



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Óptica y Optometría
MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO

Fototoxicidad retiniana

Presentado por Inmaculada Sande Pérez

Tutelado por Ana del Río San Cristóbal

Tipo de TFG: Revisión

En Valladolid a, 29 de mayo de 2015

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
1.1 Espectro electromagnético	4
1.2 Retina	6
2. MATERIAL Y MÉTODOS	8
3. RESULTADOS	8
3.1 Tipos de fototoxicidad	10
4. DISCUSIÓN	13
5. CONCLUSIÓN	15
BIBLIOGRAFÍA	16

1. INTRODUCCIÓN

Aparte de la piel, el órgano más susceptible a daño inducido por la luz es el ojo. El ojo humano está expuesto diariamente a las radiaciones electromagnéticas, siendo la principal fuente de radiación la luz solar. La luz está compuesta de partículas indivisibles denominadas fotones. La materia, los átomos y las moléculas, interaccionan con ella absorbiendo o emitiendo fotones. Cuando un fotón de energía radiante es absorbido, su energía es transferida a la molécula que lo absorbe. La manera de actuar depende de su longitud de onda (λ) y la magnitud del daño causado por radiación es determinada por la λ , la duración, la intensidad y el tamaño de la zona expuesta que, cuanto menor sea, más concentrada estará la energía de la radiación, y mayor será el daño celular¹. Por lo tanto, al disminuir la λ la energía aumenta. La exposición también está determinada por factores geométricos relacionados con la anatomía orbital y por mecanismos naturales de protección, incluyendo constricción palpebral, variación del tamaño pupilar y por la absorción de los cromóforos endógenos. El resultado es que las radiaciones de onda corta tienen el máximo potencial para dañar al organismo y debido a que el efecto se acumula durante nuestra vida y como la esperanza de vida aumenta, también aumentan las probabilidades de que exista una lesión orgánica².

El espectro de luz, al atravesar el interior ocular y antes de provocar sensación visual, se altera por varias causas: reflexión, absorción y dispersión de la luz. Estos fenómenos modifican la proporción y composición espectral que genera los cambios programados genéticamente en los fotorreceptores retinianos. Cada tejido o medio sólo será capaz de absorber y transmitir radiación en un determinado rango de λ ¹, según los cromóforos presentes en el tejido; pudiendo ocasionar esa radiación absorbida daño en los tejidos oculares. En base a ello, el conjunto de tejidos y medios oculares puede absorber desde el ultravioleta, hasta el infrarrojo, pasando por el espectro de luz visible que es absorbido por los fotorreceptores y el epitelio pigmentario retiniano (EPR) fundamentalmente.

Se han definido varias sub-bandas dentro de la región de radiación óptica. Estas subdivisiones son útiles para las evaluaciones de seguridad y riesgo, porque separan las λ en bandas aproximadas de energía fotónica similar, penetración de tejidos, y clases generales de efectos biológicos. Dentro de la banda espectro visible, se puede hacer referencia a la λ_c corta (azul), λ_m media (verde), y λ_l larga (rojo) de radiación, pero esta división general tiene más utilidad para el análisis de la función visual debido a la correspondencia con las sensibilidades máximas de los tres tipos de fotorreceptores conos, que para las consideraciones de seguridad.

Cada día la retina humana absorbe aproximadamente entre 10^{12} a 10^{15} fotones y esto puede aumentar considerablemente por la exposición laboral, imágenes médicas retinianas o de actividades al aire libre^{4,5}. Esta lluvia de fotones puede causar daños irreparables en la retina, ya que, la exposición a la luz durante un período prolongado de tiempo puede resultar en cambios químicos en las células retinianas con un resultado final de muerte celular, que se conoce como daño fotoquímico^{4,6,7}. También puede acelerar la evolución de las degeneraciones hereditarias de los fotorreceptores retinianos tanto en

humanos como en animales⁸⁻¹⁰. Esta lesión fótica se produce a nivel o por debajo de la exposición máxima permisible (MPE) de luces especificadas por las normas de seguridad publicadas actualmente¹¹.

Además de la luz solar, estamos constantemente expuestos a varios tipos de luz ambientales. Los diodos emisores de luz (LED) se están convirtiendo en una importante fuente de luz artificial al reemplazar a las luminarias convencionales. Estos LED emiten una gran cantidad de luz azul, que es la parte del espectro visible con mayor energía, y por ello se considera más fototóxica a la retina, debido a su absorción y a la capacidad para excitar los pigmentos allí presentes¹²⁻¹⁴.

No todas las células retinianas son típicamente susceptibles al daño de la luz. Las células internas como las ganglionares (CG), Müller (CM), amacrinas (CA) y bipolares (CB), que en su mayoría son transparentes, no son conocidas por estar directamente implicadas en la fototoxicidad. Por otro lado, los bastones y conos, que requieren de fotorpigmentos para absorber los fotones como el primer paso de la visión, son mucho más propensos a las lesiones por cantidades excesivas de luz visible. Del mismo modo, las células del EPR contienen fotorpigmentos también susceptibles a los daños fotoquímicos. De todas formas, la vulnerabilidad al daño fotoquímico depende de otros muchos factores: la edad, la dieta y patología. Al igual que en otras degeneraciones retinianas, estos factores pueden combinarse para predisponer o proteger los fotorreceptores de daño y muerte celular subsecuentemente⁴.

1.1 ESPECTRO ELECTROMAGNETICO

El espectro electromagnético abarca gran variedad de radiaciones que se propagan tanto en el espacio libre como en la materia, pero solo una pequeña parte de las mismas interviene a nivel ocular. Estas radiaciones electromagnéticas provienen del sol o de fuentes artificiales y pueden ser irradiadas directamente o por reflexión. Se clasifican en función de la frecuencia de su onda como ionizantes las de mayor energía y no ionizantes las de menor energía.

Dentro de las radiaciones no ionizantes está la radiación óptica que comprende a los rayos infrarrojos (IR), visibles y ultravioleta (UV). Esta parte del espectro es la que puede afectar a la estructura ocular porque es el único rango de longitudes de onda que absorbe y transmite el ojo. El espectro de absorción de cada tejido ocular debe tenerse en cuenta para entender su sensibilidad diferencial con respecto a la λ . Por tanto, una λ que no sea absorbida por el medio será inocua para este, salvo si produce un calentamiento que desemboque en una deshidratación tisular que sería considerada como un daño indirecto^{7,15}. Esto no es dar a entender que fuera de la radiación electromagnética del espectro de radiación óptica no se puede afectar o dañar el ojo, pero los mecanismos de daño inducido por la radiación no-óptica son similares tanto para el tejido ocular como no ocular.

Las fuentes de luz artificial son esenciales en la vida cotidiana de la mayoría de los seres humanos; y llegan a representar casi el 19% de la producción de electricidad en todo el mundo. La Directiva Europea (2005/32/CE) recomienda mejorar los rendimientos energéticos de productos

de uso doméstico con el fin de proteger al medio ambiente. Los LED están ocupando un lugar cada vez mayor en el mundo de la iluminación artificial porque producen luz con un bajo consumo de energía. Teniendo en cuenta su espectro específico y las características energéticas de los LED blancos han surgido algunas dudas con respecto a la seguridad para la salud ocular, lo que ha llevado a la Agencia francesa de Salud y Seguridad para el Medio Ambiente Ocupacional y Alimentación (ANSES), a evaluar los riesgos de LED blancos comercializados de acuerdo con la normativa vigente. La ANSES determinó que algunas de estas luces están englobadas dentro del grupo de riesgo 1 y 2 debido a que tienen más componente de λ azul que otras fuentes¹⁶.

En la actualidad se genera luz blanca a partir de un LED de tres formas diferentes. Una de ellas es la combinación de un diodo que emite a una λ corta con un fósforo que emite a una λ más grande que es el método que se usa para la luz doméstica. Otra forma sería la utilización de un diodo emisor cercano al UV junto con uno o varios de fósforo, y la tercera es usando al menos tres diodos que emiten a diferentes λ visibles, que luego se combinan entre sí mismos para producir luz blanca¹⁶.

Cualquier fuente de radiación emite radiación electromagnética que tiene una energía característica asociada con cada fotón, y los aumentos de energía de fotones con una frecuencia creciente. La cantidad de energía de una radiación electromagnética es proporcional a su frecuencia y esta a su vez es inversamente proporcional a la λ ; por lo que las radiaciones emitidas a frecuencias altas poseen una mayor cantidad de energía que las emitidas a frecuencias bajas. Las λ más cortas son las más activas biológicamente.

La radiación de mayor energía es la ultravioleta (UV) que se correlaciona con la de menor λ . La división del espectro UV se definió en 1932 como UV-C (100-280 nm), UV-B (280-315 nm) y UV-A (315-380 nm). A día de hoy, los fotobiólogos y dermatólogos lo clasifican en bandas de UV-C (200-290 nm), UV-B (290-320 nm) y al UV-A (320-400nm)¹⁷. Este espectro a nivel ocular es captado por la lágrima, conjuntiva, cornea, humor acuoso y cristalino. En general, la cornea absorbe hasta los 300 nm y el cristalino absorbe hasta los 400 nm por lo que estas estructuras actúan como filtros para la retina, impidiendo que menos de un 1% de esta radiación la alcance^{18,19}. De cualquier forma la transmitancia ocular es selectiva, mientras que las propiedades de absorción de la cornea permanecen constantes a lo largo de la vida, el pico de absorción del cristalino varía con la edad por la acción de sus cromóforos; un niño pequeño transmite luz a 300 nm y para un adulto comienza en 400 nm^{16,20}. Además, la fuente principal de radiación ultravioleta para el ojo humano es el sol. Como la luz solar pasa a través de la atmósfera, todos los rayos UV-C y aproximadamente el 90% de la radiación UV-B son absorbidos por la capa de ozono, vapor de agua, oxígeno y dióxido de carbono. En la actualidad esta exposición está aumentando debido a los cambios climáticos y al aumento de las actividades al aire libre derivado del aumento de la esperanza de vida y del estilo de vida²¹.

Luz visible comprende un rango de acción desde 400 a 700 nm y llega a la retina⁴. Es absorbida por los fotorreceptores y el EPR fundamentalmente, puede provocar daño retiniano con la consecuente pérdida de visión. La retina y la coroides absorben aproximadamente el 75% de la luz incidente, siendo la

absorción máxima ~575 nm. Luego la curva de absorción cae rápidamente hacia los 1000 nm. Para esta λ la mitad de la energía incidente alcanza la retina, aunque los fotorreceptores no sean sensibles a estas radiaciones.

El IR comprende una banda desde 700 nm a 1 mm pero tan solo alcanza la retina el IR-A (700-1400 nm) mientras que el IR-B es absorbido por la córnea y el cristalino que comprende un rango de acción desde 980 a 1430 nm; el vítreo absorbe luz por encima de 1400 nm. Las bandas de IR más allá de 1400 nm (IRB e IRC) se absorben cada vez más por las moléculas de agua, y no penetran más allá de la córnea superficial. Por lo tanto, los tejidos de la superficie del ojo pueden ser dañados por la exposición a longitudes de onda UV e IR largo, y la retina y coroides pueden ser dañadas por excesivas radiaciones de luz visible¹³.

1.2 RETINA

El ojo se compone de tres capas concéntricas. La capa externa anteriormente formada por la córnea y posteriormente por la esclerótica. La capa media es la úvea, y la componen coroides, cuerpo ciliar e iris. Por último, la capa interna que es la capa fotosensible, la retina. La cantidad de luz que alcanza la retina se controla mediante el iris, cuya apertura es la pupila.

Desde la época de Ramón y Cajal, la retina se ha estudiado constantemente. Se desarrolla a partir del diencéfalo y su origen embriológico es el neuroectodermo. Su estructura es laminar y contiene seis clases principales de neuronas unidas por un patrón de conexiones con una organización en capas. Desde la zona más posterior del ojo hacia el humor vítreo hallamos los fotorreceptores, CB, células horizontales, células interplexiformes, CA y CG, cuyos axones forman los nervios ópticos. Además de estas neuronas, también se encuentra la CM, glial y alargada, que se extiende desde la capa de las ganglionares hasta los fotorreceptores²².

En las CG se encuentra la tercera célula fotosensible de la retina; una pequeña población de células intrínsecamente melanopsínicas (ipRGCs) que tienen un pigmento sensible a la luz, la melanopsina²³. A día de hoy se cree que no tiene función visual sino que participan en la sincronización del ritmo circadiano con los ciclos luz/oscuridad²⁴, la regulación del diámetro de la pupila dependiente de la luz²⁵⁻²⁸, la supresión de melatonina debida a estimulación lumínica²⁹, la supresión de la actividad motora³⁰, y la regulación de las fases de sueño/vigilia³¹.

La capa de los fotorreceptores está formada por los conos y bastones que son los encargados de transformar la energía lumínica en energía eléctrica; funcionan como detectores analógicos. Se encuentran en la porción más escleral de la retina y es por ello que los rayos de luz incidentes deben atravesar todas las capas para poder estimularlos. Estructuralmente están formados por un segmento externo, segmento interno y el cuerpo celular principal que será el axón. El segmento interno contiene, además del núcleo celular, la maquinaria para su biosíntesis y está conectado con el externo mediante un cilio. Por otro lado, en el segmento externo se encuentran las moléculas fotosensibles llamadas cromóforos situados en los discos laminares que son invaginaciones de su membrana plasmática. Estos discos están en

constante renovación y son fagocitados por las células del EPR. La regeneración sigue un patrón circadiano con un pico de reciclaje para los conos a la mañana y los bastones a la noche. Los bastones tienen un pigmento visual llamado rodopsina cuya sensibilidad máxima para los estímulos lumínicos es de ~ 498 nm y los conos tienen tres clases de pigmentos espectrales: el *rojo* o L que tiene máxima sensibilidad a los ~558 nm, el *cono verde* o M a ~531 nm y el *azul* o S a ~420 nm. Sin embargo, la porción retinal de todos los pigmentos visuales es exactamente igual en todos los fotorreceptores pero los bastones son más sensibles a la luz y se saturan más rápidamente al poseer mayor número de discos y de fotopigmento. Estas células al igual que las del sistema nervioso central (SNC) son post-mitóticas, pero más frágiles, más vulnerables a pequeñas mutaciones de sus proteínas y más sensibles al daño causado por el medio ambiente^{22,32}.

La retina, se encuentra apoyada sobre el EPR. La misión de este epitelio es absorber la luz incidente que no ha sido captada por la retina, a fin de evitar que la luz se refleje con la consiguiente distorsión de la imagen, y además sirve de soporte metabólico a los receptores retinianos. El EPR es una capa de células que contiene melanina y lipofuscina. Estos gránulos de pigmento son cromóforos excitables, además de un conglomerado de los materiales que se acumulan con la edad en el citoplasma de las células del EPR como subproductos del ciclo visual y la fagocitosis. Estos gránulos son autofluorescentes, una propiedad que ha hecho posible la obtención de las imágenes oculares³³.

En la zona central se encuentra la región de máxima visión llamada fovea, y está compuesta únicamente por conos, no existen los bastones; pero a medida que nos alejamos del centro los conos pierden densidad y el número de bastones aumenta. La fovea consta de un pigmento amarillo que no es fotosensible, sino que actúa como un filtro para la luz azul cuyo pico de absorción máxima es ~460 nm, no obstante varía según el sujeto. Otra diferencia de esta zona es que las células del EPR son más altas y finas y contienen más y mayores melanosomas^{22,32}.

La absorción de un fotón de luz por la rodopsina o por una de las opsinas cono (eritrolabe, clorolabe, cianolabe) da comienzo a una cascada de eventos conocida como ciclo visual, donde la molécula de 11-*cis*-retinal mediante isomerización se convierte en *all-trans*-retinal para regenerar fotopigmento. Los pasos de este proceso, llevado a cabo dentro de los fotorreceptores y EPR, generan los retinoides que pueden actuar como fotosensibilizadores. En los conos, el 11-*cis*-retinal puede reformarse por medio de la citada vía, o puede ser regenerado mediante un mecanismo diferente que involucra a las células de Müller; además, se desencadenan unos cambios de potencial de membrana más veces por unidad de tiempo que los bastones^{34,35}. La intensidad de la señal está relacionada con la intensidad de iluminación; a una intensidad luminosa menor de 0,001 cd/m² (escotópica), sólo se excitan los bastones y para intensidades mayores de 0,3 cd/m² (fotópica) sólo se excitan los conos; en condiciones mesópicas se excitarían los dos. Sin embargo, la valoración de estas diferentes intensidades del estímulo sólo es posible con la adaptación del ojo a cada una de ellas³⁶. La λ no influye en la respuesta eléctrica del cono porque estos individualmente no informan que λ los excita, lo único que transmiten es una señal eléctrica para el SNC, pero si

tienen sensibilidad preferente hacia una λ u otra obteniendo una probabilidad mayor o menor de absorber un fotón dependiente de su λ aunque la respuesta eléctrica es siempre la misma. Los genes que codifican los tres tipos de opsina son muy similares al de la rodopsina y entre sí. Todos estos genes, incluido el de la rodopsina proceden, probablemente, de un gen ancestral común y se cree que el primero en aparecer fue el pigmento azul de los conos debido a las diferencias en la secuencia de aminoácidos entre los pigmentos de los bastones y los conos²².

El proceso visual comienza en la retina, pero en absoluto acaba en ella. Los procesos neuronales que nos permiten entender el mundo exterior son desencadenados por la luz que reflejan los objetos. La energía luminosa se transforma en energía electroquímica mediante la transducción sensorial. La información viajará a lo largo del sistema nervioso, pasando por al menos seis núcleos o centros de relevo; los dos primeros situados en retina. La penetración de la luz en el tejido es un factor importante en el tipo de efectos biológicos que se producen. El término óptica de tejido se refiere a las propiedades de λ dependiente de absorción y dispersión del tejido que rigen propagación de la luz. Estos son críticamente importantes en la determinación del volumen de tejido afectado por una exposición a la luz dada. El volumen de tejido que absorbe se ve afectado por la luz incidente y se llama la zona óptica¹³.

2. MATERIAL Y METODOS

Se han utilizado como fuentes bibliográficas artículos científicos, libros, tesis doctorales y apuntes del Máster en Neurociencia y biología del comportamiento.

Para los artículos científicos se ha realizado la búsqueda exhaustiva en la base de datos PubMed. Para ello se han utilizado los términos de búsqueda: [light damage of the retina o phototoxicity to the retina o blue light o LED and retina].

Esta búsqueda se completó con la verificación de referencias y las referencias de las referencias citadas en los artículos de investigación y en los artículos de revisión. Además, se utilizaron libros citados en estos artículos y apuntes del Máster en Neurociencia y Biología del Comportamiento.

3. RESULTADOS

La fototoxicidad de la luz electromagnética es una hipótesis que se está estudiando desde hace décadas y desde diferentes ópticas^{10,37}. Se basa en vincular directamente la toxicidad del espectro visible y radiación próxima con lesiones en tejido retiniano. Es decir, se intenta relacionar una exposición crónica que causa reacciones químicas fototóxicas en los tejidos afectados con una lesión degenerativa^{1,13,38-42}.

La dualidad esencial de la luz ha sido reconocida desde la antigüedad, por un lado es necesaria para la visión y por otro tiene un potencial de daño al propio ojo como consecuencia de su estructura especializada diseñada para

centrar los rayos de luz y así formar imágenes en la retina neural. Este efecto aumenta la densidad de potencia de la luz en la retina. Es por ello que la exposición a la luz visible posee una radiación insuficiente para producir daños en la piel, sin embargo puede causar lesiones cuando se enfoca en la retina. Para un haz colimado de luz visible incidente sobre la córnea, y enfocada en un punto mínimo de la retina, el aumento de la densidad de energía, en términos de J/cm^2 , puede ser tan alto como 10^5 .

Aun cuando la retinopatía solar puede haber sido la primera forma de lesión ocular asociada con la exposición excesiva luz, hoy se entiende que la luz puede dañar la retina a través de tres mecanismos que implican efectos térmicos, mecánicos o fotoquímicos. El mecanismo en particular activado depende de la λ y duración de la exposición a la luz; las transiciones entre los distintos mecanismos de daño de la luz pueden superponerse y el efecto de la energía de la luz absorbida depende en gran medida de la tasa de deposición de energía, que se correlaciona con la duración de la exposición¹³. En base a ello, se produce un daño térmico cuando se alcanza una temperatura por encima de la basal de $10\pm^{\circ}C$ y el daño mecánico ocurre si la energía de la luz se deposita más rápido que la relajación mecánica requerida para aliviar la tensión producida en el tejido por la expansión termoelástica.

Por otro lado, el daño fotoquímico sucede cuando la tasa de deposición de energía es demasiado baja para producir un aumento de la temperatura apreciable en el tejido, entonces cualquier daño tisular resultante se debe necesariamente a reacciones químicas (oxidativo), que son reacciones inducidas por la absorción de la energía de los fotones¹³. La luz incidente interacciona con un cromóforo endógeno en el tejido ocular, provocando un cambio químico que no está relacionado con un incremento térmico en el tejido irradiado. Este tipo de daño está asociado con exposiciones de larga duración a λ de 550 nm o más cortas y a una irradiancia del tejido entre baja y moderada. Es generalmente un proceso lineal; porque las reacciones fotoquímicas son por lo general de primer orden y su extensión depende de la cantidad de luz absorbida en un cromóforo.

El ozono atmosférico es una barrera protectora crucial para las radiaciones de λ cortas. Este, sin alterar, impide el paso de las radiaciones de λ igual o menor a 288 nm y atenúa la proporción de radiación de UV-B que llegan a la tierra. El UV no forma parte del espectro visible electromagnético y la cantidad que alcanza la retina es inferior al 1%. A pesar de todo, existe una enorme correlación entre la exposición al UV y el carcinoma de células basales y escamosas, fotoqueratitis, queratopatía climática en gota, pterigium, y cataratas corticales; sin embargo el desarrollo de pinguécula, catarata subcapsular posterior y nuclear, neoplasia escamosa superficial ocular y melanoma ocular sigue siendo limitado. Con respecto a la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE), no hay pruebas suficientes que nos muestren tal relación²¹ y a día de hoy esta relación esta casi totalmente descartada. Algunos efectos de esta energía son muy saludables, como es su contribución en la formación de la vitamina D. De todas formas, una exposición excesiva y/o inadecuada a la radiación óptica puede ocasionar efectos adversos para la salud ocular.

3.1. TIPOS DE FOTOTOXICIDAD

Los diferentes métodos de fotoexposición se han desarrollado en función de la calidad de la luz, su intensidad y la duración de la fotoexposición. Aun en debate, se han establecido dos clases distintas de daño fotoquímico: clase I o Noell (implica los fotorreceptores del fotorreceptor) y clase II, Ham o “daño azul” (cambios químicos en la lipofuscina). Estos mecanismos diferentes conducen a daños que puede manifestarse en formas similares, pero con diferentes características espectrales. Sin embargo, análisis recientes del conjunto de datos no dibujan distinciones claras entre el tipo de mecanismos de daño de la retina de Noell y Ham; sugieren que no son distintos y que son aún más posibles^{4, 43}.

Actualmente entendemos la fototoxicidad como un proceso multifactorial que implica factores genéticos y ambientales⁴². Las cantidades excesivas de luz visible concluyen en degradación de fotorreceptores y EPR, es por ello que comprender los mecanismos del daño fotoquímico nos puede conducir a vislumbrar la progresión de algunas enfermedades retinianas⁴⁴.

Exposiciones prolongadas a fuentes de luz del espectro visible, tanto artificiales como naturales, inducen daño en la retina. Los fotorreceptores de la retina y el EPR se pueden dañar tanto por una exposición a luz de λ_c como a una luz excesiva. Ambos tipos de células contienen pigmentos que absorben la luz. El daño fotoquímico puede implicar la formación de radicales libres y por lo tanto estrés oxidativo después de la activación excesiva del fotorreceptor, o por el efecto de la λ_c , o estar vinculado con los cambios químicos en lipofuscina. Este daño retiniano inducido por la luz también se ha utilizado como un modelo para animales y humanos en degeneraciones de fotorreceptores⁴⁵.

Los primeros estudios de laboratorio revelaron que se pueden lesionar los fotorreceptores retinianos de roedores si estos eran expuestos a fuentes intensas o continuas de luz fluorescente o incandescente^{38,46-48}. Paradójicamente, los fotorreceptores de la retina, únicamente están adaptados para funcionar en un amplio rango de condiciones ambientales, pero a día de hoy se sabe que la exposición prolongada a la luz intensa no sólo causa daños en los fotorreceptores sino que también induce la generación de especies reactivas de oxígeno⁴⁹.

El daño de Noell se observó por primera vez en respuesta a exposiciones constantes de más de 8 horas luz verde (490-580 nm). Aunque se ha estudiado principalmente en ratas, también se ha ensayado en otras especies como ratones, macacos, hámsters, peces y pollos entre otras. Sin embargo, ninguno de los estudios en especies distintas de ratas mide un espectro de acción, por lo que la evidencia de daños Noell es circunstancial. El umbral de daño se produce inicialmente en los fotorreceptores tras 1,5 a 48 horas de exposición, pero si las exposiciones son entre 8 y 50 días también se ve afectado el EPR. Sin embargo, en hámsters, las células del EPR son las que presentan los primeros signos de daños, y los fotorreceptores sólo cambios mínimos. Debido a los mecanismos de reparación que pueden entrar en juego con las exposiciones de varios días, no puede haber una ruptura de la reciprocidad entre la potencia y la duración de la exposición que tradicionalmente se asocia con daño fotoquímico. En ratas, se sabe que tienen

una retina con dominancia de bastones, y el espectro de acción de este tipo de daño corresponde a la absorción de la rodopsina. Por lo tanto, las propias moléculas de pigmento son los objetivos probables para el cambio químico inicial que provoca el daño celular subsiguiente. Esto puede incluir retinoides, productos intermedios del ciclo visual. Noell también sugirió que la luz puede actuar principalmente en las moléculas de la coroides, con el daño secundario al EPR, pero esta idea no se ha desarrollado aún ya que no hay moléculas conocidas dentro de la coroides para servir como fotosensibilizadoras⁴.

El daño de Ham ha sido estudiado en monos, conejos, ratas y ardillas. Se ha postulado que ocurren los daños de Ham con la λ de exposiciones donde los pigmentos visuales casi son blanqueados totalmente al instante. No se espera que el sitio de la lesión sea ni en la rodopsina ni en las conopsinas lo que conduzca a este tipo de daño retiniano. En todas las especies, los fotorreceptores son el objetivo principal de daños retinianos causados por la luz violeta y UV. Con exposiciones a la luz visible de tipo Ham, la mayoría del daño se observa en el EPR con un daño menor del fotorreceptor, indicando que los cambios en las moléculas del EPR son los principales sospechosas para la iniciación de daños. Entre otras, estas moléculas podrían incluir melanina, lipofuscina o productos intermedios del ciclo visual⁴.

No es probable que la melanina juegue un papel primordial en los daños fotoquímicos porque ni los espectros de acción del daño de Noell ni el de Ham coinciden con los de absorción de melanina o la captación de oxígeno³. La melanina protege contra el oxígeno reactivo, en lugar de desempeñar un papel formativo. Además, se produce un daño fotoquímico incluso en roedores albinos que carecen de melanina en el EPR³⁸.

La lipofuscina es altamente susceptible a cambios fotoquímicos que pueden conducir a un daño irreparable celular y pueden ser el fotosensibilizador por daños de Ham⁴. Uno de los fluoróforos más estudiados de la lipofuscina es el A2E. Tiene picos de absorción a 338 nm y 447 nm⁵⁰. Estudios anteriores han demostrado que A2E es uno de los materiales fototóxicos en la retina^{51,52}. El otro fluoróforo de la lipofuscina es el all-trans-retinal, este dímero pretende desempeñar un papel en la fototoxicidad del EPR, puesto que se ha demostrado que es fotooxidativo en respuesta a la luz azul^{53,54}. Cuando el all-trans-retinal es irradiado con luz de 430 nm, es más eficiente que A2E en generar y reaccionan con el oxígeno.

Los cambios inesperados en las imágenes del EPR tras una exposición de larga duración a λ de 568 nm, son en primer lugar una reducción inmediata en la autofluorescencia (AF) de la lipofuscina que se recupera en varias horas y se observa con exposiciones 2 órdenes de magnitud por debajo de las normas de seguridad. A mayores irradiancias, observamos un segundo fenómeno caracterizado por una alteración en el mosaico de células del EPR, que se denomina interrupción del EPR⁵⁵.

Los bastones, por el contrario, son sensibles a la luz azul-verde. La rodopsina es, sin duda, el cromóforo responsable de los daños de los fotorreceptores en roedores nocturnos, pero esto podría no ser exacto en los primates⁵⁶. Parece probable que, en algunas especies, el foto-blanqueamiento de la rodopsina y / u otros pigmentos visuales sea la causa de la formación de productos fototóxicos que causan fototoxicidad retiniana. El cromóforo all-trans-

retinal es uno de los productos de foto-blanqueado de la rodopsina que se encuentra en abundancia en la retina y además se ha demostrado que es particularmente sensible a la luz azul de absorber para causar toxicidad celular⁵⁷. Además de rodopsina y all-trans-retinal, existen otros cromóforos retinianos que cuando se activan en exceso pueden conducir al daño celular visual. Estos incluyen los absorbentes de banda ancha de los complejos de melanina y lipofuscina que están presentes en las células del EPR⁵⁸ e incrementan en cantidad con la edad⁵⁹. Se sabe que la irradiación con luz blanca a la melanina o lipofuscina resulta en una producción de una variedad de tipos de especies de oxígeno reactivo⁵⁷ que causan la muerte de EPR.

Un estímulo luminoso provoca el inicio de la cascada de la fototransducción, pero la activación de la rodopsina con luz intensa genera señales que inician cambios patológicos en los bastones y secundariamente en los conos, sin saberse exactamente porque sigue ese orden⁴⁹. Se cree que la vulnerabilidad de los conos tras la degeneración de los bastones se debe a que los bastones secretan un factor de supervivencia esencial para los conos, o a que la pérdida de los bastones causa un daño oxidativo a los conos, o que los bastones en degeneración crean una toxina que llega a los conos e induce la degeneración de estos o el conjunto de varios de estos factores^{60,61}. Otra dualidad es si el lugar primario de la absorción de luz visible que daña la retina es en el EPR, o, si tanto los bastones como los conos absorben la luz y generan moléculas tóxicas que absorbe el EPR^{62,63}. De la misma forma, también está documentado que la severidad de la fototoxicidad depende del ritmo circadiano^{64,65}.

El área de la retina que muestra una degeneración de los fotorreceptores más temprana y severa como consecuencia de la fototoxicidad es arciforme, se piensa que se debe a que los fotorreceptores del hemisferio inferior tienen un segmento externo más pequeño que los de la mayor zona superior con lo cual expresan menor cantidad de rodopsina y está situada en la retina superotemporal que se corresponde con la zona de mayor densidad de CGR^{49,66}, habiéndose propuesto que el hecho de que la retina periférica no se vea afectada se debe a una menor irradiancia de esa zona^{49,61}. Otra de las sugerencias para daños "regionales" es una mejor circulación de la retina en la región inferior y también la síntesis de factor neuroprotector en respuesta al condicionamiento luz brillante^{49,61}.

La muerte de los fotorreceptores es el principio de una serie de eventos que tiene lugar por toda la retina y cuyo final es la muerte de neuronas de retina interna y una remodelación del circuito neuronal⁶¹. Se ha propuesto que esto sucede en tres fases diferentes comenzando con el estrés del EPR y degeneración de fotorreceptores, siguiendo con la muerte de los fotorreceptores, actividad de la microglía y alteraciones a nivel de las células bipolares y de Müller para terminar con la sinaptogénesis y neuritogénesis aberrantes^{49,61,67}. La degeneración de los fotorreceptores conduce a la compresión de los axones de las CGR provocando la muerte de estas^{61,68}.

La luz LED causa un estado de sufrimiento a la retina por el daño oxidativo y lesión retiniana. La disfunción y daño retiniano inducido por LED azul se observó como una infiltración residual en el EPR y segmento externo. La luz causa daño al ADN mitocondrial e induce la producción de radicales libres en las células de la retina. Los radicales libres inducen peroxidación

lipídica, degeneración de proteínas y apoptosis de los fotorreceptores. Hay estudios que nos indican que tanto el estrés oxidativo como la irradiación de la luz estimulan la autofagia en los fotorreceptores. La fototoxicidad de los LED en la retina se caracteriza por un fuerte daño de los fotorreceptores y por la inducción de necrosis; los efectos son dependientes de la λ ⁶⁹.

Las lesiones fotoquímicas también ocurren ocasionalmente en pacientes humanos como una complicación indeseable de extracciones de cataratas u otros procedimientos oftálmicos, debido a la exposición excesiva de la retina de la fuente de luz del microscopio operativo; la obtención de mejores imágenes trae consigo un mayor riesgo de daño fotoquímico^{5,13}.

Además de daño tisular causado directamente por absorción de la luz, la toxicidad de luz puede ser producida por la presencia de agentes químicos y farmacológicos exógenos al actuar como fotosensibilizadores. Estos fármacos excitados a estados reactivos por radiación ultravioleta o luz visible pueden provocar reacciones tipo I (radicales libres) y tipo II (dependiente de oxígeno). Entre ellos se encuentran ciertos antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, y agentes psicoterapéuticos, así como algunos medicamentos populares a base de hierbas^{13,70}.

4. DISCUSIÓN

Desde hace tiempo se sabe que la retina puede ser dañada por la luz intensa y que es importante entender los límites y mecanismos de fototoxicidad retiniana para incorporar las prácticas de seguridad de exposiciones a la luz de la retina. En particular la fototoxicidad es importante porque en la UE, a partir de septiembre de 2016 se suprimen las fuentes de luz artificiales incandescentes lo que llevaría consigo que los LED pueden llegar a ser las principales fuentes de luz ambientales¹⁶ y además varios procedimientos clínicos (como el examen con lámpara de hendidura, retinografía, angiografía fluoresceínica, y la cirugía retiniana) se realizan a menudo en los niveles de luz cercanos a los límites impuestos por las normas de seguridad vigentes⁷¹⁻⁷³. Además, estos procedimientos se utilizan para examinar retinas afectadas por enfermedades oculares, y la medida en la que los pacientes tienen una mayor susceptibilidad al daño de la retina inducida por la luz sigue siendo desconocido. De hecho, se ha demostrado que ciertas mutaciones genéticas pueden causar una mayor susceptibilidad a la luz en modelos animales⁹, y que la fototoxicidad aumenta con la edad, incluso en la retina humana normal⁷⁴, como se observa por la acumulación de lipofuscina en el pigmento de las células del EPR⁷⁵.

El complejo de fotorreceptores y EPR debe mantener un delicado equilibrio entre la maximización de la absorción de fotones para la visión y la calidad de la imagen de la retina mientras se minimiza simultáneamente el riesgo de daño cuando se expone a la luz brillante⁴. La fotoxidación de all-trans-retinal se ha sugerido como un posible sensibilizador para daño de la luz, al igual que all-trans-retinol y el éster de retinilo. Dado el amplio espectro de las pruebas, lo más probable es que los retinoides son fotosensibilizadores para algún daño fotoquímico de la retina, pero que, dependiendo de la λ y el estado del ciclo visual, no siempre son la causa del daño retinal. El fotosensibilizador

citocromo C oxidasa es incompatible con esta hipótesis por la especificidad in vivo de daño en el EPR y los fotorreceptores de la retina ya que todas las células contienen citocromo C oxidasa⁴.

La formación de imágenes autofluorescentes de lipofuscina se ha utilizado para observar las características de la capa del EPR in vivo, tanto en retinas normales como en retinas enfermas. Esta modalidad de imagen se aprovecha de las propiedades de autofluorescencia de la lipofuscina. La aplicación de métodos seguros para la transmisión de la luz a la retina requiere una mejor comprensión del mecanismo que causa la reducción de la autofluorescencia. Un estudio previo mostró que la exposición a λ de 568 nm, cuyo límite se encuentra a niveles por debajo de la MPE de seguridad, produce daño en la retina precedida por una reducción transitoria en la autofluorescencia del EPR células in vivo^{9,73}. Otro estudio demostró que se pueden usar imágenes de EPR utilizando los niveles de luz que no causan una reducción detectable en la autofluorescencia, combinando la potencia y duración de la exposición⁷⁶. En cualquier caso, hasta que se entiendan completamente los mecanismos fototóxicos, los estudios de toxicidad retiniana siguen siendo importantes para la implementación de prácticas de seguridad en procedimientos oftalmológicos, como la cirugía de retina y aplicaciones de imágenes oftálmicas incluyendo retinografías, angiografía fluoresceínica, y las imágenes por autofluorescencia de lipofuscina.

El papel de fototoxicidad y fotooxidación en la retina ha llevado a la teoría de que la exposición a la luz juega un papel en algunas enfermedades de la retina, aunque esta asociación es controvertida. Después de muchos estudios contradictorios se concluyó que la luz es un factor de riesgo en las primeras etapas de la DMAE aunque no se reconoce como un factor agravante de la patología⁷⁷. La luz visible está relacionada con la patogenia de la DMAE y la retinosis pigmentaria⁶⁹.

Los LED están emergiendo como una importante fuente de luz de sustitución de focos convencionales. Son ampliamente utilizados para la iluminación. Los video-terminales (como las pantallas de los móviles, las tablets o los ordenadores) emiten una gran cantidad de luz azul y esta se ha señalado como una luz perjudicial para la retina^{12,14}. Hay estudios que sugieren que la luz LED azul puede dañar los fotorreceptores cono severamente⁷⁸. Los antioxidantes potencialmente podrían ser utilizados para mejorar el daño de las células fotorreceptoras de la retina inducida por la luz LED azul⁷⁸. Algunos estudios indican que el arándano y el arándano rojo suprimen la generación de especies de oxígeno reactivo, ejerciendo así efectos protectores contra el daño celular inducido por la luz azul en el fotorreceptor retiniano⁶⁹.

Desde un punto de vista técnico, los LED tienen muchas ventajas tales como bajo consumo de energía, alta resistencia mecánica y, sobre todo, larga vida útil. Una de las principales preocupaciones con el uso de esta tecnología es el espectro de emisión que se caracteriza por un intenso azul, componente de luz, ausente en los espectros de la luz del día¹⁶. En realidad, los LED más utilizados presentan un alto nivel de luminancia y generan una incomodidad visual relacionada con el carácter "puntual" de las superficies emisoras. Además, el desequilibrio espectral de LED blanco disponibles en el mercado, expone el ojo a radiaciones residuales de λ_c . Este problema podría aumentarse

por una reducción de la contracción pupilar, estimulada al alrededor de 480 nm, una región del espectro con baja emisión de algunos LED, resultando en un aumento de la exposición a la luz en la retina⁷⁷.

La regulación actual⁷⁹ establece que la luz es tóxica para el ojo cuando hay un blanqueo de la retina como se ve mediante el fondo de ojo. Es sorprendente e inesperado que el ojo expuesto al LED sufre de un edema importante sin daño detectable a la retina por examen de fondo de ojo. Esto también sugiere que es probable que haya lesiones fotoquímicas invisibles⁷⁶.

Aunque la luz blanca generada a partir de LED parece normal a la visión humana, emite también un fuerte pico de luz azul ~ 460 y ~ 500 nm dentro del espectro de luz blanco¹⁶. Además la composición del espectro de la luz blanca se diferencia entre productos de LED, y sus cualidades de luz cambian con el tiempo. Para evitar o disminuir este potencial daño retiniano, algunas empresas están aumentando los segmentos del mercado de baja temperatura de color LED para la iluminación doméstica⁸⁰.

5. CONCLUSIÓN

El vehículo habitual para la ciencia es el artículo científico, es un canal de comunicación, el modo en que los científicos se relacionan entre sí para proponer hipótesis, reforzarlas, descartarlas, discutir las, ampliarlas, etc. Un artículo científico tiene que sustentar sus afirmaciones.

Al realizar una revisión bibliográfica y comparar los resultados de distintos trabajos, se ha de tener en cuenta que el diseño experimental entre diferentes estudios puede presentar diferencias importantes. Por ejemplo, algunos estudios utilizan animales adaptados a la oscuridad, un procedimiento que aumenta la sensibilidad de la retina a la luz. Otros evalúan el daño en la retina después de un período de recuperación, permitiendo que el tejido se repare eventualmente. También hay que tener en cuenta los animales de experimentación, pues pueden presentar morfología retiniana diferente, retinas sanas o retinas patológicas. Por otro lado, el estudio se ha podido realizar in vivo o in vitro.

A pesar de todas las variables posibles que ofrecen los estudios sobre fototoxicidad retiniana, lo que sí es una constante en sus resultados es que la exposición crónica a la luz azul es lesiva para las células fotosensibles de la retina y que el impacto sobre la salud del desarrollo tecnológico de las luces de LED debe ser evaluado con mayor detalle y más rigurosamente en futuros estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ham WT Jr., Ruffolo JJ Jr., Mueller HA et al. 1980. The nature of retinal radiation damage: Dependence on wavelength, power level and exposure time. *Vis Res.*1980;20:1105.
2. Sliney DH. Ocular exposure to environmental light and ultraviolet--the impact of lid opening and sky conditions. *Dev Ophthalmol.*1997;27:63-75.
3. Boettner EA, Wolter JR. Transmission of the ocular media. *Invest Ophthalmol.* 1962;1:776-783.
4. Hunter JJ, Morgan JI, Merigan WH, Sliney DH, Sparrow JR., Williams DR. The susceptibility of the retina to photochemical damage from visible light. *Prog Retin Eye Res.* 2012; 31(1): 28–42.
5. Porter J, Queener HM, Lin JE, Thorn K, Awwal A. *Adaptive Optics for Vision Science: Principles, Practices, Design and Applications.* Hoboken NJ: John Wiley & Sons, Inc. John Wiley & Sons, Inc. 2006
6. Mainster MA, Ham WT Jr, Delori FC. Potential retinal hazards: instrument and environmental light sources. *Ophthalmology.* 1983; 90:927-932.
7. Mellerio J. Light effects on the retina. In: Albert DM, Jakobiec FA, eds. *Principles and Practice of ophthalmology.* Vol 1. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co. 1994; 1326-1345.
8. Organisciak DT, Darrow RM, Barsalou L, Kutty RK, Wiggert B. Susceptibility to retinal light damage in transgenic rats with rhodopsin mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44: 486-492.
9. Cideciyan AV, Jacobson SG, Aleman TS, Gu D, Pearce-Kelling SE, Sumaroka A, Acland GM, Aguirre GD. In vivo dynamics of retinal injury and repair in the rhodopsin mutant dog model of human retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 5233-5238.
10. Wright AF, Chakarova CF, Abd El-Aziz MM, Bhattacharya SS. Photoreceptor degeneration: genetic and mechanistic dissection of a complex trait. *Nat Rev Genet.* 2010; 11: 273-284
11. American National Standards Institute. Anonymous American National Standard for safe use of lasers. Orlando, FL: American National Standards Institute; Laser Institute of America; 2007. American National Standard for Safe use of Lasers.
12. Grimm, C. et al. Rhodopsin-mediated blue-light damage to the rat retina: effect of photoreversal of bleaching. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42, 497–505.
13. Glickman RD. Phototoxicity to the Retina: Mechanisms of Damage. *International Journal of Toxicology.* 2002; 21:473–490.
14. Roehlecke, C., Schumann, U., Ader, M., Knels, L. & Funk, R. H. Influence of blue light on photoreceptors in a live retinal explant system. *Mol Vis.* 2011; 17: 876–84.
15. Mainster MA, Turner PL. Photoc retinal injury and safety. In: Ryan SJ, Ogden TE, Hinton DR, Schachat AP, eds. *Retina.* Vol 2. 3rd ed. St Louis, Mo: Mosby Inc. 2001;1797-1809.
16. Behar-Cohen, F., Martinsons, C., Vienot, F., Zissis, G., Barlier-Salsi, A., Cesarini, J.P., Enouf, O., Garcia, M., Picaud, S., Attia, D. Light-emitting diodes (LED) for domestic lighting: any risks for the eye? *Prog. Retin. Eye Res.* 2011; 30, 239-257.
17. World Health Organization. *Global solar UV index: a practical guide.* World Health Organization, Geneva. 2002.
18. Van Kuijk FJ. Effects of ultraviolet light on the eye: role of protective glasses. *Environ Health Perspect* 1991; 96:177-84.
19. Young S, Sands J. Sun and the eye: prevention and detection of light-induced disease. *Clin Dermatol.* 1998; 16(4): 477–485.
20. Van de Kraats J, Van Norren D. Optical density of the aging human ocular media in the visible and the UV. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* 2007; 24(7):1842–1857.
21. Jason C. S. Yam • Alvin K. H. Kwok. Ultraviolet light and ocular diseases. *Int Ophthalmol.* 2014; 34:383–400.

22. J. Cudeiro. *Visión: I. La retina y el tálamo*. 2001. Viguera Editores, S.L. Máster on line en Neurociencia y Biología del Comportamiento. Sección VI. Sistemas sensoriales. Tema 21.
23. Provencio I, Rodriguez IR, Jiang G, Hayes WP, Moreira EF, Rollag MD. "A Novel Human Opsin in the Inner Retina". *The Journal of Neuroscience*. 2000; 20: 600-605.
24. Warren EJ, Allen CN, Brown RL, Robinson DW. "Intrinsic light responses of retinal ganglion cells projecting to the circadian system". *The European Journal of Neuroscience*. 2003; 17: 1727-1735.
25. Gooley JJ, Lu J, Fisher D, Saper CB. "A broad role for melanopsin in nonvisual photoreception". *The Journal of Neuroscience*. 2003; 23: 7093-7106.
26. Hattar S, Lucas RJ, Mrosovsky N, Thompson S, Douglas RH, Hankins MW, Lemk J, Biel M, Hofmann F, Foster RG, Yau KW. "Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice" *Nature*. 2003; 424: 75-81.
27. Lucas RJ, Hattar S, Takao M, Berson DM, Foster RG. "Diminished Pupillary Light Reflex at High Irradiances in Melanopsin-Knockout Mice". *Science*. 2003; 299: 245-247.
28. Panda S, Provencio I, Tu DC, Pires SS, Rollag MD, Castrucci AM, Pletcher MT, Sato TK, Wiltshire T, Andahazy M, Kay SA, Van Gelder R.N, Hogenesch JB. "Melanopsin is required for non-image-forming photic responses in blind mice" *Science*. 2003; 301: 525-527.
29. Thapan K, Arendt J, Skene DJ. "An Action Spectrum for Melatonin Suppression: Evidence for a Novel non-rod, noncone Photoreceptor system in humans" *The Journal of Physiology*. 2001; 535: 261-267.
30. N. y Hattar S. "Impaired masking responses to light in melanopsin-knockout mice" *Chronobiology International*. 2003; 20: 989-999.
31. Altimus CM, Güler AD, Villa KL, McNeill DS, LeGates TA, Hattas S. "Rods-cones and melanopsin detect light and dark to modulate sleep independent of image formation" *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2008; 105: 19998-20003.
32. Cibis GW, Beaver HA, Johns K, Kaushal S, Tsai JC, Beretska JS. "Fundamentos y Principios de Oftalmología. Sección 2" *Curso de Ciencias Básicas y Clínicas*. Ed. American Academy of Ophthalmology, the Eye MD association Ed. Elsevier España. Impreso en España. 2008. Capítulos: 1-4, 9-15.
33. Morgan JI, Dubra A, Wolfe R, Merigan WH, Williams DR. *In vivo* autofluorescence imaging of the human and macaque retinal pigment epithelial cell mosaic. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2009; 50:1350-1359.
34. Jacobson SG, Aleman TS, Cideciyan AV, Heon E, Golczak M, Beltran WA, Sumaroka A, Schwartz SB, Roman AJ, Windsor EA, Wilson JM, Aguirre GD, Stone EM, Palczewski K. Human cone photoreceptor dependence on RPE65 isomerase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2007; 104:15123-15128.
35. Wang JS, Estevez ME, Cornwall MC, Kefalov VJ, Intra-retinal visual cycle required for rapid and complete cone dark adaptation. *Nat. Neurosci*. 2009; 12:295-302.
36. Peichl, L. "Diversity of mammalian photoreceptor properties: adaptations to habitat and lifestyle" *The Anatomical Record*. 2005; 287: 1001-1012.
37. Reme CE. The dark side of light: rhodopsin and the silent death of vision. The Proctor lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46: 2672-2682.
38. Noell WK, Walker VS, Kang BS, Berman S. Retinal damage by light in rats. *Invest Ophthalmol*. 1966; 5:450-473.
39. Ham WT Jr, Mueller HA, Sliney DH. Retinal sensitivity to damage from short wavelength light. *Nature*. 1976;260:153-155
40. Hafezi F, Marti A, Munz K, Reme CE. Light- induced apoptosis: differential timing in the retina and pigment epithelium. *EXP Eye Res*. 1997;64: 963-970.
41. Reme CE, Grimm C, Hafezi F, Marti A, WenzelA. Apoptotic cell death in retinal degenerations. *Prog Retin Eye Res*. 1998; 17: 443-464.

42. Wenzel A, Grimm C, Samardzija M, Reme CE. Molecular mechanisms of light-induced photoreceptor apoptosis and neuroprotection for retinal degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2005; 24: 275-306.
43. Van Norren D, Gorgels TG. The action spectrum of photochemical damage to the retina: a review of monochromatic threshold data. *Photochem. Photobiol.* 2011; 87:747–753.
44. Travis GH, Golczak M, Moise AR, Palczewski K. Diseases caused by defects in the visual cycle: retinoids as potential therapeutic agents. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2007; 47:469–512.
45. Arturo Ortín-Martínez., Francisco Javier Valiente-Soriano., Diego García-Ayuso, Luis Alarcón-Martínez, Manuel Jiménez-López, José Manuel Bernal-Garro, Leticia Nieto-López, Francisco Manuel Nadal-Nicolás, María Paz Villegas-Pérez, Larry A. Wheeler, Manuel Vidal-Sanz. A Novel *In Vivo* Model of Focal Light Emitting Diode-Induced Cone-Photoreceptor Phototoxicity: Neuroprotection Afforded by Brimonidine, BDNF, PEDF or bFGF. *PLoS One.* 2014; 9(12): e113798.
46. Kuwabara T, Gorn RA. Retinal damage by visible light. An electron microscopic study. *Arch. Ophthalmol.* 1968; 79: 69-78.
47. O'Steen WK. Retinal and optic nerve serotonin and retinal degeneration as influenced by photoperiod. *Exp. Neurol.* 1970; 27: 194-205.
48. O'Steen WK, Anderson KV. Photoreceptor degeneration after exposure of rats to incandescent illumination. *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.* 1972; 127: 306-313.
49. Organisciak DT, Vaughan DK. Retinal light damage: mechanisms and protection. *Prog. Retin. Eye Res.* 2010; 29: 113-134.
50. Ben-Shabat S, Itagaki Y, Jockusch S, Sparrow JR, Turro NJ, Nakanishi K. Formation of a nonaioxirane from A2E, a lipofuscin fluorophore related to macular degeneration, and evidence of singlet oxygen involvement. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* 2002; 41:814–817.
51. Sparrow JR, Nakanishi K, Parish CA. The lipofuscin fluorophore A2E mediates blue light-induced damage to retinal pigmented epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41:1981–1989.
52. Sparrow JR, Zhou J, Ben-Shabat S, et al. Involvement of oxidative mechanisms in blue-light-induced damage to A2E-laden RPE. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43:1222–1227.
53. Fishkin NE, Sparrow JR, Allikmets R, Nakanishi K. Isolation and characterization of a retinal pigment epithelial cell fluorophore: an all-trans-retinal dimer conjugate. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005; 102:7091–7096.
54. Kim SR, Jang YP, Jockusch S, Fishkin NE, Turro NJ, Sparrow JR. The all-trans-retinal dimer series of lipofuscin pigments in retinal pigment epithelial cells in a recessive Stargardt disease model. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2007; 104:19273–19278.
55. Morgan JI, Hunter JJ, Masella B, Wolfe R, Gray DC, Merigan WH, Delori FC, Williams DR. Light induced retinal changes observed with high-resolution autofluorescence imaging of the retinal pigment epithelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49:3715–3729.
56. Godley BF, Shamsi F.A, Liang FQ, Jarrett SG, Davies S, Boulton M. Blue light induces mitochondrial DNA damage and free radical production in epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 2005; 280, 21061-21066.
57. Boulton M, Rozanowska M, Rozanowski B. Retinal photodamage. *J. Photochem. Photobiol.B.* 2001; 64: 144-161.
58. Boulton M, Docchio F, Dayhaw-Barker P, Ramponi R, Cubeddu R. Agerelated changes in the morphology, absorption and fluorescence of melanosomes and lipofuscin granules of the retinal pigment epithelium. *Vis. Res.* 1990; 30:1291-1303.
59. Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S. Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial, and peripheral cells. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1984; 25: 195-200.
60. Chrysostomou V, Valter K, Stone J. Cone-rod dependence in the rat retina: variation with the rate of roddamage. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009a; 50: 3017-3023.

61. Garcia–Ayuso D. Estudio del efecto de la degeneración de los fotorreceptores en la población de células ganglionares de la retina. Tesis doctoral Universidad de Murcia. 2011.
62. Dubra A, Sulai Y, Norris JL, Cooper RF, Dubis AM, Williams DR, Carroll J. Noninvasive imaging of the human rod photoreceptor mosaic using a confocal adaptive optics scanning ophthalmoscope. *Biomed Opt Express*. 2011; 2(7):1864–1876.
63. Masella B, Hunter JJ, Yin L, Strazzeri J, Dubra A, Merigan WH, Williams DR. No loss of photopigment kinetics or contrast sensitivity seen after photochemical insult to the retinal pigment epithelium. *IOVS*. 2011; 52:3199–3199.
64. Organisciak DT, Darrow RM, Barsalou L, Kutty RK, Wiggert B. Circadian-dependent retinal light damage in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41(12):3694-701.
65. Vaughan DK, Nemke JL, Fliesler SJ, Darrow RM, Organisciak DT. Evidence for a circadian rhythm of susceptibility to retinal light damage. *Photochem. Photobiol*. 2002; 75:547–553.
66. Marco-Gomariz MA, Hurtado Montalbán N, Vidal-Sanz M, Lund RD, Villegas-Pérez MP. Phototoxic induced photoreceptor degeneration causes retinal ganglion cell degeneration in pigmented rats. *J Comp Neurol*. 2006a; 498: 163-179.
67. Marc RE, Jones BW, Watt CB, Vazquez-Chona F, Vaughan DK, Organisciak DT. Extreme retinal remodeling triggered by light damage: implications for age related macular degeneration. *Mol vis*. 2008; 14: 782 – 806.
68. Garcia–Ayuso D, Salinas Navarro M, Agudo m, Alarcón Martínez L, Vidal-Sanz M, Villegas-Pérez MP. Retinal ganglion cell axonal compression by retinal vessels in light-induced retinal degeneration. *Mol Vis*. 2011; 17: 1716–1733.
69. Kenjiro Ogawa, Yoshiki Kuse, Kazuhiro Tsuruma, Saori Kobayashi, Masamitsu Shimazawa, and Hideaki Hara. Protective effects of bilberry and lingonberry extracts against blue light-emitting diode light-induced retinal photoreceptor cell damage in vitro. *BMC Complement Altern Med*. 2014; 14: 120.
70. Bagheri HV, Lhiaubet J L, Montastruc, Chouini-Lalanne N. Photosensitivity to ketoprofen: Mechanisms and pharmacoepidemiologica l data. *Drug Safet*. 2000; 22:339–349.
71. Delori FC, Parker JS, Mainster MA. Light levels in fundus photography and fluorescein angiography. *Vision Research*. 1980;20: 1099–1104.
72. Delori FC, Pomerantzeff O, Mainster MA. Light levels in ophthalmic diagnostic instruments. *Soc Photooptic Instrument Engineers*. 1980;229:154–160.
73. Stiller H, Rassow B. Light hazards to the patient's retina from ophthalmic instruments. *Appl Opt*. 1991;30(16):2187–2196.
74. Margrain TH, Boulton M, Marshall J, Sliney DH. Do blue light filters confer protection against age-related macular degeneration? *Progress in Retinal and Eye Research*. 2004; 23:523–531
75. Delori FC, Goger DG, Dorey CK. Age-related accumulation and spatial distribution of lipofuscin in RPE of normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42(8):1855–1866.
76. Morgan JI, Hunter JJ, Merigan WH, Williams DR. The Reduction of Retinal Autofluorescence Caused by Light Exposure *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50:6015–6022.
77. Jaadane I, Boulenguez P, Chahory S, Carré S, Savoldelli M, Jonet L, Behar-Cohen F, Martinsons C, Torriglia A. Retinal damage induced by commercial light emitting Diodes (LED). *Free Radic Biol Med*. 2015 Apr 8.
78. Yoshiki Kuse, Kenjiro Ogawa, Kazuhiro Tsuruma, Masamitsu Shimazawa & Hideaki Hara. Damage of photoreceptor-derived cells in culture induced by light emitting diode-derived blue light. *Sci Rep*. 2014; 4:52223
79. Martinsons, C.; Zissis, G. Potential Health Issues of Solid-State Lighting », Report of the International Energy Agency, Energy Efficient End-Use Equipment (4E), SSL Annex. <http://ssl.iea-4e.org/task-1-quality-assurance/health-aspects-report>; 2014.
80. Shang Y M, Wang GS, Sliney D, Yang C H, Lee LL. White light-emitting diodes at domestic lighting levels and retinal injury in a rat model. *Environ Health Perspect* 2014; 122:269-276.