



**Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Xochimilco**

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento de Sistemas Biológicos

LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

**Informe de actividades del Servicio Social: *Efecto del estrés oxidativo
en la retina***

Presenta: Luis Sergio Bastida Garduño

Matricula: 2143075032

Asesores: Dra. Laura Estela Castrillón Rivera

Dr. Rubén Zamora Alvarado

El presente trabajo se realizó en la Institución de asistencia privada Asociación para Evitar la Ceguera en México (APEC), I.A.P. Hospital Luis Sánchez Bulnes en la Unidad Periférica de Medicina UNAM-APEC, con la supervisión del Dr. Rubén Zamora Alvarado y a cargo de la Dra. Laura Estela Castrillón Rivera

ÍNDICE

	Página
1. INTRODUCCION.....	13
2. OBJETIVOS.....	14
3. DISCUSION.....	15
3.1. Estrés oxidativo.....	15
3.2. La retina y el estrés oxidativo.....	16
3.3. Patologías asociadas al estrés oxidativo.....	18
3.3.1. Retinopatía diabética (RD).....	18
3.3.1.1. Ruta de los polioles.....	20
3.3.1.2. La ruta de la proteína quinasa C (PKC).....	20
3.3.1.3. Productos de glicación avanzada (AGEs).....	21
3.3.1.4. Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).....	22
3.3.1.5. Manifestaciones de la RD.....	22
3.3.1.6. Estrategias terapéuticas.....	23
3.3.2. Degeneración Macular Asociada a la edad (DMAE).....	24
3.3.2.1. Manifestaciones de la DMAE.....	26
3.3.2.2. La NVC en la DMAE.....	28
3.3.2.3. Diagnósticos para la DMAE.....	29
3.3.2.4. Estrategias terapéuticas.....	31
4. CONCLUSION.....	32
5. BIBLIOGRAFIA.....	33

Abreviaturas y Simbología

ALA: Ácido α -lipoico

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AF: Angiografía con Fluoresceína

AMIR: Anomalías Microvasculares Intrarretinianas

BHR: Barrera Hematorretiniana

DMAE: Degeneracion Macular Asociada con la Edad

EMD: Edema Macular Diabético

EPR: Epitelio pigmentado de Retina

ERO: Especies reactivas de oxigeno

FDA: Food Drugs Administration (por sus siglas en inglés)

FR: Fotorreceptores

GPx: Glutación Peroxidasa

GR: Glutación Reductasa

H₂O₂: Peróxido de Hidrogeno

NO: Óxido Nitroso

NVC: Neovascularización coroidea

O₂⁻: Anión Superóxido

RD: Retinopatía Diabética

RI: Retinopatías Isquémicas

RPO: Retinopatía del Prematuro

SOD: Superóxido Dismutasa

TCO: Tomografía de Coherencia Óptica

TNF: Tumor Necrosis Factor (por sus siglas en ingles)

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor (por sus siglas en ingles)

1. INTRODUCCIÓN

La retina es un tejido que consume mucha energía, tiene abundantes mitocondrias para realizar activamente la fosforilación oxidativa (OXPHOS) y depende de la glucólisis aeróbica en un grado mucho mayor que el cerebro ([Hurley, J., Lindsay K. & Du, J., 2015](#)).

Los estímulos de luz recibidos por los pigmentos visuales en los fotorreceptores se convierten en estímulos eléctricos a través de una serie de sistemas de fototransducción y, simultáneamente, los pigmentos visuales modificados conformacionalmente por los estímulos de luz se recuperan para reciclarlos en el epitelio pigmentario de la retina (EPR); estos procesos constituyen el ciclo visual y crean demandas de energía considerables ([Marfany, G., 2020](#)).

La retina representa uno de los tejidos que más oxígeno consume en el cuerpo humano ([Yu, D., Cringle, S., 2005](#)). El metabolismo intensivo del oxígeno, la exposición continua a la luz, las altas concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados y la presencia de fotosensibilizadores aumentan la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en la retina ([Beatty, S., et al., 2000](#); [Khandhadia, S., & Lotery, A., 2010](#)).

En consecuencia, la degeneración del EPR provocada por el estrés oxidativo u otros factores suele provocar la muerte secundaria de las células FR y dan lugar a enfermedades oculares como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), retinopatía diabética (RD) y el glaucoma ([Sharma, R., et al., 2009](#))

Varias investigaciones se han encargado de estudiar los diferentes efectos del estrés oxidativo en diversas funciones celulares, como la viabilidad celular, o las diferentes patologías que se generan. Se han centrado en estudiar el mecanismo de muerte celular del EPR inducida por estrés oxidativo como un método para descifrar el mecanismo de la patogénesis de la DMAE y RD ([Ferrington. D., Sinha. D., & Kaarniranta, K., 2016](#)).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

- Realizar una investigación bibliográfica sobre el estrés oxidativo y los efectos que tiene en la retina, así como las patologías que se generan.

2.2. Objetivo específico

- Determinar el impacto de las ERO en las funciones celulares y su afectación en las estructuras oculares afectadas.
- Analizar las enfermedades retinianas producidas por el estrés oxidativo y sus principales características

3. DISCUSIÓN

3.1. Estrés oxidativo

El estrés oxidativo se define como un desequilibrio que favorece la generación sobre la eliminación de especies reactivas de oxígeno (ERO), como los radicales libres, el óxido nítrico (NO), el anión superóxido (O_2^-) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) (Jarrett S. & Boulton M., 2012).

La producción de ERO depende principalmente de dos factores: (a) la fosforilación oxidativa mitocondrial y (b) el sistema de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato- (NADPH-) oxidasa (Golden, T. & Melov, S., 2001). Las mitocondrias son la principal fuente endógena de ERO y pueden utilizar el 95% del oxígeno disponible para producir ATP (Figura 1). Normalmente, 2% del oxígeno ingresa a la cadena de transporte de electrones y posteriormente se oxida a superóxidos como O_2^- y peróxido de hidrógeno (Li, J. & Shah, A., 2003).

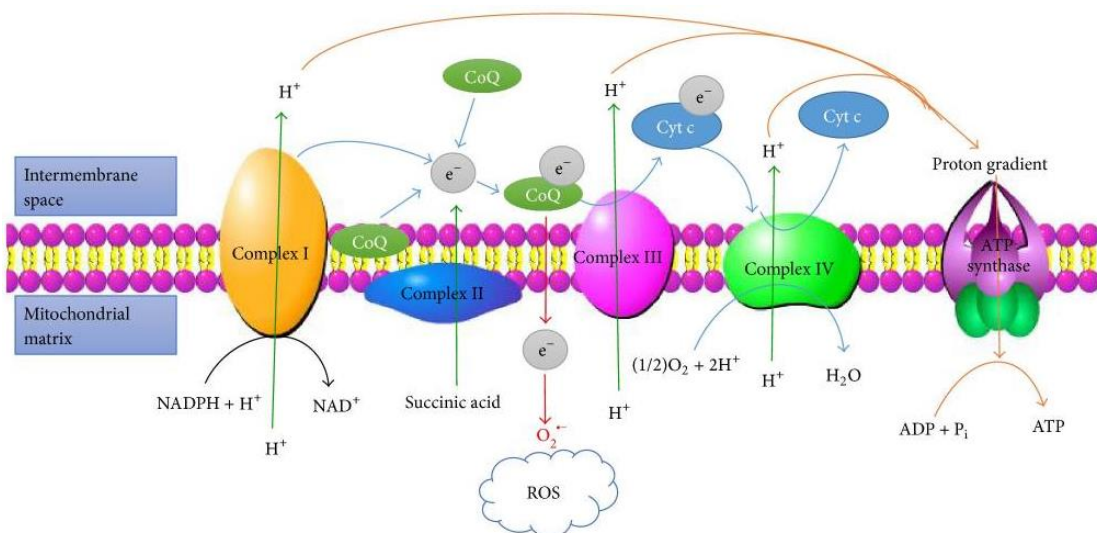


Fig. 1. El transporte de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial y la producción de ERO. Tomado de (Li, C., et al, 2017).

Dado que el estrés oxidativo representa un desequilibrio entre la formación excesiva y/o la eliminación deficiente de ERO, el sistema de defensa antioxidante de la célula es una parte crucial del estrés oxidativo.

Para mantener el equilibrio en la proporción de especies oxidantes, los fotorreceptores tienen mecanismos de defensa antioxidantes eficientes como SOD1 y SOD2 que transforman el superóxido (O_2^-) al peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y superóxido (O_2^-), glutatión peroxidasa (GPx), glutatión reductasa (GR) y catalasa que convierten O_2^- en H_2O y O_2 (Jarrett, S. & Boulton, M., 2012).

Además, el proceso de fagocitosis también puede generar un alto nivel de H_2O_2 a través de la actividad de la NADPH oxidasa y la oxidación peroxisomal, que expone a el EPR al riesgo de estrés oxidativo (Winkler, B., et al. 1999). Curiosamente, los fotorreceptores y las células EPR pueden modular el daño oxidativo inducido por componentes celulares oxidados con un proceso de autofagia que implica la activación de la vía p62/Nrf2 (Wang, L., et al, 2016).

La producción de ERO induce importantes daños en el ADN mitocondrial que provocan defectos en la transcripción de las subunidades de la cadena de transporte de electrones y exacerban aún más la producción de ERO (Scarpulla, R., 2011).

3.2. La retina y el estrés oxidativo

En la retina, las células fotorreceptoras están constantemente expuestas a la luz y al oxígeno y, por lo tanto, son particularmente susceptibles al daño oxidativo. La retina tiene una alta tasa de captación de oxígeno y de oxidación de la glucosa y es susceptible al estrés oxidativo (Chan, R., 2007). La función de la retina es muy sensible a las fluctuaciones en la concentración de oxígeno de la hemoglobina. El metabolismo del oxígeno produce especies reactivas de oxígeno que se forman en condiciones fisiológicas normales y pueden ser beneficiosas. Se requieren bajos niveles de producción de ERO, producidos principalmente por las mitocondrias, para mantener las funciones fisiológicas, incluida la proliferación, la defensa del

huésped, la transducción de señales y la expresión génica. Sin embargo, las ERO también pueden ser peligrosas (McMonnies, C., 2018).

La sobreproducción de ERO por estrés oxidativo crónico puede exceder la capacidad antioxidante de la retina y conducir a la modificación y daño de carbohidratos, lípidos de membrana, proteínas y ácidos nucleicos lo que lleva a la apoptosis de las células fotorreceptoras (FR) (Campochiaro, J., 2005).

El epitelio pigmentado de la retina (capa más externa de la retina), es una monocapa polarizada de células epiteliales altamente diferenciadas, realiza funciones cruciales, controla el movimiento de los nutrientes y los metabolitos. Además, está en contacto con otras dos capas, la coroides mediante su zona basal y con los fotorreceptores mediante su zona apical (Figura 2.). Su nombre viene dado por su aspecto macroscópico de color negro, el cual es debido al gran número de gránulos de pigmento, localizados predominantemente en el citoplasma apical (Boulton, M., 1998). Es esencial para mantener la integridad de la retina y la supervivencia de los fotorreceptores (Thebault, S., 2011).

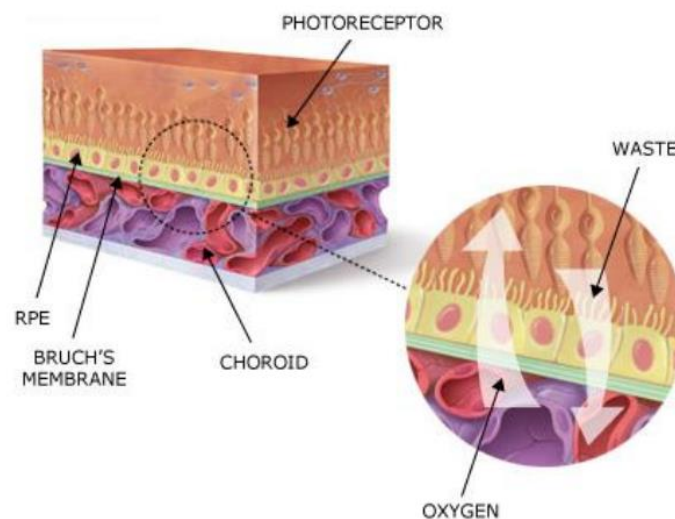


Fig. 2. Localización del epitelio pigmentario de la retina entre fotorreceptores y membrana de Bruch.

Tomado de (Boulton M., 2012).

Entre otras funciones importantes, las células del EPR son necesarias para la fagocitosis de la membrana del segmento externo de los FR y, por lo tanto, son críticas para la supervivencia, la función y la renovación de los FR. En consecuencia, la degeneración del EPR causada por el estrés oxidativo suele causar la muerte secundaria de las células FR. (Hollyfield, J., et al, 2008) (Suzuki, M., et al, 2007).

Las células EPR aseguran el correcto funcionamiento de la retina externa, por ejemplo, manteniendo la estructura de la barrera externa sangre-retina, secretando factores de crecimiento, absorbiendo el exceso de luz, participando en la fagocitosis del segmento externo fotorreceptor y el ciclo de los retinoides. (Hanus, J., Anderson, C. & Wang, S., 2015).

3.3. Patologías asociadas al estrés oxidativo

El estrés oxidativo está involucrado en varias enfermedades neurodegenerativas de la retina. Las retinopatías isquémicas (RI), como la retinopatía diabética (RD) y la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE), que son las principales causas de discapacidad visual grave y pérdida de visión en niños, adultos (con diabetes) y población anciana, respectivamente (Kempen, J., et al, 2004).

3.3.1. Retinopatía diabética (RD)

La RD es una enfermedad progresiva que se desarrolla en etapas, desde la RD no proliferativa leve, hasta la RD no proliferativa moderadamente grave y, finalmente, hasta la etapa final de la RD proliferativa, que se caracteriza por el crecimiento de vasos sanguíneos retinianos anormales con fugas y, en consecuencia, por el desprendimiento de la retina (Stitt, A., et al, 2016).

Se ha informado que los niveles de transcripción de NADH deshidrogenasa 1 y 6 del complejo I codificada por ADN mitocondrial y del citocromo b del complejo III son subnormales en las retinas de pacientes diabéticos que contribuye al desarrollo de RD (Mishra M. & Kowluru R., 2015).

En la patogenia de la RD, se han encontrado altos niveles de ERO en pacientes con RD (Roy, S., et al, 2017). Otras fuentes de generación de ERO son la NAD(P)H oxidasa (NOX), el citocromo p450 y la óxido nítrico sintasa (Figura 3.) (Droge, W., 2002).

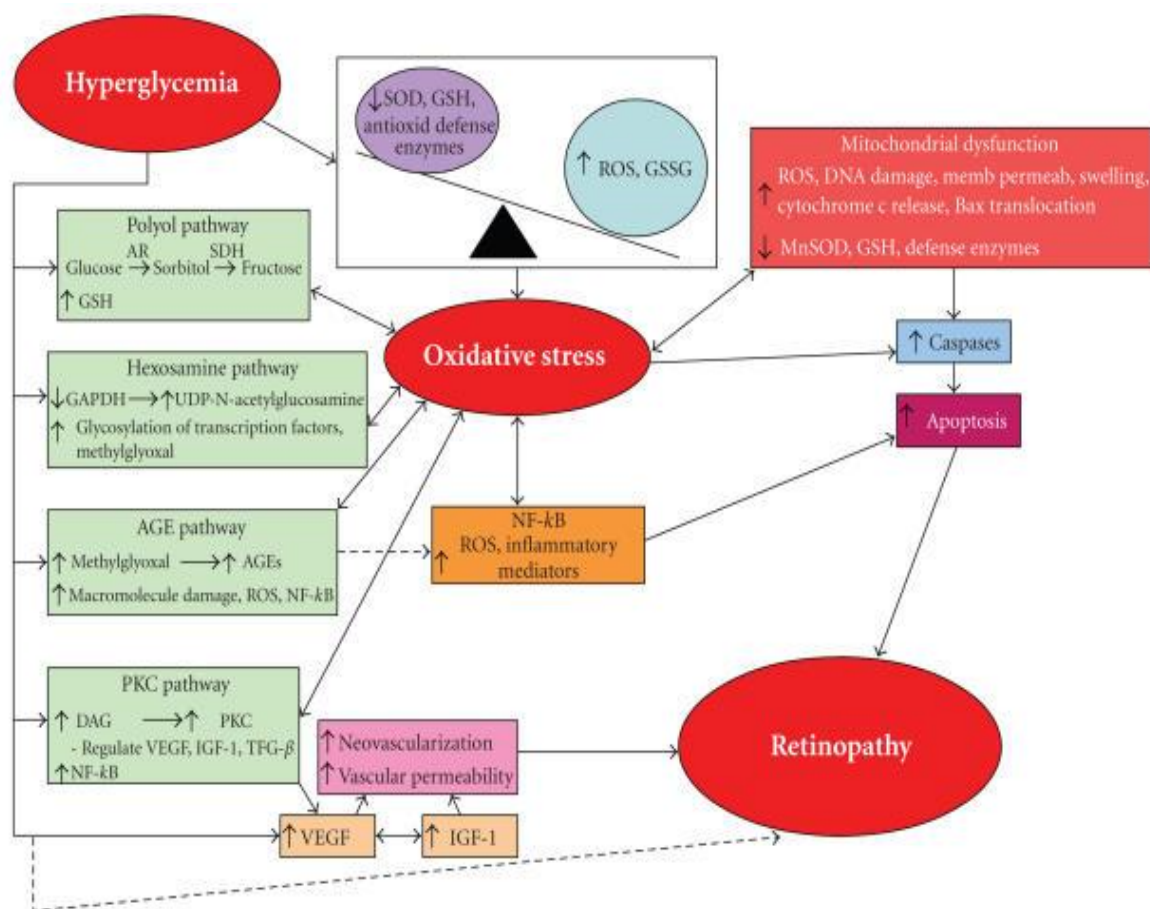


Figura 3. Dismetabolismo mediados por estrés oxidativo en la retinopatía diabética. Tomado de (Kowluru, R. & Chan, P., 2007).

En la diabetes, el desacoplamiento de transporte de electrones mitocondriales conduce a una producción excesiva de superóxido, lo que puede estimular varias

vías metabólicas bioquímicas anormales (Du Y., Miller C. & Kern T., 2003)..Estos incluyen la vía del poliol, la vía del producto final de glicación avanzada (AGE), la vía de la proteína quinasa C (PKC), la vía de biosíntesis de hexosamina, la alteración en las expresiones del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) y el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) y la elevación en la sobreproducción mitocondrial de superóxido y disfunciones mitocondriales (Kowluru, R. & Chan, P., 2007).

3.3.1.1. Ruta de los polioles

En esta ruta intervienen dos enzimas, la aldosa reductasa y la sorbitol deshidrogenasa. Se realiza básicamente en dos pasos: primero, la aldosa reductasa cataliza la conversión de glucosa en sorbitol usando NADPH como cofactor; segundo, la sorbitol deshidrogenasa cataliza la conversión de sorbitol en fructosa usando como cofactor NAD⁺ (Lorenzi, M., 2007). (Lorenzi, M., & Oates, P., 2008).

3.3.1.2. La ruta de la proteína quinasa C (PKC)

PKC es una proteína quinasa relacionada con serina/treonina; tiene principalmente tres isoformas que están involucradas en la diabetes: PKC- β , PKC- δ y PKC- ζ (Figura 4). La hiperglucemia activa principalmente la PKC- β , que se asocia con la neovascularización. PKC- β puede aumentar la expresión de VEGF (Clarke, M. & Dodson, P., 2007). La isquemia retinal induce la sobreexpresión de PKC- β en ratones transgénicos, mientras que la falta de PKC- β reduce la angiogénesis (Suzuma, K., et al, 2002). PKC- δ puede ser activado por la aldosa reductasa y la PKC- δ /p38 α . La vía MAPK puede inhibir la actividad de supervivencia mediada por el factor de crecimiento derivado de plaquetas, lo que da como resultado la apoptosis de los pericitos y la formación de capilares acelulares. La PKC- ζ se puede detectar en las células endoteliales y está involucrada en la proliferación mediada

por VEGF y la hiperpermeabilidad inducida por el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la trombina (Gerald. P., et al, 2009).

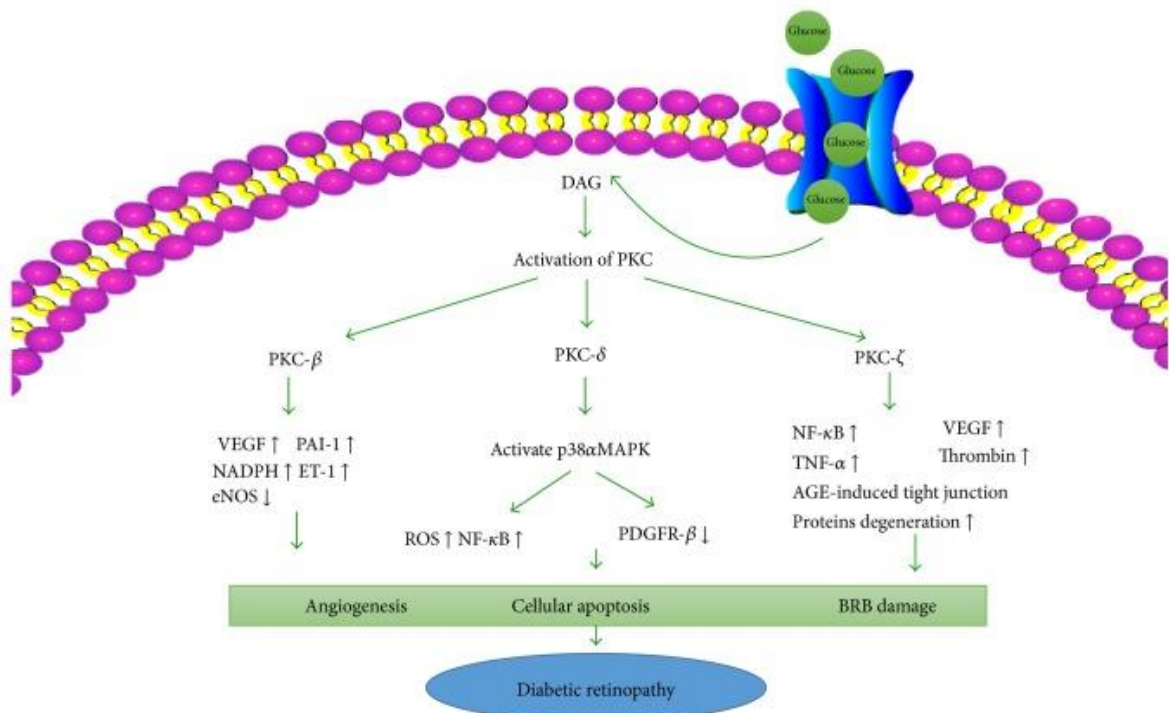


Figura 4. La activación de las tres principales isoformas de la proteína quinasa C (PKC) inducida por la hiperglucemia. Tomado de (Li, C., et al, 2017).

3.3.1.3. Productos de glicación avanzada (AGEs)

Los AGEs se forman mediante reacciones no enzimáticas (reacciones de Maillard) de la glucosa con amino ácidos, proteínas y lípidos formando una base de Schiff y los productos de Amadori (Madsen-Bouterse S., & Kowluru, R., 2008).

El rol de los AGEs en la RD son básicamente dos, la pérdida de pericitos que es una de las principales características de la RD y la inflamación vascular y angiogénesis (Stitt, A., 2008).

3.3.1.4. Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)

El VEGF es una proteína homodimérica y es un factor de angiogénesis y vasopermeabilidad.

VEGF, un inductor de angiogénesis, desempeña un papel fundamental en la retinopatía diabética y está implicado como mediador e iniciador de las retinopatías diabéticas no proliferativas y proliferativas, respectivamente (Aiello, L. & Wong, J., 2000).

Varios estudios han demostrado que el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) tiene un papel primordial en la degradación de la BHR. Los niveles de VEGF aumentan en pacientes con RD proliferativa y contribuyen a la permeabilidad vascular de la retina (Aiello, L., et al, 1994)

3.3.1.5. Manifestaciones de la RD

Durante la progresión de la RD, se pueden reconocer diferentes etapas de la RD: leve, moderada, grave no proliferativa y proliferativa. En la RD no proliferativa, se pueden observar microaneurismas, junto con alguna hemorragia intrarretiniana y hemorragia en forma de llama, Anomalías Microvasculares Intrarretinianas (AMIR) y cambios de calibre venoso, mientras que la DR proliferativa se caracteriza por la presencia de neovascularización patológica (Figura 5.) (Wilkinson, C., 2003).

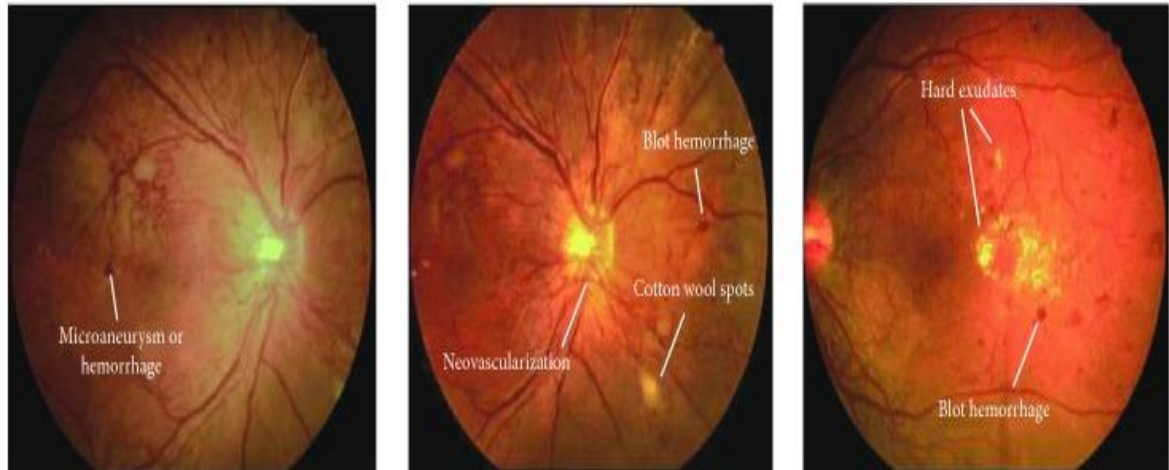


Figura 5. Característica clínica de la RD, incluyendo microaneurisma, microhemorragia, manchas de algodón, neovascularización y exudados duros. Tomado de (Wu, M., et al, 20018).

Los pacientes con RD pueden desarrollar Edema Macular Diabético (EMD) que se debe a la ruptura de la barrera hematorretiniana (BHR) que conduce a una fuga vascular de líquido y componentes plasmáticos en la retina (Zhang, X., et al, 2014).

El aumento del estrés oxidativo durante la hiperglucemia daña la estructura y función de las mitocondrias (Madsen-Bouterse, S., et al, 2010). Las principales alteraciones en los niveles de expresión y actividad se asocian a estas moléculas: superóxido dismutasa mitocondrial (MnSOD), catalasa (CAT), MDA, proteínas desacoplantes (UCPs), aldosa reductasa, AGEs, glutatión peroxidasa, nitrotirosina (NT) y 8-hidroxi guanosina (8-OHG y 8-O HdG) (Kowluru R., 2005).

Estos procesos inducen la producción mitocondrial de ERO, la apoptosis de células endoteliales y pericitos y, en última instancia, la patogénesis de RD.

3.3.1.6. Estrategias terapéuticas

La pérdida de visión es la consecuencia más grave de la RD, y se puede manejar utilizando diferentes enfoques, incluidos los agentes intraoculares anti-VEGF y los

esteroides para el tratamiento del EMD, la fotocoagulación con láser panretiniano dirigida al tratamiento proliferativo de la RD y la cirugía para la hemorragia vítrea y el desprendimiento de retina por tracción (Wu, M., et al, 20018).

Las consecuencias del estrés oxidativo crónico incluyen el daño a macromoléculas biológicas como el ADN, los lípidos, las proteínas y los carbohidratos, la interrupción de la homeostasis celular y la generación de otras ERO que crean un daño adicional que resulta en muchos procesos de enfermedad de interés clínico (Cutler, R., 2005).

Dado que sigue habiendo una fuerte comprensión de que el estrés oxidativo puede ser el instigador de todos los demás dismetabolismos implicados en la patogénesis de la retinopatía diabética (RD) y la Degeneración Macular Asociada a la Edad, el uso de antioxidantes apropiados puede tener potencial en las anomalías metabólicas y funcionales. Los antioxidantes pueden actuar a diferentes niveles; pueden inhibir la formación de ERO o eliminar los radicales libres, o aumentar las capacidades enzimáticas de defensa antioxidante (Kowluru, R. & Chan, P., 2007).

Una mejor comprensión de los mecanismos implicados en etapas tempranas debería identificar nuevas dianas que permitan el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos. En este sentido, se requiere una aclaración más profunda de la compleja interacción del estrés. Aunque varios estudios epidemiológicos y en animales han revelado los efectos beneficiosos de los antioxidantes, los resultados de los ensayos clínicos han sido, en el mejor de los casos, insuficientes, posiblemente debido a la complejidad de identificar oxidantes.

3.3.2. Degeneración Macular Asociada a la edad (DMAE)

La degeneración macular Asociada a la Edad (DMAE) es la causa más común de pérdida de visión en la población anciana y representa el 8,7 % de todas las cegueras en todo el mundo (Wong, W., et al, 2014).

En la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE), el estrés oxidativo trabaja en conjunto con otros factores de riesgo como: envejecimiento, tabaquismo, fototoxicidad y factores genéticos, lo que conduce a depósitos de drusas sub-EPR, muerte de células EPR/FR y las respuestas inflamatorias e inmunes resultantes. Estos procesos pueden agravar el estrés oxidativo y la inflamación, formando un círculo vicioso que conduce a la patogénesis de la DMAE. (Hollyfield, J., et al, 2008) (Suzuki, M., et al, 2007).

Se reconocen clínicamente dos tipos de DMAE: DMAE seca, que se caracteriza por la formación de depósitos extracelulares llamados drusas, seguida de muerte del EPR y de los fotorreceptores, y atrofia geográfica (GA) y DMAE húmeda, que se caracteriza por neovascularización coroidea (Nowak, J., 2006) (Gehrs, K., 2006). Ambas formas de DMRE resultan en la pérdida de la visión central.

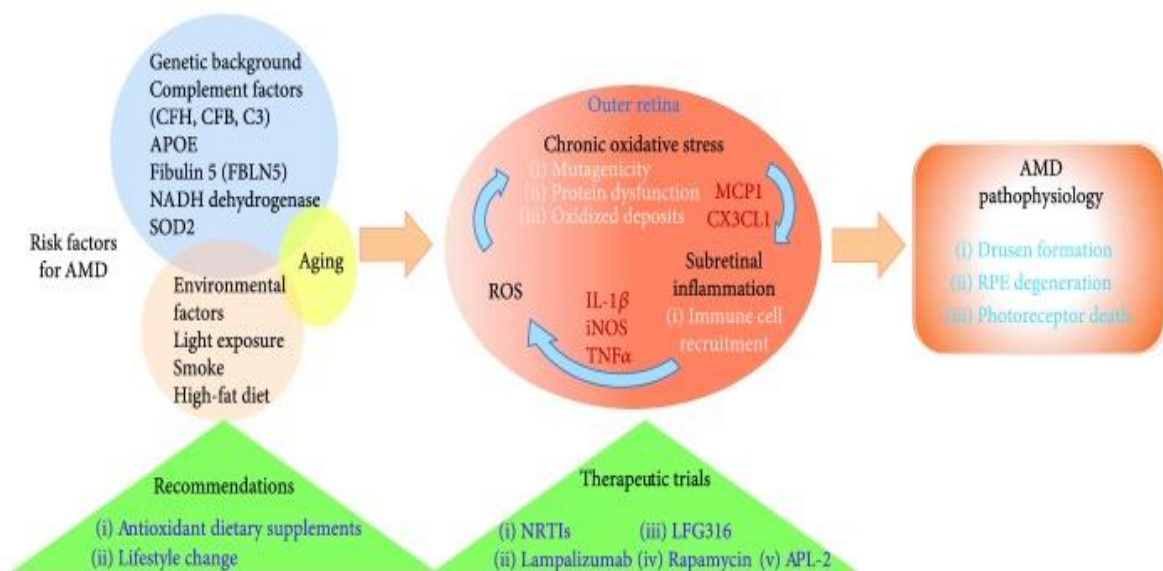


Figura 6. Esquema que resume los factores de riesgo de la DMAE, el vínculo entre el estrés oxidativo y los factores inflamatorios implicados en la patogénesis de la DMAE seca y los ensayos y recomendaciones terapéuticas antioxidantes/ antiinflamatorias actuales. Tomado de (Church, D. & Pryor, W., 1985).

Los estudios clínicos también han demostrado que la DMAE seca puede convertirse en DMAE húmeda, por lo que es importante desarrollar intervenciones terapéuticas

en la etapa inicial de la DMRE seca para evitar la progresión a la forma húmeda más agresiva de la enfermedad (Juel, H., et al, 2013).

3.3.2.1. Manifestaciones de la DMAE

En la DMAE La formación de drusas señala la disfunción del EPR, que promueve la pérdida de EPR con una progresión adicional que resulta en la muerte de los fotorreceptores (Bressler, N., 1994). La degeneración de EPR conduce en consecuencia a la disfunción de la membrana de Bruch. El daño progresivo a la membrana de Bruch con la regulación ascendente del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) promueve el crecimiento de vasos coroideos anormales debajo del EPR y, posteriormente, debajo de la retina. Inicialmente, estos vasos anormales se presentan con extravasaciones subretinianas que pueden sangrar antes de que retrocedan y formen una cicatriz disciforme. Por lo tanto, el resultado visual de la DMAE húmeda en etapa terminal es la pérdida permanente de la visión central (Biesemeier, A., 2014).

Clínicamente, las drusas típicas aparecen como excrecencias focales de color amarillo blanquecino profundas en la retina. Los depósitos típicos de drusas se encuentran debajo del epitelio pigmentario de la retina y la membrana de Bruch y varían ampliamente en número, tamaño de forma y distribución. La mayoría de las drusas son de 20-100 μm y se caracterizan por ser duras o blandas. (Martin, D., et al, 2011) (Klein, R., et al, 2007).

Aunque las drusas son el denominador común de la degeneración macular relacionada con la edad, la enfermedad se ha subdividido en tres categorías según el riesgo de desarrollar pérdida de visión. (Figura 7, Figura 8, Figura 9).

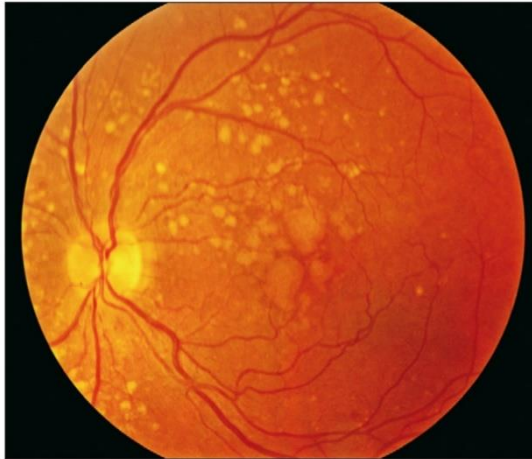


Figura 7. Ojo izquierdo de un paciente con DMAE intermedia con drusas grandes. Tomado de (Coleman, H., et al, 2008).

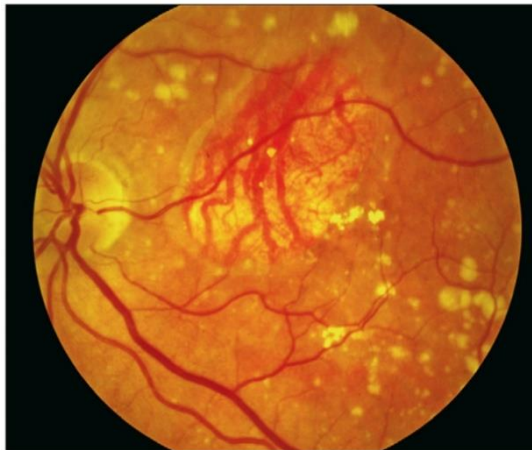


Figura 8. Atrofia geográfica que afecta el centro de la fóvea, con pérdida claramente delimitada de células epiteliales pigmentarias normales de la retina y evidencia de vasos coroideos más grandes y profundos. Tomado de (Coleman, H., et al, 2008).



Figura 9. Degeneración macular relacionada con la edad neovascular, con hemorragia retiniana, lípidos o exudado retiniano duro y líquido subretiniano. Tomado de (Coleman, H., et al, 2008).

Diferentes estudios y ensayos han indicado que las drusas grandes, blandas y confluentes están relacionadas con la edad y se asocian con un mayor riesgo de desarrollo de DMAE avanzada con neovascularización (NV) (Martin, D., et al, 2011) (Klein, R., et al, 2007).

3.3.2.2. La NVC en la DMAE

La neovascularización coroidea (NVC) puede ocurrir en las regiones macular, peripapilar y periférica. La neovascularización coroidea temprana ocurre debajo del epitelio pigmentario de la retina, eventualmente se abre paso para desarrollar DMAE exudativa, hemorrágica o disciforme (Sarks, J., Sarks, S., Killingsworth, M., 1997). DMAE neovascular, se acumula líquido rico en lípidos debajo del epitelio pigmentario de la retina o neurorretina. En la DMAE hemorrágica, la sangre atraviesa el epitelio pigmentario de la retina hacia el espacio subretiniano y, a veces, a través de la retina y hacia el vítreo. En la DMAE disciforme prolifera tejido fibroso con neovascularización y alteración del epitelio pigmentario de la retina que puede sustituir parcial o totalmente a la neurorretina. La capa nuclear externa puede atenuarse severamente, con una reducción de casi el 70% de la longitud del

fotorreceptor que se muestra en un estudio (Kim, S., et al. 2002). Los hallazgos patológicos adicionales incluyen desgarro del epitelio pigmentario de la retina, exudación serosa, hemorragia, gliosis y calcificación. Los macrófagos se han documentado tanto morfológica como funcionalmente en la DMAE neovascular. Los macrófagos y la microglía activados pueden secretar quimiocinas y citocinas, lo que provoca más daño celular, degradación de la membrana de Bruch y angiogénesis (Anderson D., et al, 2002).

3.3.2.3. Diagnósticos para la DMAE

El examen clínico suele ser suficiente para establecer un diagnóstico de DMAE, aunque las anomalías maculares sutiles se detectan mejor con la ayuda de pruebas auxiliares como la autofluorescencia del fondo de ojo, la tomografía de coherencia óptica, la angiografía con fluoresceína y la angiografía verde con indocianina (Gheorghe, A., Mahdi, L., & Musat, O., 2015).

La angiografía con fluoresceína generalmente se realiza para confirmar la presencia de neovascularización e identifica las características de la lesión, incluida la ubicación y composición de la neovascularización. La lesión neovascular puede clasificarse como clásica u oculta. La NVC clásica se caracteriza por una hiperfluorescencia brillante (Figura 10.), uniforme y temprana que exhibe fugas en la fase tardía y oscurecimiento de los límites de la lesión (Gregori, G., et al, 2011).

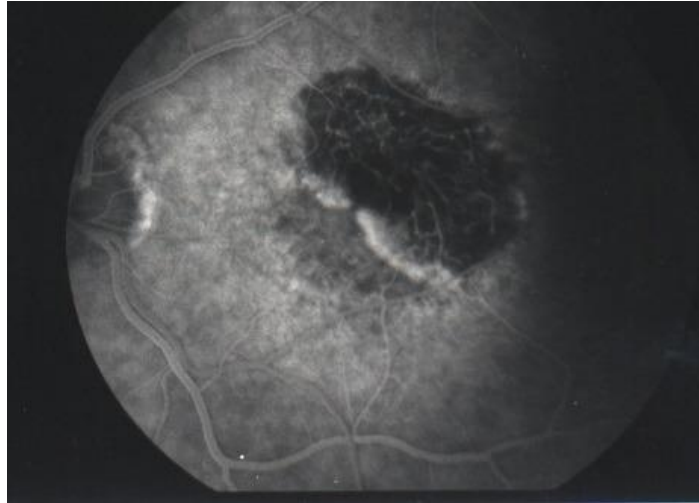


Figura 10. Neovascularización coroidea clásica. Tomada de (Gheorghe, A., Mahdi, L., & Musat, O., 2015).

La *angiografía con verde de indocianina* se utilizó para diagnosticar y guiar el tratamiento en pacientes con DMAE (Figura 11). Las características del tinte permitieron que este modo de angiografía delineara la circulación coroidea mejor que la angiografía con fluoresceína. En pacientes con DMAE seca, la angiografía con verde de indocianina podría ayudar a identificar placas representativas de neovascularización coroidea asintomática, que pueden representar áreas de NVC oculta o zonas divisorias de aguas que pueden predecir una futura transformación exudativa. (Gregori, G., et al, 2011).

La angiografía con verde de indocianina tiene un valor particular en las siguientes circunstancias:

- NVC oculta o mal definida
 - NVC asociada con líquido de hemorragia suprayacente o exudado
 - Distinguir las porciones serosas de las vascularizadas de un DEP fibrovascular.
- (Gregori, G., et al, 2011).

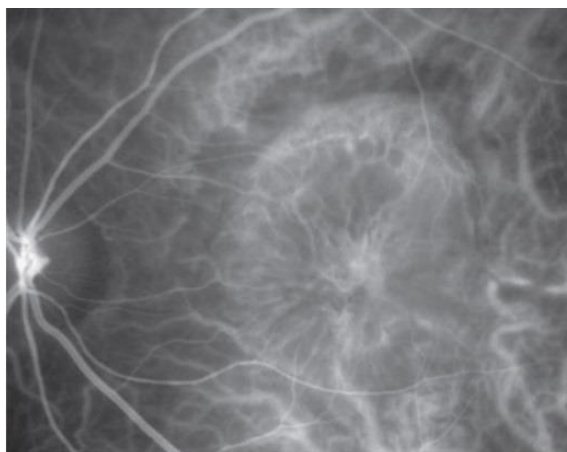


Figura 11. Neovascularización coroidea clásica. Angiografía con verde de indocianina en fase temprana. Tomada de (Gheorghe, A., Mahdi, L., & Musat, O., 2015).

3.3.2.4. Estrategias terapéuticas

Profundizar en los mecanismos de acción de los fármacos anti-VEGF actualmente utilizados podría contribuir al diseño de estrategias terapéuticas más eficaces para la DMAE provocada por efecto del estrés oxidativo (Sobrin, L., 2014).

Básicamente, los regímenes de dosificación de tratamiento anti-VEGF en la DMAE neovascular están en uso clínico.

Actualmente, los tres agentes anti-VEGF intravítreos ampliamente utilizados, ranibizumab, bevacizumab y aflibercept, han demostrado ser tratamientos altamente efectivos que pueden prevenir eficazmente la ceguera en pacientes con DMAE húmeda (Ba, J., et al, 2015) (Park, D., Sun, H. & Lee, S., 2016).

Dado que no existe una cura para la degeneración macular relacionada con la edad, la prevención es el primer enfoque para reducir la pérdida de la visión. El control de los factores de riesgo modificables como el tabaquismo, la hipertensión y el índice de masa corporal podría reducir a la mitad el riesgo de desarrollar degeneración macular relacionada con la edad.

4. CONCLUSIÓN

La integridad estructural y funcional de la retina, así como del epitelio pigmentado de la retina, son esenciales para la visión, ya que dan soporte para el funcionamiento normal de los fotorreceptores y los capilares de la coroides.

Una vez llevada a cabo la revisión de la naturaleza de la retina en respuesta al estrés oxidativo, así como en los estudios e investigaciones consultadas de pacientes con DMAE y RD, se considera que el estrés oxidativo es el factor principal de la muerte de las células del EPR. En general, el estrés oxidativo causa daño en la retina al inducir la disfunción de las células endoteliales, la apoptosis de los pericitos y la angiogénesis. Esto, a su vez, puede activar otras vías metabólicas anormales para producir más ERO, creando así un círculo vicioso.

La muerte celular del EPR, sobre todo en las patologías de DMAE y RD, se puede prevenir parcialmente mediante el tratamiento de fármacos anti-VEGF que son hasta ahora los mayormente utilizados en terapias sobre alguna patología ocular. Estos agentes pueden ser herramientas farmacológicas útiles en el futuro capaces de prevenir la muerte celular del EPR inducida por estrés oxidativo en enfermedades oculares.

En la actualidad, la mayor parte de la evidencia ha sido proporcionada por experimentos con animales, y los efectos terapéuticos clínicos aún no están muy claros. Por lo tanto, se necesita más trabajo en el futuro.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Golden T.-R., Melov S. (2001). Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and aging. *Mechanisms of Ageing and Development*.
2. Li J.-M., Shah A. M. (2003). ROS generation by nonphagocytic NADPH oxidase: potential relevance in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*.
3. Li, C., Miao, X., Li, F., Wang, S., Liu, Q., Wang, Y., & Sun, J. (2017). Oxidative Stress-Related Mechanisms and Antioxidant Therapy in Diabetic Retinopathy. *Oxidative medicine and cellular longevity*.
4. Winkler B. S., Boulton M. E., Gottsch J. D., Sternberg P. (1999). Oxidative damage and age-related macular degeneration. *Molecular Vision*.
5. Wang L., Cano M., Datta S., et al. (2016). Pentraxin 3 recruits complement factor H to protect against oxidative stress-induced complement and inflammasome overactivation. *The Journal of Pathology*.
6. Chan, R. A.-S. (2007). Oxidative Stress and Diabetic Retinopathy. *Hindawi Publishing Corporation*.
7. McMonnies C. (2018). Reactive oxygen species, oxidative stress, glaucoma and hyperbaric oxygen therapy. *Journal of optometry*.
8. Du Y., Miller C. M., Kern T. S. (2003). Hyperglycemia increases mitochondrial superoxide in retina and retinal cells. *Free Radical Biology and Medicine*.
9. Clarke M., Dodson P. M. (2007). PKC inhibition and diabetic microvascular complications. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*.
10. Suzuma K., Takahara N., Suzuma I., et al. (2002) Characterization of protein kinase C β isoform's action on retinoblastoma protein phosphorylation, vascular endothelial growth factor-induced endothelial cell proliferation, and retinal neovascularization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
11. Geraldès P., Hiraoka-Yamamoto J., Matsumoto M., et al. (2009). Activation of PKC-delta and SHP-1 by hyperglycemia causes vascular cell apoptosis and diabetic retinopathy. *Nature Medicine*.
12. Aiello LP, Wong J-S. (2000). Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications. *Kidney International*.

13. Wilkinson C. P., Ferris F. L., Klein R. E., 3rd, et al. (2003). Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*.
14. Wu, M. Y., Yiang, G. T., Lai, T. T., & Li, C. J. (2018). The Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction during the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Oxidative medicine and cellular longevity*,
15. Hurley J.B., Lindsay K.J., Du J. (2015). Glucose, lactate, and shuttling of metabolites in vertebrate retinas. *J. Neurosci. Res*.
16. E B.D., Marfany G. (2020). The relevance of oxidative stress in the pathogenesis and therapy of retinal dystrophies. *Antioxidants*.
17. Yu DY, Cringle SJ. (2005). Retinal degeneration and local oxygen metabolism. *Exp Eye Res*.
18. Sharma, R.K., Netland, P.A., Kedrov, M.A. and Johnson, D.A. (2009), Preconditioning protects the retinal pigment epithelium cells from oxidative stress-induced cell death. *Acta Ophthalmologica*
19. Khandhadia S, Lotery A. Oxidation and age-related macular degeneration: insights from molecular biology. *Expert reviews in molecular medicine*. 2010.
20. Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2000.
21. Campochiaro, J. S.-W. (2005). Oxidative damage is a potential cause of cone cell death in retinitis pigmentosa. *Cellular Physiology*.
22. Thebault, S. (2011). El epitelio pigmentario de la retina en la fusion visual . *Revista Digital Universitaria*,
23. Suzuki M, Kamei M, Itabe H, Yoneda K, Bando H, Kume N, Tano Y. (2007). Oxidized phospholipids in the macula increase with age and in eyes with age-related macular degeneration.
24. Hollyfield JG, Bonilha VL, Rayborn ME, Yang X, Shadrach KG, Lu L, Ufret RL, Salomon RG, Perez VL. (2008). Oxidative damage-induced inflammation initiates age-related macular degeneration. *Nat Med*.
25. Hanus, J., Anderson, C., & Wang, S. (2015). RPE necroptosis in response to oxidative stress and in AMD. *Ageing research reviews*, 24(Pt B), 286–298.
26. Bhutto I, L. G. (2012). Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor. *Mol Aspects Med*.

27. Kempen J. H., O'Colmain B. J., Leske C., et al. (2004). The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Archives of Ophthalmology*
28. Droge W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*.
29. Kowluru, R. A., & Chan, P. S. (2007). Oxidative stress and diabetic retinopathy. *Experimental diabetes research*.
30. Aiello L. P., Avery R. L., Arrigg P. G., et al. (1994). Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *New England Journal of Medicine*.
31. Zhang X., Zeng H., Bao S., Wang N., Gillies M. C. (2014). Diabetic macular edema: new concepts in patho-physiology and treatment. *Cell & Bioscience*.
32. Madsen-Bouterse S. A., Mohammad G., Kanwar M., Kowluru R. A. (2010). Role of mitochondrial DNA damage in the development of diabetic retinopathy, and the metabolic memory phenomenon associated with its progression. *Antioxidants & Redox Signaling*.
33. Kowluru R. A. (2005). Diabetic retinopathy: mitochondrial dysfunction and retinal capillary cell death. *Antioxidants & Redox Signaling*.
34. Cutler RG. (2005). Oxidative stress profiling—part I. Its potential importance in the optimization of human health. *Annals of the New York Academy of Sciences*.
35. Wong W. L., Su X., Li X., et al. (2014). Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Globalization and Health*.
36. Nowak J. Z. (2006). Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacological Reports*.
37. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. (1997). Morphology of early choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration: correlation with activity. *Eye*.
38. Kim SY, Sadda S, Pearlman J, et al. (2002). Morphometric analysis of the macula in eyes with disciform age-related macular degeneration. *Retina*.
39. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. (2002). A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol*.
40. Gregori G, Wang F, Rosenfeld PJ, et al. (2011). Spectral domain optical coherence tomography imaging of drusen in nonexudative age-related macular degeneration. *Oftalmología*.

41. Ferrington D.A., Sinha D., Kaarniranta K. (2016). Defects in retinal pigment epithelial cell proteolysis and the pathology associated with age-related macular degeneration. *Prog. Retin. Eye Res.*
42. Sobrin L., Seddon JM. (2014). Nature and nurture- genes and environment- predice el inicio y la progresión de la degeneración macular. *Prog. Retin. Eye*
43. Ba J, Peng RS, Xu D, et al. (2015). Intravitreal anti-VEGF injections for treating wet age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.*
44. Park DH, Sun HJ, Lee SJ. (2016). A comparison of responses to intravitreal bevacizumab, ranibizumab, or aflibercept injections for neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol.*
45. Jarrett S., Boulton M. (2012). Consequences of oxidative stress in age-related macular degeneration. *Molecular Aspects of Medicine.*
46. Scarpulla R. C. (2011). Nucleus-encoded regulators of mitochondrial function: integration of respiratory chain expression, nutrient sensing and metabolic stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms.*
47. Stitt A. W., Curtis T. M., Chen M., et al. (2016). The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research.*
48. Mishra M., Kowluru R. A. (2015). Epigenetic modification of mitochondrial DNA in the development of diabetic retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.*
49. Gehrs K. M., Anderson D. H., Johnson L. V., Hageman G. S. (2006). Age-related macular degeneration—emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Annals of Medicine.*
50. D. F. Church and W. A. Pryor, (1985). "Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications," *Environmental Health Perspectives*, vol. 64, pp. 111–126.
51. Juel, H. B., Faber, C., Svendsen, S. G., Vallejo, A. N., & Nissen, M. H. (2013). Inflammatory cytokines protect retinal pigment epithelial cells from oxidative stress-induced death.
52. Coleman, H. R., Chan, C. C., Ferris, F. L., 3rd, & Chew, E. Y. (2008). Age-related macular degeneration. *Lancet (London, England)*, 372(9652), 1835–1845.

53. Bressler NM, Silva JC, Bressler SB, Fine SL, Green WR. (1994). Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. *Retina*.
54. Gheorghe, A., Mahdi, L., & Musat, O. (2015). AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Romanian journal of ophthalmology*, 59(2), 74–77.
55. Coleman H. R., Chan C. C., Ferris F. L., 3rd, Chew E. Y. (2008). Age-related macular degeneration. *Lancet*.
56. Biesemeier A, Taubitz T, Julien S, Yoeruek E, Schraermeyer U. (2014). Choriocapillaris breakdown precedes retinal degeneration in age-related macular degeneration. *Neurobiol Aging*.
57. Martin D, Maguire M, Fine S, et al. (2011). Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration (AMD) *N Engl J Med*.
58. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al. (2007). Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*.
59. Lorenzi M. (2007). The Polyol Pathway as a Mechanism for Diabetic Retinopathy: Attractive, Elusive, and Resilient. Hindawi Publishing Corporation. 1-10. 31.
60. Lorenzi M and Oates P. (2008). The polyol Pathway and Diabetic Retinopathy. En: Elia J.Duh, Diabetic Retinopathy. Baltimore (USA): Humana Press; 159-186.
61. Madsen-Bouterse S. A., Kowluru R. A. (2008). Oxidative Stress and diabetic retinopathy: Pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *REV Endocr Disord*. 9: 315-327.
62. Stitt A. (2008). The role of Advanced Glycation in Diabetic Retinopathy. En: Elia J. Duh,. Diabetic Retinopathy. Baltimore (USA). Humana Press; 2008: 187-206.