 1: Dibujo simplificado del sistema de puertas

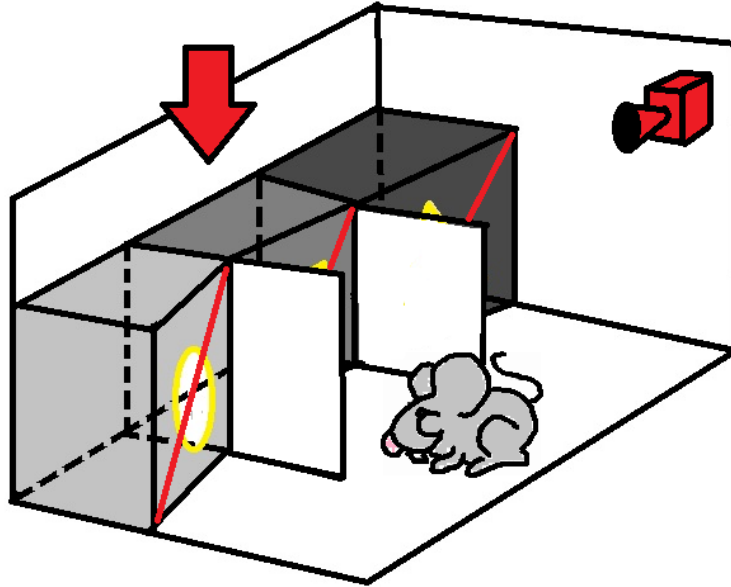
Cada vez que la rata de laboratorio atraviese una puerta con una forma concreta será recompensada con comida. De esta manera, y depositando la comida siempre que atraviese la misma puerta, se condiciona al roedor a que relacione una forma determinada con una recompensa, sintiendo así predilección por el mismo diseño. El sistema de recompensa estaría automatizado de manera electrónica.



Esquema 2: Un sistema automatizado controla cuándo el animal de laboratorio atraviesa las puertas y recibe la recompensa. El roedor está privado de la visión en ambos ojos.

Una vez se haya condicionado al animal se le devuelve la visión y se observa su comportamiento, sin llegar a permitirle la entrada a las puertas para que no pueda utilizar en este caso su sistema sensorial táctil, y observar si existe alguna preferencia concreta, contando los intentos realizados para traspasar cada agujero. Los bordes de cada uno de ellos se verían iluminados con una fuerte luz amarilla, mientras que el resto del "laberinto" permanecería

en penumbra, de manera que pudiera identificar fácilmente cada paso, sin que el entorno entorpeciera la prueba.



Esquema 3: Se le devuelve la visión al roedor y se observa su comportamiento, y si siente preferencia por la puerta por la que ha sido previamente condicionado sin llegarle a permitir la entrada.

5.3. Resultados y discusión

De esta manera podemos comprobar que nos indique si la rata de laboratorio escoge de manera visual cada puerta según su forma o si por el contrario lo hace de forma aleatoria.

Varios problemas se presentan durante el planteamiento de este experimento, uno de los principales es que entre los sentidos de los roedores no destaca el de la visión, siendo éste el menos desarrollado de todos, por lo que no es seguro que los animales estudiados se guíen por su vista. La elección del amarillo está basada en que es el color utilizado en otras investigaciones, ya que, técnicamente los roedores ven en escala de grises pero se ve que sienten cierta predilección por este color.

5.4. Conclusión

El planteamiento de este experimento es muy básico, sin embargo espero que, de llevarse a la práctica, se pudieran extraer resultados interesantes.

6. Bibliografía

1. "The New York Times." *Project Prakash*. Accessed February 4, 2015. <http://prakashcenter.org/projectprakash/the-new-york-times/>.
2. Bakalar, Nicholas. "In Study of Eye Surgery, an Answer to Molyneux's Problem." *The New York Times*, April 25, 2011. <http://www.nytimes.com/2011/04/26/health/research/26blind.html>.
3. Purves et al. Modification of Brain Circuits as a Result of Experience En: Purves, Dale, George J. Augustine, David Fitzpatrick, William C. Hall, Anthony-Samuel La Mantia, James O. McNamara, and S. Mark Williams. *Neuroscience*. Third Edition. Massachusetts: Sinauer Associates INC., 2004.
4. Imprinting in ducks & geese - Konrad Lorenz 1935. Accessed March 9, 2015. http://www.integratedsociopsychology.net/Attachment_Theories/imprintinginducks&geese-KonradLorenz1935.html
5. Harlow, H F, R O Dodsworth, and M K Harlow. "Total Social Isolation in Monkeys." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 54, no. 1 (July 1965): 90–97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC285801/pdf/pnas00159-0105.pdf>
6. Held R, Ostrovsky Y, de Gelder B, deGelder B, Gandhi T, Ganesh S, et al. The newly sighted fail to match seen with felt. *Nat Neurosci*. 2011 May;15(5):551–3.
7. Morishita, Hirofumi, and Takao K Hensch. "Critical Period Revisited: Impact on Vision." *Current Opinion in Neurobiology, Development*, 18, no. 1 (February 2008): 101–7. doi:10.1016/j.conb.2008.05.009. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959438808000378>
8. Sinha P, Chatterjee G, Gandhi T, Kalia A. Restoring visión through "Project Prakash": the opportunities for merging science and service. *Plos Biol*. 2013 Dec;11(12):e1001741.
9. Ganesh, Suma, Priyanka Arora, Sumita Sethi, Tapan K. Gandhi, Amy Kalia, Garga Chatterjee, and Pawan Sinha. "Results of Late Surgical Intervention in Children with Early-Onset Bilateral Cataracts." *The*

British Journal of Ophthalmology 98, no. 10 (October 2014): 1424–28.
doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304475.

10. Project Prakash. The humanitarian Mission. Accessed April 10.
http://web.mit.edu/bcs/sinha/prakash_humanit.html
11. Project Prakash. Impact. Accessed April 10.
<http://www.projectprakash.org>
12. Project Prakash. The Scientific Opportunity. Accessed April 10.
http://web.mit.edu/bcs/sinha/prakash_science.html
13. Birch, Eileen E., Simone L. Li, Reed M. Jost, Sarah E. Morale, Angie De La Cruz, David Stager Jr, Lori Dao, and David R. Stager Sr. "Binocular iPad Treatment for Amblyopia in Preschool Children." *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 19, no. 1 (February 2015): 6–11.
doi:10.1016/j.jaapos.2014.09.009
14. Smith, Gordon B., Arnold J. Heynen, and Mark F. Bear. "Bidirectional Synaptic Mechanisms of Ocular Dominance Plasticity in Visual Cortex." *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 364, no. 1515 (February 12, 2009): 357–67.
doi:10.1098/rstb.2008.0198.
15. Purves et al. Modification of Brain Circuits as a Result of Experience En: Purves, Dale, George J. Augustine, David Fitzpatrick, William C. Hall, Anthony-Samuel La Mantia, James O. McNamara, and S. Mark Williams. *Neuroscience Pg 565*. Third Edition. Massachusetts: Sinauer Associates INC., 2004.
16. Purves et al. Modification of Brain Circuits as a Result of Experience En: Purves, Dale, George J. Augustine, David Fitzpatrick, William C. Hall, Anthony-Samuel La Mantia, James O. McNamara, and S. Mark Williams. *Neuroscience PG. 563*. Third Edition. Massachusetts: Sinauer Associates INC., 2004.
17. Purves et al. Modification of Brain Circuits as a Result of Experience En: Purves, Dale, George J. Augustine, David Fitzpatrick, William C. Hall, Anthony-Samuel La Mantia, James O. McNamara, and S. Mark Williams. *Neuroscience Pg 571*. Third Edition. Massachusetts: Sinauer Associates INC., 2004.