

ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO (DHA) Y EL RESVERATROL EN EL MANEJO
DE LA ANGIOGÉNESIS A NIVEL OCULAR: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Laura María Londoño David

Sara Liz Torres Rivas

Línea de Investigación: Salud Pública

Director Científico: Alejandra Cano Paniagua

Director Metodológico: Yadira Galeano Castañeda

UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO

FACULTAD DE OPTOMETRÍA

MEDELLÍN, JUNIO 2020

NOTA DE ACEPTACIÓN

Firma Director Metodológico

Firma Director Científico

Medellín, Junio de 2020

Contenido

| | |
|---|----|
| Introducción | 6 |
| 1. Planteamiento del problema | 8 |
| 1.1 Antecedentes | 8 |
| 1.2 Descripción del problema | 9 |
| 1.3 Problema de investigación | 10 |
| 2. Objetivos | 11 |
| 2.1 Objetivo general | 11 |
| 2.2 Objetivos específicos..... | 11 |
| 3. Justificación | 12 |
| 4. Marco teórico..... | 13 |
| 4.1 Patologías oculares | 13 |
| 4.2 Neovascularización | 14 |
| 4.2.1 Angiogénesis | 15 |
| 4.3 Estrés oxidativo | 16 |
| 4.4 Antioxidantes y antiangiogénicos naturales..... | 17 |
| 4.4.1 Resveratrol | 17 |
| 4.4.2 El ácido docosahexaenoico (DHA) | 19 |
| 5. Metodología..... | 22 |
| 5.1 Diseño | 22 |
| 5.1 Estrategia de búsqueda..... | 22 |
| 5.1 Criterios de inclusión y exclusión | 22 |
| 6. Resultados | 24 |

| | |
|---|----|
| 6.1 Uso del resveratrol en la angiogénesis ocular | 33 |
| 6.2 Uso del DHA en la angiogénesis ocular | 34 |
| 7. Discusión..... | 36 |
| 8. Conclusiones..... | 38 |
| Referencias bibliográficas | 39 |

Lista de figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Estructura química y fuentes naturales de resveratrol, presente principalmente en cereales, frutas, verduras, legumbres secas y bebidas de origen vegetal, como té, café y vino..... | 18 |
| Figura 2. Estructura química del DHA y funciones nutricionales y beneficios en la salud del ser humano..... | 20 |
| Figura 3. Resultados de búsqueda en la revisión bibliográfica | 24 |

Lista de gráficas

| | |
|--|----|
| Gráfica 1. Fuentes de información | 25 |
| Gráfica 2. Clasificación de artículos clínicos | 26 |
| Gráfica 3. Caracterización por tipo de muestra | 27 |
| Gráfica 4. Ubicación geográfica por continente | 28 |
| Gráfica 5. Caracterización geográfica por país | 28 |
| Gráfica 6. Posición tomada frente al tema | 29 |

Lista de tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Artículos de mayor relevancia en la revisión bibliográfica | 54 |
|---|----|

Introducción

El globo ocular es un órgano compuesto por diferentes estructuras como la córnea, el cristalino, la retina, la úvea y el nervio óptico, estas estructuras son susceptibles de alterarse y desencadenar diversas alteraciones tales como, ojo seco, glaucoma, cataratas, degeneración macular relacionada con edad, edema macular cistoide, retinopatía diabética y la retinopatía del prematuro, en estas afecciones oculares intervienen procesos de estrés oxidativo y vascularización anómala (angiogénesis).

El manejo de las alteraciones oculares tiene con fundamento los tratamientos farmacológicos y quirúrgicos, la fotocoagulación, criogenia o cirugía laser, sin embargo, las alternativas naturales son poco usadas en estos pacientes. Desde tiempos antiguos se ha identificado el uso de compuestos naturales como alternativas medicinales, incluso en afecciones oculares, llegándose a considerar el uso de estos dentro de la cotidianidad, en apoyo a tratamientos para la salud ocular, principalmente por la alta accesibilidad que tienen las personas a la medicina natural. Como es el caso de los antioxidantes que son moléculas o sustancias naturales con la capacidad de prevenir o retrasar la oxidación de otras moléculas.

Algunos antioxidantes naturales como el resveratrol y el ácido docosahexaenoico (DHA) han sido estudiados por sus potenciales propiedades en diferentes afecciones oculares, como el glaucoma, la catarata, la degeneración macular, el edema macular cistoide, la retinopatía diabética, entre otras. El resveratrol es un compuesto presente principalmente en la piel de las uvas, en consecuencia, puede encontrarse en el vino tinto, el resveratrol favorece la capacidad antioxidante, anticancerígena, antiinflamatoria y antiangiogénica, además, de tener un efecto benéfico a nivel cardiovascular, en la diabetes y en la longevidad. Por su parte, el DHA está presente en el omega-3, encontrándose en alimentos como el pescado y los mariscos, es un antioxidante que mejora triglicéridos, presión arterial, inflamación, problemas cardíacos, desarrollo fetal

de cerebro y retina, y ayuda a reducir marcadores inflamatorios de la lágrima en pacientes con y sin glaucoma.

Reconociendo la importancia de los compuestos mencionados y su posible utilidad en algunas patologías oculares, se realizó una revisión bibliográfica mediante la búsqueda y recopilación de información ya existente en artículos científicos, con el fin de brindar información sobre el uso del ácido docosahexaenoico (DHA) y el resveratrol en el manejo de la angiogénesis ocular.

1. Planteamiento del problema

1.1 Antecedentes

La medicina natural surgió desde tiempos inmemoriales y desde entonces se ha transmitido a través de varios miles de generaciones hasta la actualidad (1), convirtiéndose en objeto de tradición cultural y siendo parte importante de la medicina, en el tratamiento y prevención de múltiples enfermedades del ser humano (2,3). En 2002, Rodríguez y colaboradores realizaron un estudio donde se listan enfermedades comunes asociadas al uso frecuente de medicina natural, enfermedades crónicas tales como: asma, hipertensión, artrosis y cefaleas (1). Sin embargo, el uso de compuestos naturales en el tratamiento de enfermedades abarca un amplio número de patologías: enfermedades metabólicas (3), alzhéimer (4), párkinson (5), patologías renales (6), afecciones dérmicas (7), enfermedades mentales (8), entre muchas otras. De igual forma, las patologías oculares no son la excepción, siendo usada la medicina natural para el tratamiento de afecciones como ceguera nocturna, cataratas y glaucoma (9).

Sin embargo, los medicamentos administrados por vía sistémica pueden generar efectos adversos no deseados, lo que plantea un desafío importante en el tratamiento de patologías oculares (10) y lleva a considerar la medicina natural como alternativa complementaria, tratamiento y prevención (9). En la búsqueda de alternativas al uso sistémico de medicamentos, se ha relacionado el efecto de la alimentación equilibrada y rica en antioxidantes sobre distintos niveles de la retina, e incluso parámetros de control y seguimiento de los signos y síntomas en distintos procesos patológicos oculares (11,12). Por esto, se ha considerado el efecto de algunos componentes naturales como luteína y zeaxantina, omega-3, vitaminas C y E, resveratrol, galato de epigallocatequina, isoliquiritigenina, ácido gambogico, entre otros, en tratamiento o prevención del estrés oxidativo (9).

Específicamente enfocados en el resveratrol y el DHA, se ha reportado su uso en diferentes tipos de patologías como son el ojo seco, glaucoma, cataratas,

degeneración macular relacionada con edad, edema macular cistoide, retinopatía diabética y la retinopatía del prematuro. Estudios recientes reportan su uso en el tratamiento y prevención de patologías oculares, como las mencionadas anteriormente (13); específicamente, estudios experimentales sugieren que el resveratrol inhibe la neovascularización corneal a través de administración oral, pudiendo ser usado como antiangiogénico (13–15).

De igual forma, se ha reportado que los pacientes que inician la administración de suplementos de palmitato de vitamina A pueden beneficiarse de la adición de ácido docosahexaenoico (DHA) en los primeros 2 años de tratamiento para la retinitis pigmentosa, una degeneración retiniana hereditaria caracterizada típicamente por ceguera nocturna, seguida de una pérdida progresiva del campo visual periférico (16), reconociendo beneficios de este compuesto en la salud ocular.

En concreto, se han reportado en los últimos años propiedades benéficas del uso de resveratrol y el DHA como antiangiogénicos, ayudando en algunos casos a mejorar la agudeza visual y prevenir el deterioro de esta.

1.2 Descripción del problema

Diferentes patologías oculares afectan la salud visual de millones de personas a nivel mundial (17). Afecciones como la inflamación ocular, la degeneración macular relacionada con la edad, el glaucoma y las cataratas, entre otros, han sido principalmente tratadas con productos químicos y medicamentos a través de estudios clínicos o experimentales, sin embargo, estos pueden desencadenar diversos efectos secundarios debidos a su uso.

Algunos estudios reportan una influencia de compuestos naturales en las afecciones oculares anteriormente mencionadas, tomando especial relevancia por sus efectos en la salud visual. Por ejemplo, se ha identificado la implementación de resveratrol y DHA en la mejora del almacenamiento del epitelio pigmentario retinal en adultos, la degeneración retiniana inducida por la

luz, la atenuación de la condición inflamatoria de la retina y el daño a causa de la retinopatía diabética (18–21). Se resalta, además, el uso de estos dos compuestos en la angiogénesis ocular, proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos, a partir de un estímulo fisiológico y patológico asociado con múltiples afecciones oculares y la pérdida de la agudeza visual.

Debido a lo anterior, es necesario recopilar información clara y sintética relacionada con el uso del resveratrol y el DHA como antiangiogénicos en procesos de neovascularización ocular, que permita evidenciar los posibles resultados contundentes que promuevan el beneficio de ambos compuestos en la angiogénesis ocular.

1.3 Problema de investigación

Reconociendo la importancia del uso de compuestos naturales en el tratamiento de patologías como el ojo seco, glaucoma, cataratas, degeneración macular relacionada con edad, edema macular cistoide, retinopatía diabética y la retinopatía del prematuro, la presente investigación busca describir cómo se ha utilizado el DHA y el resveratrol en afecciones como la angiogénesis ocular, siendo este un proceso altamente relacionado con la disminución de la agudeza visual. Por tal motivo se plantea la pregunta de investigación: ¿Qué evidencia existe del uso del DHA y resveratrol en el manejo de la angiogénesis a nivel ocular?

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Describir la evidencia existente del uso del DHA y resveratrol en el manejo de la angiogénesis a nivel ocular a través de una revisión bibliográfica.

2.2 Objetivos específicos

Determinar las características del DHA y el resveratrol como compuestos naturales con aplicaciones a nivel ocular.

Identificar en los estudios encontrados los factores asociados al uso del DHA y el resveratrol en la angiogénesis ocular.

3. Justificación

Debido a la importancia de la salud visual en la calidad de vida del ser humano, se ha sugerido a través del tiempo la implementación de alternativas naturales para la prevención y/o tratamiento en diferentes afecciones oculares, principalmente debido a la fácil accesibilidad a estos componentes y su fácil incorporación en la cotidianidad (9). A nivel mundial se ha planteado el uso de resveratrol y el DHA como alternativas naturales con efectos preventivos o para el tratamiento complementario de afecciones en la salud visual (9,12,13) resaltando el uso de estos en la angiogénesis ocular.

Reconociendo la importancia de la síntesis de información para lograr un resumen conciso, objetivo y lógico del conocimiento actual, en este trabajo se pretende a partir de una revisión bibliográfica recopilar, organizar, identificar y describir artículos científicos relacionados con el uso del DHA y el resveratrol en la angiogénesis ocular, con el fin de brindarle a los estudiantes de optometría, a los optómetras, y al público en general información relevante sobre como beneficia el consumo de DHA y el resveratrol en la angiogénesis a nivel ocular, ya que mediante la información encontrada y el conocimiento sobre la afectación de las diversas patologías como el ojo seco, la degeneración macular relacionada con la edad, el glaucoma, la catarata, el edema macular cistoide, la retinopatía del prematuro y la retinopatía diabética, se puede propiciar una detección temprana y oportuna para así lograr beneficiar a los pacientes, y en el caso de los optómetras poder facilitar la prescripción de este tipo de alternativas naturales asociadas al tratamiento clínico a nivel ocular, evitando de alguna manera la pérdida visual.

4. Marco teórico

4.1 Patologías oculares

Las patologías oculares son afecciones o alteraciones a nivel ocular, ocasionando complicaciones en la calidad de vida de las personas (9). Algunas patologías comunes hacen referencia a degeneraciones retinianas y maculares, glaucoma, uveítis, cataratas y distrofias corneales, neuropatías ópticas y ambliopía, estrabismo y trastornos de la motilidad ocular, siendo las principales causas de pérdida de visión progresiva e irreversible en todo el mundo (9,12,13,22). Se han relacionado diferentes factores asociados con las patologías oculares como la edad, la predisposición genética, el estrés oxidativo, la inflamación, la tumorigénesis, la neovascularización es el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos estimulados por un daño o alteración patológica que contribuye como nutrición vascular como por ejemplo en tumores, de tal manera que se asociada a la angiogénesis, la isquemia y la diabetes (9).

Las patologías oculares son de especial interés en el campo de la salud, debido a que el ojo presenta una estructura anatómica compleja al estar formado por dos segmentos, lo que puede afectar el paso de un fármaco administrado sistémicamente desde la sangre al humor acuoso o la retina. Adicionalmente, el ojo es un órgano propenso al estrés oxidativo debido a la alta exposición a la luz ultravioleta, la luz de las pantallas televisión, computadoras y teléfonos móviles (23–25), factor que promueve los procesos de neovascularización y por tanto, la pérdida en la agudeza visual.

Entre las patologías asociadas se encuentran: la catarata, la cual es una opacidad por la pérdida de transparencia del cristalino del ojo o de su cápsula, la cual impide el paso de la luz, siendo causa de la pérdida total o parcial de la visión (12,14,26,27); está el ojo seco que tal como se encuentra documentado en el DEWS II “el ojo seco es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular, que se caracteriza por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal, acompañada de síntomas oculares, con inestabilidad e

hiperosmolaridad de la superficie ocular, inflamación y daño de la superficie ocular” (3,9,12,28,29); de igual forma está relacionado el glaucoma, es decir daño al nervio óptico producido por un acumulo de líquido que aumenta la presión intraocular, causando ceguera (30), también se encuentra la degeneración macular asociada a la edad (DMRE) la cual según la academia americana de oftalmología es un problema retinal producido por un daño macular, causante de pérdida de visión central, de la cual actualmente no se conoce un tratamiento, pero esta evidenciada su atenuación gracias a alimentos antioxidantes (31–35), el edema macular cistoide que es la acumulación de líquido en la retina central (la mácula), la cual se debe a la pérdida de los capilares dilatados, más específicamente de fluido intrarretinal entre la capa plexiforme externa y la capa nuclear interna en la región macular, con una separación radial de las fibras nerviosas de Henle y la formación de un espacio quístico (36); además de, retinopatías como la retinopatía del prematuro la cual es una enfermedad vaso proliferativa que afecta a los recién nacidos prematuros y que se produce en el momento del desarrollo y maduración vascular, produciendo un crecimiento irregular o anómalo de vasos sanguíneos en la retina del bebé (37), y está la retinopatía diabética caracterizada por daño en los vasos sanguíneos del tejido ubicado en la parte posterior del ojo debido a los niveles altos de azúcar en la sangre, estos vasos sanguíneos pueden hincharse, dando lugar a fugas de líquido, o cerrarse e impedir que fluya la sangre, se caracteriza por la generación de nuevos vasos sanguíneos anormales en la retina, causando pérdida de visión (18,38,39).

4.2 Neovascularización

La córnea normal no tiene sangre ni vasos linfáticos, lo cual es una característica esencial para la transparencia corneal y el rendimiento visual óptimo de la córnea (40).

Para proporcionar la función visual, la córnea, el humor acuoso, el humor vítreo y la fovea son avasculares para experimentar fototransducción y convertir

fotones en señales eléctricas para su transmisión a la corteza visual en el cerebro (28).

Sin embargo, una complicación común secundaria a varias enfermedades corneales es la neovascularización, esta se refiere a la aparición de nuevos vasos sanguíneos que pueden comprometer la agudeza visual (14).

La neovascularización corneal puede ser inducida por una amplia gama de trastornos inflamatorios, infecciosos, degenerativos o traumáticos, provocando cicatrices corneales, edema, deposición lipídica e inflamación que pueden alterar significativamente la agudeza visual (41).

Las enfermedades neovasculares en el ojo son responsables de muchos casos de pérdida de visión, siendo comunes la degeneración macular exudativa relacionada con la edad, la retinopatía diabética proliferativa y la retinopatía del prematuro (37), las cuales comparten los mecanismos fisiopatológicos de la neovascularización, lo que conduce primero a la acumulación de líquido y hemorragia en la retina y finalmente al desprendimiento de retina y muerte/degeneración del fotorreceptor (14,15,37).

4.2.1 Angiogénesis

La angiogénesis es un proceso de neovascularización en el cual se da la formación de nuevos vasos capilares a partir de vasos preexistentes por un estímulo fisiológico de desarrollo patológico por la diferenciación de células endoteliales que recubren las paredes internas de los vasos sanguíneos (42). Durante la angiogénesis ocular rápida no controlada, se forma una vasculatura frágil y con fugas lo que conlleva a hemorragia y acumulación de fluidos y exudados de proteínas en las cavidades oculares, provocando una reducción en la transparencia de la córnea y un deterioro de la estructura y la función de las neuronas de la retina, lo que finalmente resulta en la pérdida de la visión (43).

Debido a la alta relación de la angiogénesis en la pérdida de la visión, se cuentan con diversos tratamientos como la fotocoagulación láser de la retina ha demostrado ser efectiva en la disminución la neovascularización en algunas

enfermedades como la retinopatía del prematuro, la retinopatía diabética, la degeneración macular relacionada con la edad, entre otras. Sin embargo, el mecanismo de acción de este tratamiento está basado en la destrucción intencional de tejido retiniano, por lo tanto, el tratamiento puede comprometer la visión por su propia cuenta. Es por esto que es deseable que se genere el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas (38).

Además, se han usado medicamentos para inhibir la formación de nuevos vasos, como pegaganib sódico, acetato de triamcinolona, acetato de anecortave, ranibizumab y bevacizumab (42). No obstante, el uso prolongado de medicamentos puede generar diversos efectos secundarios como inflamación intraocular, hemorragia ocular y desprendimiento de retina (44).

4.3 Estrés oxidativo

Los radicales libres derivados del oxígeno se generan normalmente en muchas vías. Cuando los radicales libres exceden la capacidad antioxidante, la lesión celular causa diversos cambios patológicos en los órganos. El desequilibrio o desbalance entre la generación de radicales libres (sustancias oxidantes) y la defensa antioxidante se conoce como estrés oxidativo (11,16).

El estrés oxidativo desempeña un importante papel en el desarrollo de varias enfermedades oculares y sistémicas, pues conduce a la producción de daño tisular (16), lo que podría afectar macromoléculas como lípidos, proteínas, ácidos nucleicos, resultando en disfunción celular y muerte celular (20). Diferentes enfermedades oculares relacionadas con el estrés oxidativo, tales como el glaucoma, cataratas, la retinopatía diabética y degeneración macular (11,16,20). Específicamente, se ha enfatizado en el rol del estrés oxidativo en la neovascularización ocular y los efectos pro-angiogénicos del ambiente oxidativo en el tejido ocular (45), es decir, que el estrés oxidativo promueve los procesos de angiogénesis a nivel ocular.

4.4 Antioxidantes y antiangiogénicos naturales

Los antioxidantes y antiangiogénicos son alternativas naturales con capacidad terapéutica y preventiva, donde un antioxidante es una molécula o sustancia natural que previene o retarda la oxidación de otra molécula, mientras que un antiangiogénico es un agente químico o biológico, capaz de inhibir o reducir la formación de nuevos vasos sanguíneos. Algunos componentes naturales como luteína y zeaxantina, omega-3, vitaminas C y E, resveratrol, galato de epigallocatequina, isoliquiritigenina, ácido ambogico, entre otros, tienen propiedades antioxidantes con uso potencial en la protección ocular, pudiendo ser útiles en tratamientos o prevención del estrés oxidativo (9).

Por ejemplo, los suplementos de vitamina A han mejorado algunos aspectos de la función retiniana en pacientes con retinitis pigmentosa (12); de igual forma, la suplementación con luteína ha disminuido las tasas de degeneración de la retina y disminución visual (46).

Dada la importante relación entre el estrés oxidativo y la angiogénesis, donde esta se inicia por demanda de oxígeno y nutrientes de los tejidos, inducida por el estrés oxidativo y el factor de crecimiento endotelial vascular, de tal manera que diversos compuestos naturales con reconocidas propiedades antioxidantes se han considerado también por sus posibles efectos en la inhibición de la formación de nuevos vasos sanguíneos (antiangiogénicos), como es el caso del resveratrol (11,13) y el DHA (47,48).

4.4.1 Resveratrol

El resveratrol es un polifenol natural que se encuentra en diversos tipos de plantas, como uvas rojas, maní y cacao (13) como puede observarse en la Figura 1, su relevancia radica en el fácil acceso para la población en general, por lo que despierta gran interés en la comunidad científica y las empresas que invierten en aditivos alimentarios, cosméticos y "medicina natural" (21).

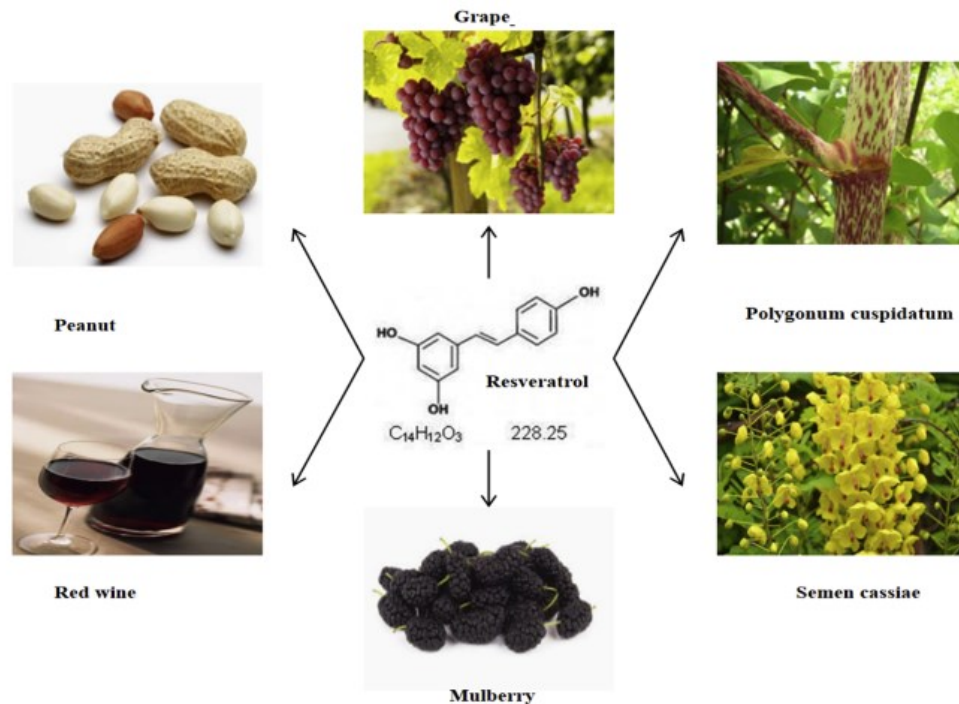


Figura 1. Estructura química y fuentes naturales de resveratrol, presente principalmente en cereales, frutas, verduras, legumbres secas y bebidas de origen vegetal, como té, café y vino (49)

En la naturaleza, el resveratrol existe en dos isoformas, la forma cis y la forma trans, sin embargo, su forma biológicamente activa es la isoforma trans, que es la que la forma con buena capacidad de absorción, y un metabolismo más rápido. Debido a que el resveratrol es principalmente un antioxidante eficaz, sobre el sistema cardiovascular, la diabetes, la angiogenesis, como antiagregante plaquetario, antiinflamatorio, anticancerígeno, antioxidante y antialérgico, su mecanismo de acción molecular gira significativamente en torno a las vías relacionadas con el estrés oxidativo, por lo que se hace referencia a sus propiedades angiogénicas (50).

Diversos estudios de este compuesto reportan efectos positivos en la salud humana relacionados principalmente con la inhibición de la oxidación de lipoproteínas de baja densidad o colesterol malo, actividad quimiopreventiva del cáncer, supresión de la angiogénesis, el crecimiento tumoral, cicatrización de heridas y diabetes (51,52); además, se ha reconocido su función como protector

de las células progenitoras endoteliales, que contribuyen a la renovación de los vasos sanguíneos lesionados (22,53).

En un estudio realizado por Brakenhielm y colaboradores en 2002 se estudió la propiedad antiangiogénica del resveratrol en varios modelos in vivo, incluido el modelo corneal de ratón, el ensayo de membrana corioalantoidea de pollo, un modelo de curación de heridas y un modelo de tumor (22,53).

4.4.2 El ácido docosahexaenoico (DHA)

El ácido docosahexaenoico (DHA) es uno de los principales ácidos grasos poliinsaturados del Omega-3, el cual ayuda a mejorar los niveles de triglicéridos, presión arterial, inflamaciones, alteraciones cardiacas, también influye en el desarrollo fetal del cerebro y la retina y el sistema nervioso central, requiriéndose su transporte en la membrana celular para mantener el nivel de capacidad antioxidante (36). Se encuentra en fuentes alimenticias como el salmón rojo, sardinas, mejillones y trucha, constituyendo una grasa esencial antiinflamatoria y estructural para fotorreceptores de retina y tejido neural (35).

El DHA hace parte de los ácidos grasos, componente mayoritario en la corteza cerebral, ayudando a la construcción de la bicapa lipídica, la transducción de señales, la transmisión de neurotransmisores, la formación de sinapsis, para mantener el desarrollo y la función normales del cerebro (34,54). De igual forma, está estrechamente relacionado con la función fisiológica del cuerpo con efectos como la inhibición de la agregación plaquetaria, la antitrombosis, la regulación de los lípidos, la mejora de la inmunidad, la promoción de la inteligencia, entre otros (55), lo cual puede evidenciarse en la Figura 2.

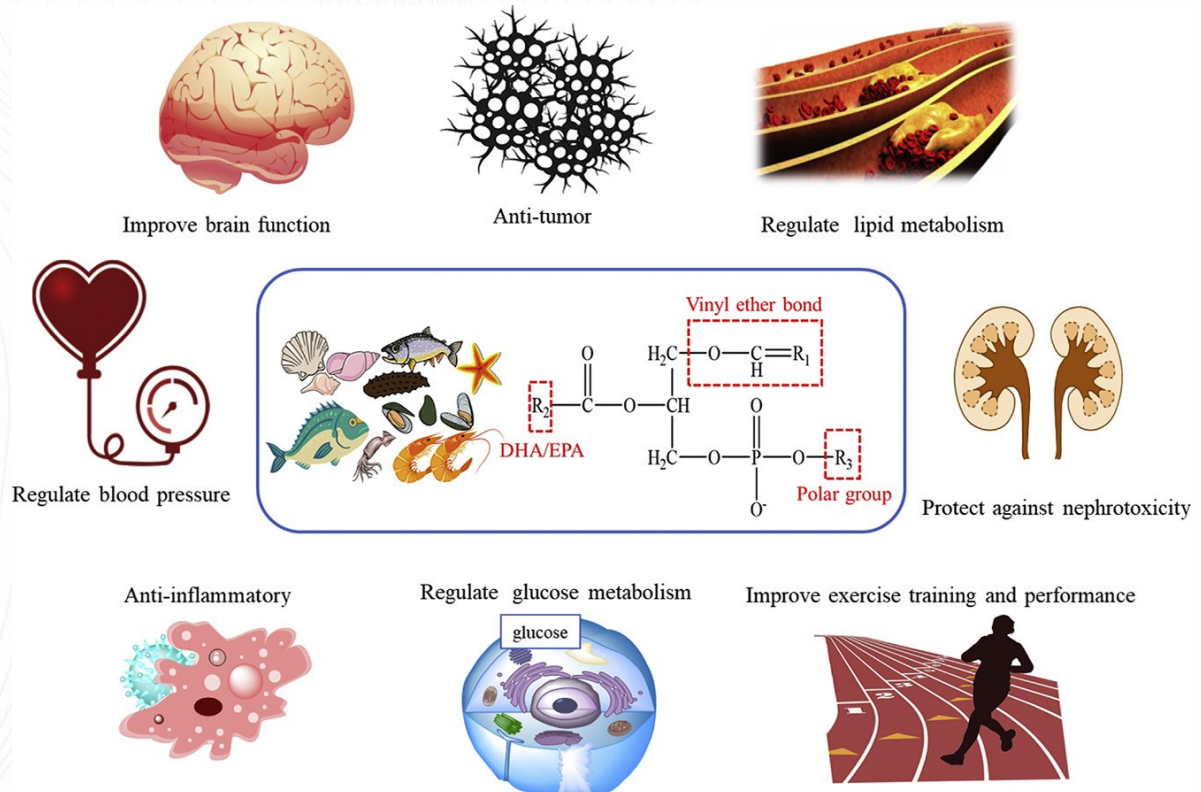


Figura 2. Estructura química del DHA y funciones nutricionales y beneficios en la salud del ser humano (54)

El uso del DHA en ensayos clínicos y experimentales contrarrestó ligeramente los efectos secundarios en tratamientos para el colesterol (56). Además, se reportan usos para dilatar los vasos sanguíneos, regular la presión arterial y mejorar la perfusión tisular para desempeñar un papel en la protección del sistema cardiovascular (57). Se ha registrado la implementación de DHA en tratamientos neuronales con animales, obteniendo resultados satisfactorios, sugiriendo su potencial como protector neuronal (55,57–59). Del mismo modo, se identifica su uso para prevenir y/o tratar varias afecciones inflamatorias crónicas como asma, enfermedades inflamatorias del intestino, artritis reumatoide, hepatosteatosi no alcohólica, así como indicaciones oftálmicas, incluida la enfermedad del ojo seco y degeneración macular asociada con la edad (60).

Después de la absorción intestinal el DHA ejerce numerosos efectos biológicos sobre los vasos sanguíneos y los tejidos a través de la transducción de señales, la regulación génica y la remodelación estructural y funcional de la membrana (33). En la retina, el DHA aumenta la actividad mitocondrial y tiene efectos antioxidantes, antiinflamatorios, antiapoptóticos, debido a procesos como el estrés oxidativo se ve afectada la actividad mitocondrial por manejar niveles bajos de antioxidantes, causando oxidación y muerte celular, que a su vez afecta el sistema nervioso central y desencadena un envejecimiento prematuro, ya que la regulación antioxidante está relacionada con el proceso de respiración celular que se realiza a nivel mitocondrial donde genéticamente tiene un linaje materno, al intervenir en el ciclo de respiración, tiene efectos antioxidantes, es decir transfiere electrones, lo que disminuye radicales libres de oxígeno (61)

5. Metodología

5.1 Diseño

Se realizó una revisión bibliográfica de documentos de sociedades científicas dedicadas a salud visual, así como de revisiones en estudios científicos indexados en las bases de datos.

5.1 Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se limitó a los últimos 20 años (2000-2020), incluyendo trabajos escritos en español o inglés. La búsqueda se realizó en Science Direct, Scopus, y PubMed. Se emplearon las palabras clave “docosahexaenoic acid”, “resveratrol”, “ocular neovascularization”, “ocular angiogenesis”, “ocular disease”, incluyendo sus traducciones en español.

5.1 Criterios de inclusión y exclusión

En la búsqueda de literatura se incluyeron todo tipo de documentos aportados por las diferentes sociedades y asociaciones científicas, relacionados con el tema en cuestión. Con respecto a los artículos científicos se aplicó como criterio de inclusión que los estudios realizados presentaran información concluyente del uso y efectos del DHA y el resveratrol en la angiogénesis ocular.

El principal criterio de exclusión fue que los artículos no incluyeran información sobre la angiogénesis ocular, ni temática asociada a la neovascularización y el estrés oxidativo.

Para la inclusión y exclusión de artículos se revisó inicialmente el título y abstract del documento publicado, seleccionando aquellas publicaciones relevantes para la investigación. Los artículos seleccionados fueron leídos en su totalidad para determinar los aspectos relevantes para la revisión bibliográfica.

La recolección de los datos se realizó en una base de datos construida en Excel®.

De los artículos incluidos se determinaron los siguientes aspectos: los tratamientos aplicados con el DHA y resveratrol, la gran mejoría mostrada por la

influencia de los tratamientos aplicados con el DHA y resveratrol en pacientes con patologías oculares y si su aplicación demostró la protección (prevención) ocular, efectos beneficios o retraso de afectaciones oculares por patologías relacionadas con el estrés oxidativo.

6. Resultados

La revisión bibliográfica del uso del ácido docosahexaenoico (DHA) y el resveratrol en el manejo de la angiogénesis ocular arrojó un número amplio de resultados. En total fueron incluidos en la revisión 83 artículos científicos (Figura 3) con fecha de publicación desde el año 2001 a 2020. Fueron incluidos 22 artículos publicados en los años 2019 y 2020.

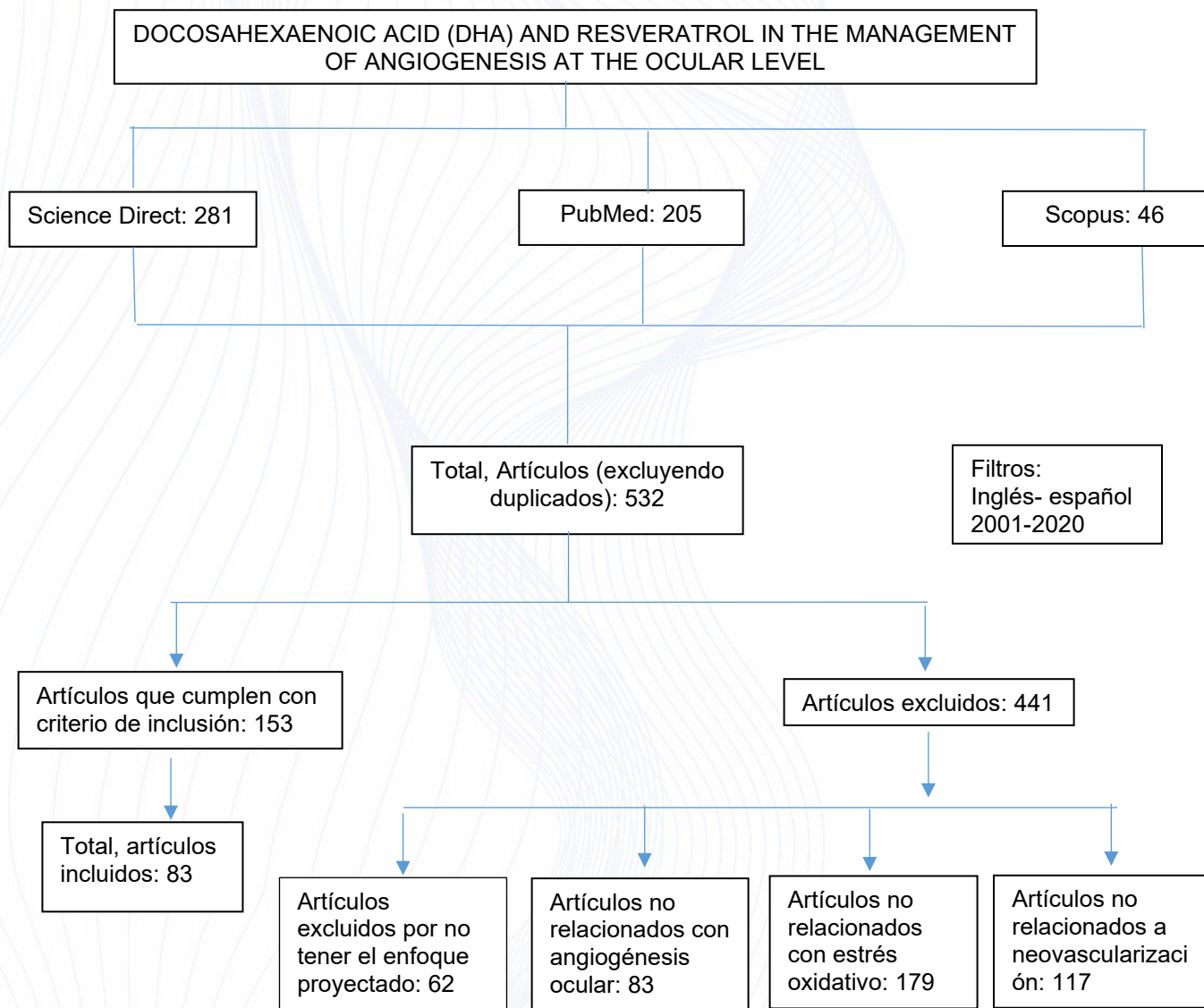
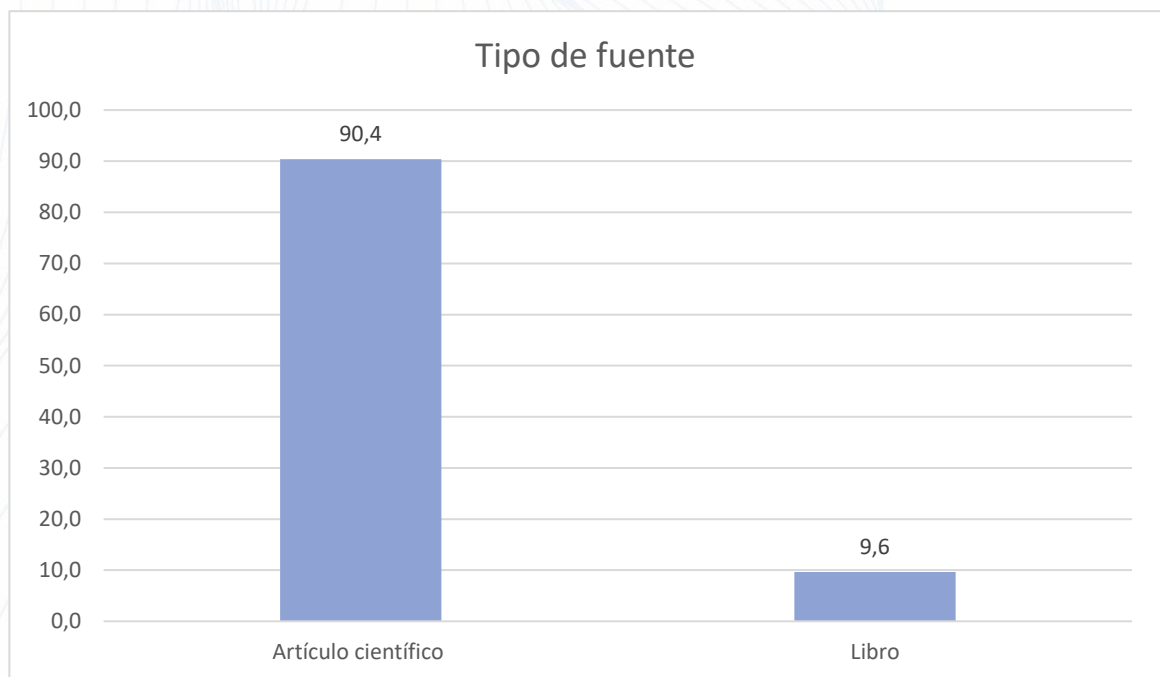


Figura 3. Resultados de búsqueda en la revisión bibliográfica

Entre las fuentes consultadas se encontraron un 9,6% correspondiente libros científicos y clínicos y un 90,4% relacionado con artículos científicos, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión de la metodología propuesta. Ver grafica 1.



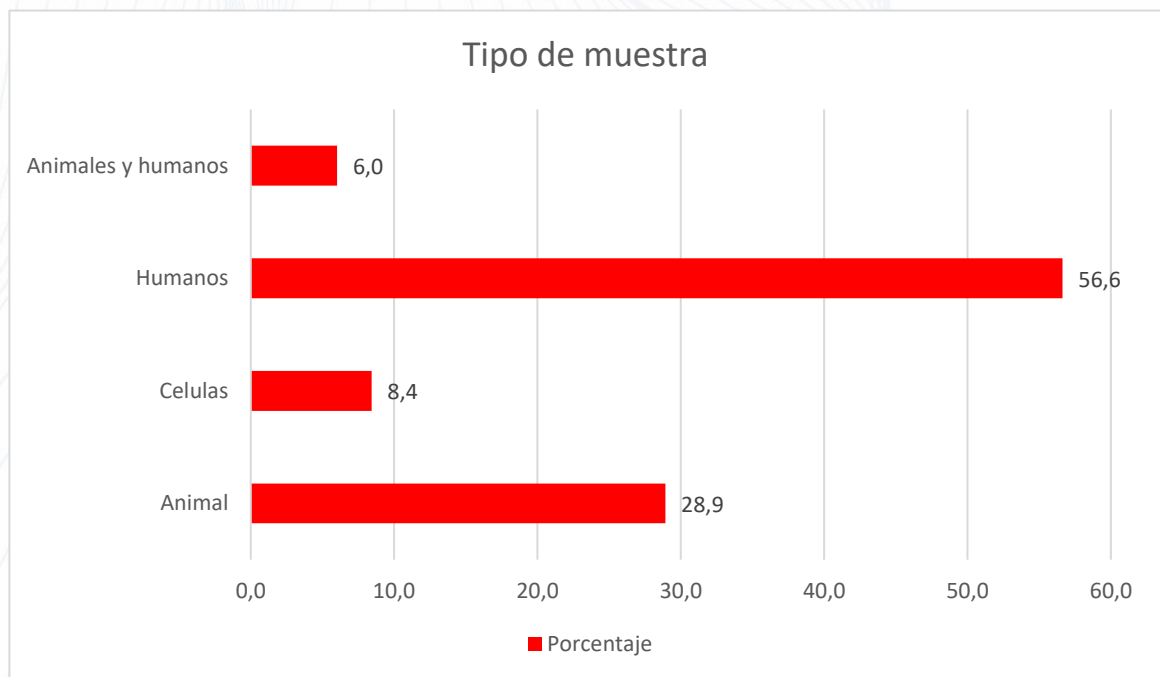
Gráfica 1. Fuentes de información

Las fuentes consultadas se dividen de la siguiente manera: revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas y metaanálisis, estudios clínicos de cohorte, casos y controles, y estudios observacionales. Ver grafica 2.



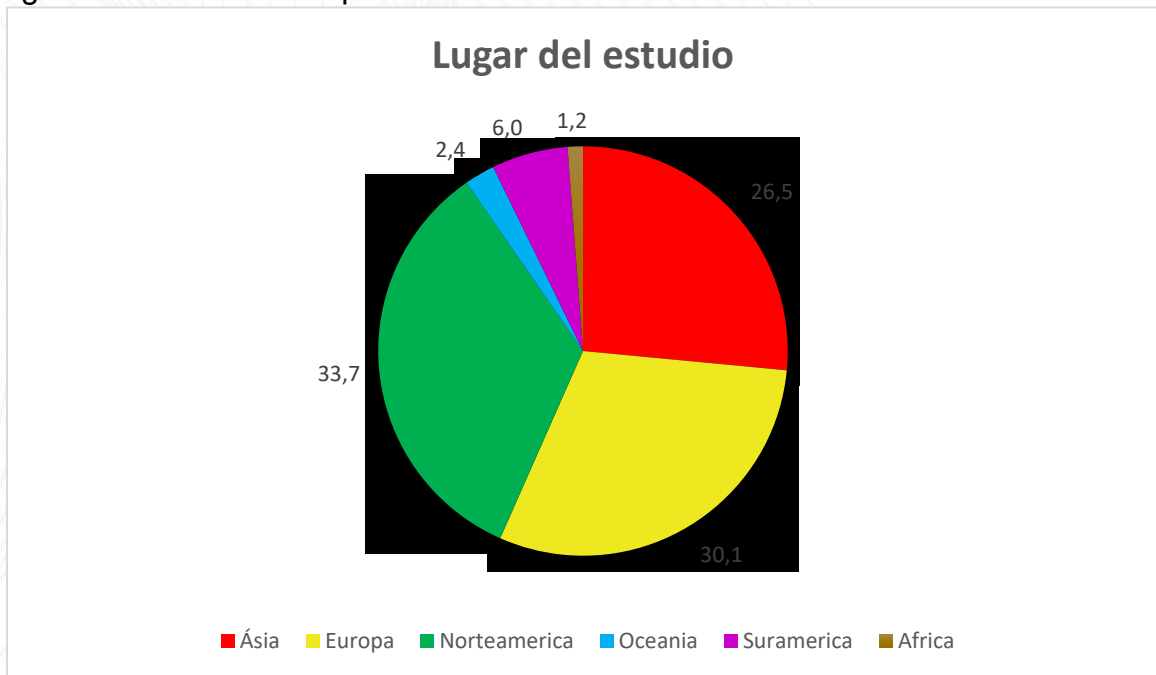
Gráfica 2. Tipos de estudio

El tipo de muestra mencionado o utilizado en los estudios fue de varios tipos, se encontraron artículos referentes a humanos, animales, realizados o estudiados en células de orígenes humanos o animales y realizados tanto en humanos como en animales. Ver grafica 3.

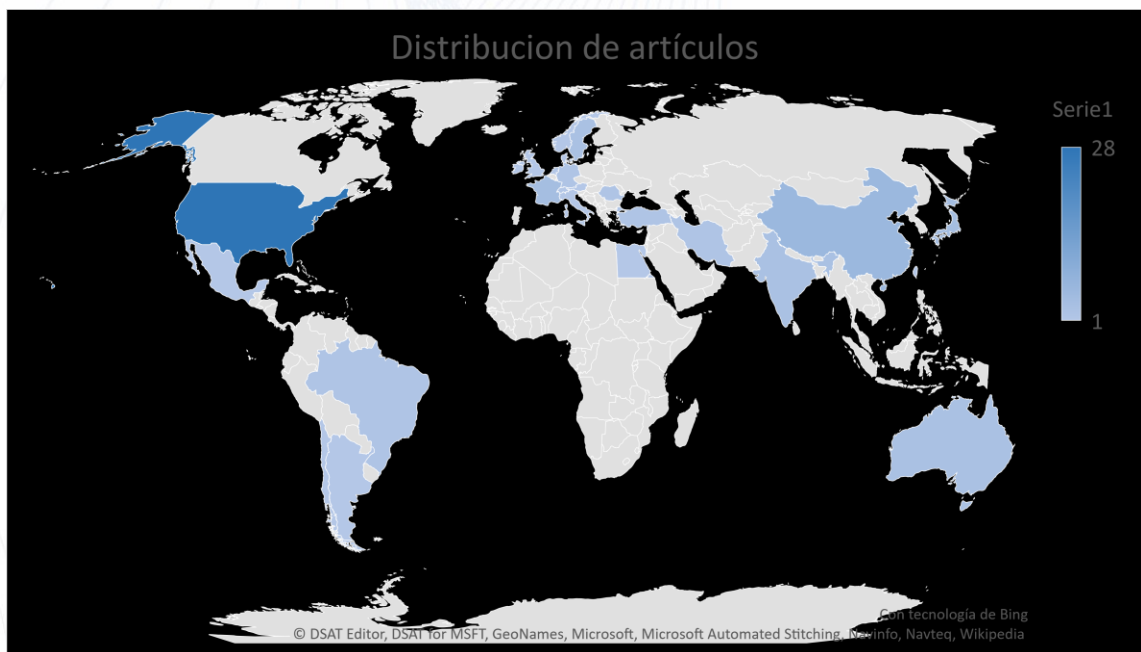


Gráfica 3. Caracterización por tipo de muestra

Los artículos encontrados pertenecen a un total de 28 países, en la gráfica 4 se observa los lugares de los estudios encontrados caracterizados por continente: Norteamérica, Europa, Asia, Suramérica, Oceanía, y África. La grafica 5 relaciona los países donde se llevaron a cabo los estudios.



Gráfica 4. Ubicación geográfica por continente



Gráfica 5. Caracterización geográfica por país

De los artículos analizados, se encontraron varias posiciones tomadas frente al tema, con respecto a las conclusiones planteadas, surgieron dos contraposiciones, ya que encontramos 5 artículos donde referencian la escasez de información contundente relacionada al tema estudiado, mientras que en otros 6 artículos reportan resultados favorables con respecto al uso del DHA y resveratrol en procesos de neovascularización, de estas posiciones se logró evidenciar que una gran parte de los artículos se encontraron a favor del uso de ambas sustancias, otros artículos brindaron información concluyente pero no llegaron a un enfoque concreto, algunos tuvieron una opinión de que existe poca evidencia y se requieren más estudios en este tipo de temas, y unos pocos tuvieron discrepancia con respecto a la influencia de las alternativas naturales a nivel ocular. Ver gráfica 6.



Gráfica 6. Posición tomada frente al tema

Luego de la búsqueda, lectura y extracción de los datos de las fuentes encontradas, queda en evidencia la importancia y beneficios que aporta el uso del DHA y resveratrol en el manejo y mejoría de la angiogénesis ocular.

En esta revisión se identificaron hallazgos del uso del DHA y el resveratrol, documentados en los artículos consultados para este proyecto, en ciertas patologías oculares, así como también los pocos estudios que existen sobre el mismo, teniendo en cuenta que según se observa en los artículos científicos encontrados, a pesar de que es relativamente poca la información, existe evidencia de que alternativas naturales como las mencionadas anteriormente son un factor importante que se puede añadir a las prevenciones y tratamientos, antes de recurrir a medicamentos y químicos con posibles efectos adversos, considerando la posibilidad de combinar ambas alternativas en busca de una mejoría rápida.

Es preciso destacar que la utilización del resveratrol, el cual está presente en varias plantas y especialmente en la piel de las uvas rojas, las moras, los maníes, previene el daño retiniano debido a la exposición a la luz, con lo que normalmente minimizan la disfunción, el daño y la muerte celular en el ojo con DMAE, ya que su efecto protector ante la citotoxicidad inducida por peróxido de hidrógeno en el epitelio pigmentario de la retina (EPR) (62) ayudan a aliviar las actividades inflamatorias de la misma. A su vez, en otro estudio se demostró que en las células endoteliales de la retina que fueron estimuladas con glucosa alta, y el resveratrol redujo claramente la permeabilidad vascular (18,63).

Adicionalmente, se evidenció que el resveratrol tiene poca biodisponibilidad, pero tiene un buen perfil de seguridad que actúa como mediador inflamatorio, oxidativo y pro-angiogénico que está involucrado en la patogénesis de la degeneración macular relacionada con la edad, de tal manera que el resveratrol tiene potencial para desempeñar un papel importante en el tratamiento de una variedad de afecciones retinianas (64). Adicionalmente, otro estudio basado en el efecto protector del resveratrol contra la degeneración retiniana inducida por la luz evidencia una vez más que el resveratrol previene el

daño retiniano inducido por la luz asociado con el envejecimiento (32). En otro estudio, investigaron si el DHA incluido en nanopartículas lipídicas sólidas basadas en resveratrol (RV-SLN) podría tener el potencial de atenuar la irritación y la inflamación causadas por factores ambientales (48).

De tal manera que se hace evidente el uso de alternativas naturales para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades de la retina, incluidas la degeneración macular relacionada con la edad, la retinopatía diabética y las oclusiones vasculares retinianas (65).

Ahora bien, en otro artículo se encontró que el desequilibrio entre la generación de radicales libres y la defensa antioxidante se conoce como estrés oxidativo y puede ocasionar la progresión del daño en diferentes estructuras oculares, la participación de la red antioxidante en la protección y el mantenimiento de la homeostasis. En este caso, el ojo puede sufrir el efecto del daño oxidativo debido a la etiopatogenia de algunos cambios patológicos relacionados con el estrés (66). A su vez se demostró que la suplementación del medio de almacenamiento con DADLE (péptido opioide sintético con propiedades analgésicas), capsazepina, DHA o resveratrol aumentó significativamente el número de células viables respectivamente, en comparación con las células almacenadas en el medio esencial mínimo (MEM) no suplementado (20,31).

La evidencia creciente también sugiere que la nutrición de fondo, así como los factores genéticos y relacionados con el estado de la enfermedad, podrían limitar la respuesta a la suplementación con EPA / DHA al reducir la formación y/o mejorar la degradación de los epoxieicosanoides omega-3 (67). En un ensayo aleatorizado se encontró que los suplementos naturales como la vitamina A y vitamina E para adultos con retinitis pigmentosa, informaron que la tasa de progresión se desacelera, en promedio, entre las personas con 15,000 UI / día de palmitato de vitamina A y parece acelerarse entre las personas con 400 UI / día de vitamina E (15). Por otra parte, los DHA / EPA-PL son una de las principales formas dietéticas de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3 en nuestra dieta, y debemos maximizar la capacidad de explotar

completamente las propiedades nutricionales de DHA / EPA (26). Recientemente se descubrió que el ácido graso poliinsaturado omega-3 de cadena larga en la dieta (AGFA LC- ω -3), el ácido docosahexaenoico (DHA), mostró una mayor actividad antineoplásica contra las células de cáncer de colon si se encapsulaba en nanopartículas de lípidos sólidos a base de resveratrol (68). El resveratrol, una fitoalexina polifenólica, posee diversas acciones bioquímicas y fisiológicas, que incluyen propiedades antiplaquetarias, estrogénicas y antiinflamatorias. En la actualidad está ganando interés científico para resveratrol en el control del azúcar en la sangre y la lucha contra la diabetes y sus propiedades de complicaciones en varios tipos de modelos diabéticos (39).

El resveratrol es un importante fitoquímico fenólico desde la perspectiva terapéutica. Tiene impactos terapéuticos en una amplia gama de enfermedades, especialmente las relacionadas con el estrés oxidativo (37).

En otra investigación se demostró que el resveratrol provoca la dilatación dependiente e independiente del endotelio de las arteriolas retinianas. La activación de los canales BK (Ca) en el músculo liso contribuye a la dilatación independiente del endotelio causada por el resveratrol (38,69). Los informes de casos y los estudios de casos abiertos en medicina moderna son valiosos por varias razones: pueden apuntar hacia una nueva dirección en medicina terapéutica o preventiva; pueden revelar mecanismos biológicos subyacentes que requieren una mayor exploración; pueden provocar estudios piloto e iniciar estudios controlados en humanos; pueden ser valiosos para ayudar a los médicos que se ocupan de pacientes con enfermedades y trastornos raros para los que no es posible realizar estudios controlados (70). Quiere decir que la ingesta de pescado y mariscos grasos en la dieta es significativamente favorable para las patologías antes mencionadas (71).

Otra investigación arrojó que el tratamiento con DHA redujo el estrés oxidativo y la expresión de TNF- α , protegió las neuronas del hipocampo aumentando la fosforilación de AKT y disminuyendo la expresión de caspasa-3 y caspasa-9. Por lo tanto, el DHA puede ser útil para prevenir o tratar la degeneración neuronal resultante de la hiperglucemia (72). El pretratamiento con

ácido docosahexaenoico mostró algunos efectos protectores dependiendo del oxisterol considerado. Según los datos actuales (73), los efectos beneficiosos del ácido docosahexaenoico en la degeneración neurovascular pueden ocurrir a través de la antiinflamación y la antiapoptosis en ratas con lesión por isquemia y reperfusión retiniana (RI/R) (57).

El ácido docosahexaenoico administrado 2 días después de la lesión RI/R también mostró activación de caspasa-3, la expresión proteica de MAPK, Bcl-2 y expresión de Bax (27,56).

Por otro lado, en los artículos arrojados por la búsqueda, no se encontró información alguna sobre los efectos adversos asociados al consumo de resveratrol y DHA; además, tampoco se logró evidenciar las cantidades necesarias de estas dos sustancias para obtener efectos a nivel ocular o cantidades asociadas a reacciones adversas. La información disponible en algunos artículos solo reportó cantidades necesarias para generar efecto a nivel sistémico (59).

6.1 Uso del resveratrol en la angiogénesis ocular

Si bien los mecanismos moleculares de acción del resveratrol sugieren que puede tener efectos importantes en patologías oculares, un estudio de revisión publicado en el presente año presenta un amplio listado de estudios realizados en animales, principalmente ratas (74), indicando la escasez de estudios concluyentes en relación al uso del resveratrol en afecciones oculares, especialmente en procesos de neovascularización (20,22,50,75,76).

En el año 2019 se reportó el rol natural del resveratrol en la angiogénesis ocular (30); igualmente, en la década pasada se tenía reporte de sus beneficios antiangiogénicos y sus usos preventivos en la degeneración retiniana inducida por la luz (19). Además, se reportan sus propiedades en la inhibición de la neovascularización (22), así como la inhibición de la angiogénesis retiniana patológica (77).

Investigadores encontraron que el resveratrol podría cumplir todos los criterios de la terapia antiangiogénica a largo plazo, mostrando, además, efectos

importantes en la atenuación de la inflamación, el estrés oxidativo y la neovascularización (78).

Adicionalmente, no se reportan resultados suficientemente concluyentes en relación al uso del resveratrol sobre la neovascularización corneal y se reitera el uso de animales en estudios sobre este compuesto (13). El uso del resveratrol en tratamientos clínicos es limitado debido a su escasa biodisponibilidad sistémica y la falta de disponibilidad de estudios toxicológicos preclínicos relevantes, pues existen muy pocos estudios que evalúen las acciones del resveratrol cuando se administra por vía sistémica (79).

En contraste, otras publicaciones mencionan el uso del resveratrol en procesos de neovascularización (13,22,80), presentando un rol natural en la angiogénesis ocular (30,77); igualmente, en la década pasada se tenía reporte de sus beneficios antiangiogénicos y sus usos preventivos en la degeneración retiniana inducida por la luz (19). Además, se ha reportado que el resveratrol podría ser un agente terapéutico prometedor para prevenir la angiogénesis patológica en enfermedades oculares, sin embargo se requieren estudios para conocer las posibles implicaciones de uso y su proceso de asimilación en el organismo (81).

6.2 Uso del DHA en la angiogénesis ocular

En relación al DHA se menciona su potencial valor terapéutico para prevenir graves consecuencias del daño nervioso, como ojos secos, erosiones epiteliales y ulceraciones corneales (29), de hecho, se ha establecido evidencia sobre la protección contra la degeneración macular y la retinopatía con dietas enriquecidas con DHA (28,82,83).

Previene las pérdidas funcionales relacionadas con la edad, la neovascularización y la acumulación de lipofuscina dentro de la retina (84), gracias a sus propiedades antiangiogénicas las cuales cumplen un importante rol en la disminución en la neovascularización ocular (15,43,85).

Los posibles beneficios asociados al uso del DHA son debido a que la renovación continua de las membranas retinianas requiere un suministro constante de ácidos grasos omega-3 por células del epitelio pigmentario de la retina, las dietas ricas en DHA pueden ejercer efectos positivos en la neovascularización debido a sus propiedades antiangiogénicas y antioxidantes (15,43,85,86) y presentando beneficios en la salud visual de las personas (33,56).

Específicamente, a mediados de la década del 2000, el DHA demostró ejercer acciones en diversos mecanismos antiangiogénicos a nivel ocular (87), pareciendo estar directamente involucrado en la prevención de lesiones retinianas inducidas por la edad (88,89). Igualmente, en la década anterior se reportó una acción amplia que regula los procesos asociados con la angiogénesis (29) y una contribución en diversos mecanismos antiangiogénicos y neuroprotectores en la retina (90). En congruencia, recientemente se ha reportado evidencia en la reducción de la angiogénesis retiniana y coroidea a través del consumo de omega-3, asociado al efecto del DHA (41).

Aun así, al igual que el resveratrol, algunos resultados del uso del DHA en patologías oculares, específicamente en la neovascularización, no han sido aún concluyentes, al no identificarse diferencias en el consumo del DHA y el placebo (33). Además, se resalta la falta de ensayos aleatorizados de control y se necesita más investigación para confirmar los resultados (9,90).

Los artículos relevantes en la revisión bibliográfica, tuvieron diferentes enfoques y metodologías de desarrollo, incluyendo desde estudios clínicos y experimentales, hasta publicaciones en libros y artículos de revisión, de esta manera se presentan algunos artículos relevantes en el anexo 1.

7. Discusión

La información arrojada por los diferentes artículos ayuda a comprender mejor los beneficios aportados por la utilización del DHA y el resveratrol, en pacientes con patologías oculares, como por ejemplo la catarata. Estos estudios podrán impulsar nuevas investigaciones al respecto.

En la revisión bibliográfica se identificó una contraposición en el uso del resveratrol en el manejo de la angiogénesis ocular. Por un lado, se reportaron cinco publicaciones haciendo referencia a la escasez de estudios concluyentes sobre el tema (20,22,50,75,76). En contraste, seis publicaciones reportan resultados favorables el uso del resveratrol en procesos de neovascularización, específicamente en la angiogénesis ocular (13,16,18,22,80). En resumen, aún no son claros otros posibles efectos asociados a su uso en seres humanos, principalmente por el uso reiterativo de animales en los estudios in vivo y la falta de pruebas contundentes de sus beneficios en la salud visual de las personas.

Con respecto al uso del DHA en la angiogénesis ocular, gran parte de los artículos de revisión presentaron resultados favorables, mostrando la importancia de este compuesto en el organismo, especialmente a nivel ocular ya que un ejemplo claro es que compone gran parte de la grasa estructural de los fotorreceptores y el tejido neural, así como los beneficios asociados al uso del DHA en la disminución de la neovascularización ocular, la atenuación de alteraciones oculares relacionadas al estrés oxidativo y en general, en la salud ocular. Aun así, sigue siendo relevante la necesidad de realizar nuevas investigaciones con diseños experimentales rigurosos que garanticen estudios aleatorios y no sesgados del uso de este compuesto en la angiogénesis ocular en los seres humanos (9,90).

Se identificaron aspectos importantes de los procesos de neovascularización y sus implicaciones en la pérdida de agudeza visual, como lo es, por ejemplo, la relación del estrés oxidativo en el aumento de la angiogénesis ocular y las posibles afecciones y patologías oculares asociadas a este proceso.

Se observaron notables menciones referentes a la influencia del ácido docosahexaenoico (DHA) y el resveratrol en la angiogénesis ocular a nivel retiniano, como una detención o retardo en la progresión de enfermedades degenerativas retinianas, colocando estas alternativas naturales en un nivel de tratamiento, el cual permite una pérdida visual más leve en relación con el tiempo y profundidad.

Con respecto a los efectos adversos asociados al resveratrol, los artículos de esta revisión no reportan ninguno, sin embargo, se encontró un artículo considerado como referencia relevante en el cual se reporta un estudio realizado en México por el Laboratorio Senosiain S.A, donde verificaron si el resveratrol en cápsulas podía presentar alguna reacción tóxica por consumir más de 500mg al día. Los autores concluyeron que durante el mes de administración no se reportaron casos con efectos adversos; el resveratrol fue bien tolerado, no se presentaron reacciones alérgicas ni alteraciones gastrointestinales, respiratorias o neurológicas (91). Por otro lado, algunos autores recomiendan consumir 300ml de vino tinto por día, ya que el contenido de resveratrol en 150ml de vino tinto es de 0.29mg a 1.89mg y a su vez, una taza de uvas rojas contiene de 0.24mg a 1.25mg de resveratrol (91,92).

Tampoco se reportaron efectos adversos sobre el DHA, sin embargo, un artículo relevante demostró que el consumo de omega 3 para la prevención de enfermedades cardíacas equivale a 2 raciones de pescado a la semana, que a su vez contiene más o menos de 300 mg a 500 mg, y para aquellos pacientes que presentan alguna enfermedad cardíaca recomiendan consumir 1000 mg/día. No obstante, sugieren no excederse de 3000 mg/día ya que podría tener posibles efectos adversos como el incremento del tiempo de coagulación y la elevación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (93).

8. Conclusiones

La revisión bibliográfica realizada arrojó resultados relevantes en relación con el uso del ácido docosahexaenoico (DHA) y el resveratrol en el manejo de la angiogénesis a nivel ocular. En general, diferentes investigaciones han demostrado un uso positivo del DHA y el resveratrol en afecciones oculares, principalmente en procesos de neovascularización; sin embargo, se resalta la necesidad de realizar estudios adicionales que brinden nuevos conocimientos a través de la experimentación.

Se lograron identificar aspectos de gran importancia sobre los procesos de neovascularización y sus implicaciones en la pérdida de agudeza visual con el uso del DHA y el resveratrol; como factores muy relevantes se tiene la relación del estrés oxidativo en el aumento de la angiogénesis ocular, y ésta última como aspecto determinante en las posibles afecciones y patologías oculares asociadas a los procesos de neovascularización.

El escaso número de estudios existentes sobre la influencia de la aplicación del ácido docosahexaenoico (DHA) y el resveratrol en pacientes con patologías oculares, no es una limitante para la aplicación de nuevos hallazgos científicos sobre este tema, los cuales pudiesen contribuir en la expansión de la aplicación de este tipo de tratamiento de una forma certera y certificada, de estas alternativas naturales en patologías oculares, tanto desde instituciones académicas e investigativas, como en el área profesional.

Referencias bibliográficas

1. Rodríguez Gallo CM, Medina Caballero G, Cabrera Hernández D, Díaz Hernández E. Medicina natural y tradicional. Conocimientos y aplicaciones de enfermería en MINAS-II. *Rev Cubana Enferm.* 2002;18(3):138–43.
2. Aung T, Qu Z, Kortschak R, Adelson D. Understanding the Effectiveness of Natural Compound Mixtures in Cancer through Their Molecular Mode of Action. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 Mar 17;18(3):656. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/18/3/656>
3. Cheng C, Li Z, Zhao X, Liao C, Quan J, Bode AM, et al. Natural alkaloid and polyphenol compounds targeting lipid metabolism: Treatment implications in metabolic diseases. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2020 Mar;870:172922. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299920300145>
4. Obulesu M. Natural Products in the Treatment of Alzheimer's Disease. In: *Alzheimer's Disease Theranostics* [Internet]. Elsevier; 2019. p. 19–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128164129000045>
5. Li J, Long X, Hu J, Bi J, Zhou T, Guo X, et al. Multiple pathways for natural product treatment of Parkinson's disease: A mini review. *Phytomedicine* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2020 Apr 8];60:152–954. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711319301230>
6. Chen D-Q, Hu H-H, Wang Y-N, Feng Y-L, Cao G, Zhao Y-Y. Natural products for the prevention and treatment of kidney disease. *Phytomedicine* [Internet]. 2018 Nov;50:50–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S094471131830463X>
7. Pourang A, Hendricks AJ, Shi VY. Managing dermatology patients who prefer “all natural” treatments. *Clin Dermatol* [Internet]. 2019 Oct 27 [cited 2020 Apr 8]; Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X19302019>
8. Dembitsky VM, Dzhemileva L, Glorizova T, D'yakonov V. Natural and synthetic drugs used for the treatment of the dementia. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2020 Apr 9 [cited 2020 Apr 8];524(3):772–83. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X20302060>
 9. Chu K-O, Pang C-P. Herbal molecules in eye diseases. *Taiwan J Ophthalmol* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2020 Apr 8];4(3):103–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211505614000283>
 10. Dinte E, Vostinaru O, Samoila O, Sevastre B, Bodoki E. Ophthalmic Nanosystems with Antioxidants for the Prevention and Treatment of Eye Diseases. *Coatings* [Internet]. 2020 Jan 1;10(1):36. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-6412/10/1/36>
 11. Johnsen-Soriano S, Genovés JM, Romero B, García-Delpech S, Muriach M, Sancho-Tello M, et al. Estrés oxidativo en la retina de la rata inducido por la administración crónica de etanol: tratamiento con el antioxidante ebselen. *Arch Soc Esp Oftalmol* [Internet]. 2007 Dec;82(12):757–62. Available from:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912007001200008&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 12. Mares JA, Millen AE, Lawler TP, Blomme CK. Diet and Supplements in the Prevention and Treatment of Eye Diseases. In: *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease* [Internet]. Fourth Edi. Elsevier; 2017. p. 393–434. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128029282000199>
 13. Doganay S, Firat PG, Cankaya C, Kirimlioglu H. Evaluation of the effects of resveratrol and bevacizumab on experimental corneal alkali burn. *Burns* [Internet]. 2013 Mar;39(2):326–30. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305417912002367>
 14. Chiang H, Hemmati H. Treatment of Corneal Neovascularization [Internet]. *American Academy of Ophthalmology*. 2013. p. 35,36. Available

- from: <https://www.aao.org/eyenet/article/treatment-of-corneal-neovascularization>
15. Chang J-H, Gabison EE, Kato T, Azar DT. Corneal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol* [Internet]. 2001 Aug;12(4):242–9. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00055735-200108000-00002>
 16. Brantley MA, Sternberg P. Mechanisms of Oxidative Stress in Retinal Injury. In: *Retina* [Internet]. Fifth Edit. Elsevier; 2013. p. 517–28. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781455707379000229>
 17. World Health Organisation. World report on vision [Internet]. Vol. 214, World health Organisation. 2019. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/world-report-on-vision>
 18. Chen Y, Meng J, Li H, Wei H, Bi F, Liu S, et al. Resveratrol exhibits an effect on attenuating retina inflammatory condition and damage of diabetic retinopathy via PON1. *Exp Eye Res* [Internet]. 2019 Apr;181:356–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014483518302732>
 19. Kubota S, Kurihara T, Ebinuma M, Kubota M, Yuki K, Sasaki M, et al. Resveratrol Prevents Light-Induced Retinal Degeneration via Suppressing Activator Protein-1 Activation. *Am J Pathol* [Internet]. 2010 Oct;177(4):1725–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002944010602258>
 20. Pasovic L, Eidet JR, Lyberg T, Messelt EB, Aabel P, Utheim TP. Antioxidants Improve the Viability of Stored Adult Retinal Pigment Epithelial-19 Cultures. *Ophthalmol Ther* [Internet]. 2014 Dec 29;3(1–2):49–61. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40123-014-0024-9>
 21. Vang O, Ahmad N, Baile CA, Baur JA, Brown K, Csiszar A, et al. What Is New for an Old Molecule? Systematic Review and Recommendations on the Use of Resveratrol. *Vina J*, editor. *PLoS One* [Internet]. 2011 Jun 16;6(6):e19881. Available from:

- <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0019881>
22. Brâkenhielm E, Cao R, Cao Y. Suppression of angiogenesis, tumor growth, and wound healing by resveratrol, a natural compound in red wine and grapes. *FASEB J* [Internet]. 2001 Aug 8;15(10):1798–800. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fj.01-0028fje>
 23. Contin MA, Arietti MM, Benedetto MM, Bussi C, Guido ME. Photoreceptor damage induced by low-intensity light: model of retinal degeneration in mammals. *Mol Vis* [Internet]. 2013;19:1614–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23901245>
 24. Jaadane I, Villalpando Rodriguez GE, Boulenguez P, Chahory S, Carré S, Savoldelli M, et al. Effects of white light-emitting diode (LED) exposure on retinal pigment epithelium in vivo. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2017 Dec;21(12):3453–66. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jcmm.13255>
 25. Jaadane I, Boulenguez P, Chahory S, Carré S, Savoldelli M, Jonet L, et al. Retinal damage induced by commercial light emitting diodes (LEDs). *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2015 Jul;84:373–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584915001586>
 26. Domej W, Oetl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD – implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2014 Oct;9:1207. Available from: <http://www.dovepress.com/oxidative-stress-and-free-radicals-in-copd-ndash-implications-and-rele-peer-reviewed-article-COPD>
 27. Abu-Amero K, Kondkar A, Chalam K. Resveratrol and Ophthalmic Diseases. *Nutrients* [Internet]. 2016 Apr 5;8(4):200. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/8/4/200>
 28. Wei J, Gronert K. The role of pro-resolving lipid mediators in ocular diseases. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2017 Dec;58:37–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0098299717300225>
 29. He J, Bazan HEP. Omega-3 fatty acids in dry eye and corneal nerve regeneration after refractive surgery. *Prostaglandins, Leukot Essent Fat*

- Acids [Internet]. 2010 Apr;82(4–6):319–25. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0952327810000487>
30. Suvarna V, Sarkar M, Chaubey P, Murahari M, Sangave PC. Role of Natural Products in Glaucoma Management. In: Handbook of Nutrition, Diet, and the Eye [Internet]. 2nd ed. Elsevier; 2019. p. 221–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128152454000132>
31. Hua J, Guerin KI, Chen J, Michán S, Stahl A, Krah NM, et al. Resveratrol Inhibits Pathologic Retinal Neovascularization in Vldlr –/– Mice. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 2011 Apr 25;52(5):2809. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.10-6496>
32. Liu Z, Wu Z, Li J, Marmalidou A, Zhang R, Yu M. Protective effect of resveratrol against light-induced retinal degeneration in aged SAMP8 mice. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Sep 12;8(39). Available from: <http://www.oncotarget.com/fulltext/19473>
33. Souied EH, Delcourt C, Querques G, Bassols A, Merle B, Zourdani A, et al. Oral Docosahexaenoic Acid in the Prevention of Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. 2013 Aug;120(8):1619–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642013000079>
34. Merle BMJ, Benlian P, Puche N, Bassols A, Delcourt C, Souied EH. Circulating Omega-3 Fatty Acids and Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 2014 Mar 28;55(3):2010. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.14-13916>
35. Richer S, Ulanski L, Popenko NA, Pratt SG, Hitchmoth D, Chous P, et al. Age-related Macular Degeneration Beyond the Age-related Eye Disease Study II. *Adv Ophthalmol Optom* [Internet]. 2016 Aug;1(1):335–69. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2452176016300038>
36. Saxena S. Antioxidants and Age-related Macular Degeneration. In: Focus on Macular Diseases [Internet]. Jaypee Brothers Medical Publishers (P)

- Ltd.; 2007. p. 261–261. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128152454000065>
37. Hellström A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet* [Internet]. 2013 Oct;382(9902):1445–57. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613601786>
38. Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions. *Eye* [Internet]. 2002 May 28;16(3):242–60. Available from: <http://www.nature.com/articles/6700133>
39. Perdriel G. Diabetic Retinopathy [Internet]. Duh EJ, editor. Vol. 48, Therapeutique (La Semaine des hopitaux). Totowa, NJ: Humana Press; 2008. 615–617 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-59745-563-3>
40. Jin Y, Arita M, Zhang Q, Saban DR, Chauhan SK, Chiang N, et al. Anti-angiogenesis effect of the novel anti-inflammatory and pro-resolving lipid mediators. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2009 Oct 1;50(10):4743–52. Available from:
<http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.08-2462>
41. Gong Y, Fu Z, Liegl R, Chen J, Hellström A, Smith LEH. ω -3 and ω -6 long-chain PUFAs and their enzymatic metabolites in neovascular eye diseases. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2017 Jul;106(1):16–26. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/106/1/16-26/4634038>
42. Ustáriz-gonzález O, Furno-sola F, Quiroz-mercado H. Angiogénesis ocular. Revisión del tema. *Rev Mex Oftalmol* [Internet]. 2006;80(5):268–71. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2006/rmo065h.pdf>
43. Sulaiman RS, Basavarajappa HD, Corson TW. Natural product inhibitors of ocular angiogenesis. *Exp Eye Res* [Internet]. 2014 Dec;129:161–71. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014483514002668>
44. Ghasemi Falavarjani K, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of

- literature. *Eye* [Internet]. 2013 Jul 31;27(7):787–94. Available from: <http://www.nature.com/articles/eye2013107>
45. Dong A, Xie B, Shen J, Yoshida T, Yokoi K, Hackett SF, et al. Oxidative stress promotes ocular neovascularization. *J Cell Physiol* [Internet]. 2009 Jun;219(3):544–52. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcp.21698>
46. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Brockhurst RJ, Hayes KC, et al. Clinical Trial of Lutein in Patients With Retinitis Pigmentosa Receiving Vitamin A. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2010 Apr 1;128(4):403. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophtholmo.1.2010.32>
47. Sandre PC, de Velasco PC, Serfaty CA. The Impact of Low Omega-3 Fatty Acids Diet on the Development of the Visual System. In: *Handbook of Nutrition, Diet, and the Eye* [Internet]. 2nd ed. Elsevier; 2019. p. 369–95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128152454000235>
48. Serini S, Cassano R, Facchinetti E, Amendola G, Trombino S, Calviello G. Anti-Irritant and Anti-Inflammatory Effects of DHA Encapsulated in Resveratrol-Based Solid Lipid Nanoparticles in Human Keratinocytes. *Nutrients* [Internet]. 2019 Jun 21;11(6):1400. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/6/1400>
49. Huang DD, Shi G, Jiang Y, Yao C, Zhu C. A review on the potential of Resveratrol in prevention and therapy of diabetes and diabetic complications [Internet]. Vol. 125, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier; 2020. p. 109767. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332219353892>
50. Ahmad I, Hoda M. Attenuation of diabetic retinopathy and neuropathy by resveratrol: Review on its molecular mechanisms of action. *Life Sci* [Internet]. 2020 Mar;245. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320520300977>
51. Kubota S, Kurihara T, Mochimaru H, Satofuka S, Noda K, Ozawa Y, et al.

- Prevention of Ocular Inflammation in Endotoxin-Induced Uveitis with Resveratrol by Inhibiting Oxidative Damage and Nuclear Factor- κ B Activation. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 2009 Jul 1;50(7):3512. Available from:
<http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.08-2666>
52. Chen W, Esselman WJ, Jump DB, Busik J V. Anti-inflammatory Effect of Docosahexaenoic Acid on Cytokine-Induced Adhesion Molecule Expression in Human Retinal Vascular Endothelial Cells. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 2005 Nov 1;46(11):4342. Available from:
<http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.05-0601>
53. Nagaoka T, Hein TW, Yoshida A, Kuo L. Resveratrol, a component of red wine, elicits dilation of isolated porcine retinal arterioles: Role of nitric oxide and potassium channels. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2007 Sep 1;48(9):4232–9. Available from:
<http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.07-0094>
54. Zhang T-T, Xu J, Wang Y-M, Xue C-H. Health benefits of dietary marine DHA/EPA-enriched glycerophospholipids. *Prog Lipid Res* [Internet]. 2019 Jul;75:100997. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163782719300402>
55. Yang R-H, Lin J, Hou X-H, Cao R, Yu F, Liu H-Q, et al. Effect of docosahexaenoic acid on hippocampal neurons in high-glucose condition: Involvement of PI3K/AKT/nuclear factor- κ B-mediated inflammatory pathways. *Neuroscience* [Internet]. 2014 Aug;274:218–28. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452214004424>
56. Zarrouk A, Nury T, Samadi M, O'Callaghan Y, Hammami M, O'Brien NM, et al. Effects of cholesterol oxides on cell death induction and calcium increase in human neuronal cells (SK-N-BE) and evaluation of the protective effects of docosahexaenoic acid (DHA; C22:6 n-3). *Steroids* [Internet]. 2015 Jul;99(PB):238–47. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039128X15000380>
57. Wang M, Zhang XN. Docosahexaenoic acid protects neuronal and

- vascular of retinal ganglion cells from retinal ischemia and reperfusion injury in rats. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(4):7072–9.
58. Hong S-H, Khoutorova L, Bazan NG, Belayev L. Docosahexaenoic acid improves behavior and attenuates blood–brain barrier injury induced by focal cerebral ischemia in rats. *Exp Transl Stroke Med* [Internet]. 2015 Dec 28;7(1):3. Available from: <http://www.etsmjournals.com/content/7/1/3>
59. Kielar ML. Docosahexaenoic Acid Ameliorates Murine Ischemic Acute Renal Failure and Prevents Increases in mRNA Abundance for both TNF- and Inducible Nitric Oxide Synthase. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2003 Feb 1;14(2):389–96. Available from: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1097/01.ASN.0000045047.44107.0B>
60. Schunck W-H, Konkel A, Fischer R, Weylandt K-H. Therapeutic potential of omega-3 fatty acid-derived epoxyeicosanoids in cardiovascular and inflammatory diseases. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2018 Mar;183:177–204. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725817302668>
61. SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2005 Jan;24(1):87–138. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350946204000527>
62. Fernández-Araque A, Giaquinta Aranda A, Laudo Pardo C, Rojo Aragüés A. Los antioxidantes en el proceso de patologías oculares. *Nutr Hosp* [Internet]. 2017 Mar 30;34(2):469. Available from: <http://revista.nutricionhospitalaria.net/index.php/nh/article/view/420>
63. Goutham G, Manikandan R, Beulaja M, Thiagarajan R, Arulvasu C, Arumugam M, et al. A focus on resveratrol and ocular problems, especially cataract: From chemistry to medical uses and clinical relevance. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2017 Feb;86:232–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332216320509>
64. Jarratt RA, Bartlett H, Eperjesi F. Retinal Effects of Resveratrol. *US*

- Ophthalmic Rev [Internet]. 2013;06(02):132. Available from:
<http://www.touchophthalmology.com/articles/retinal-effects-resveratrol>
65. Levin LA, Albert DM. Ocular Disease [Internet]. Ocular Disease: Mechanisms and Management. Elsevier; 2010. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702029837X00010>
66. Bungau S, Abdel-Daim MM, Tit DM, Ghanem E, Sato S, Maruyama-Inoue M, et al. Health Benefits of Polyphenols and Carotenoids in Age-Related Eye Diseases. Oxid Med Cell Longev [Internet]. 2019 Feb 12;2019:1–22. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/9783429/>
67. Oak M-H, El Bedoui J, Schini-Kerth VB. Antiangiogenic properties of natural polyphenols from red wine and green tea. J Nutr Biochem [Internet]. 2005 Jan;16(1):1–8. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0955286304001792>
68. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. Lancet [Internet]. 2012 May;379(9827):1728–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22559899>
69. Hennig R, Goepferich A. Nanoparticles for the treatment of ocular neovascularizations. Eur J Pharm Biopharm [Internet]. 2015 Sep;95(March):294–306. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641115001095>
70. Cabrera MP, Chihuailaf RH. Antioxidants and the Integrity of Ocular Tissues. Vet Med Int [Internet]. 2011;2011:1–8. Available from:
<http://www.hindawi.com/journals/vmi/2011/905153/>
71. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. Clin Interv Aging [Internet]. 2007;2(2):219–36. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18044138>
72. Bosch-Morell F, Romá J, Marín N, Romero B, Rodriguez-Galietero A, Johnsen-Soriano S, et al. Role of oxygen and nitrogen species in experimental uveitis: anti-inflammatory activity of the synthetic antioxidant ebselen. Free Radic Biol Med [Internet]. 2002 Sep;33(5):669–75. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584902009541>
73. Miranda M, Muriach M, Johnsen S, Bosch-Morell F, Araiz J, Romá J, et al. Estrés oxidativo en un modelo de retinopatía diabética experimental: tratamiento con antioxidantes. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. 2004 Jun;79(6):289–94. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912004000600007&lng=en&nrm=iso&tlng=en
74. Gupta RC. Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents [Internet]. Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents: Second Edition. Elsevier; 2015. 1–1184 p. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20130154025>
75. Yar AS, Menevse S, Dogan I, Alp E, Ergin V, Cumaoglu A, et al. Investigation of Ocular Neovascularization–Related Genes and Oxidative Stress in Diabetic Rat Eye Tissues After Resveratrol Treatment. J Med Food [Internet]. 2012 Apr;15(4):391–8. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jmf.2011.0135>
76. Pinteá A, Ruginã D. Resveratrol and the Human Retina. In: Handbook of Nutrition, Diet, and the Eye [Internet]. Elsevier; 2019. p. 127–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128152454000089>
77. Kim WT, Suh ES. Retinal Protective Effects of Resveratrol via Modulation of Nitric Oxide Synthase on Oxygen-induced Retinopathy. Korean J Ophthalmol [Internet]. 2010;24(2):108. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3341/kjo.2010.24.2.108>
78. Kaneko H, Anzai T, Morisawa M, Kohno T, Nagai T, Anzai A, et al. Resveratrol prevents the development of abdominal aortic aneurysm through attenuation of inflammation, oxidative stress, and neovascularization. Atherosclerosis [Internet]. 2011 Aug;217(2):350–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915011003030>
79. Tabrizi R, Tamtaji OR, Lankarani KB, Akbari M, Dadgostar E, Dabbaghmanesh MH, et al. The effects of resveratrol intake on weight

loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2020 Feb 4;60(3):375–90.

Available from:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2018.1529654>

80. Nagai N, Kubota S, Tsubota K, Ozawa Y. Resveratrol prevents the development of choroidal neovascularization by modulating AMP-activated protein kinase in macrophages and other cell types. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2014 Nov;25(11):1218–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0955286314001326>
81. Repossi G, Das UN, Eynard AR. Molecular Basis of the Beneficial Actions of Resveratrol. *Arch Med Res* [Internet]. 2020 Feb;17. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0188440919313293>
82. O'CONNOR BA, CARMAN J, ECKERT K, TUCKER G, GIVNEY R, CAMERON S. Does using potting mix make you sick? Results from a *Legionella longbeachae* case-control study in South Australia. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2007 Jan 19;135(1):34–9. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S095026880600656X/type/journal_article
83. Tuo J, Ross RJ, Herzlich AA, Shen D, Ding X, Zhou M, et al. A high omega-3 fatty acid diet reduces retinal lesions in a murine model of macular degeneration. *Am J Pathol* [Internet]. 2009 Aug;175(2):799–807. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002944010605913>
84. Souied EH, Aslam T, Garcia-Layana A, Holz FG, Leys A, Silva R, et al. Omega-3 Fatty Acids and Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Res* [Internet]. 2015 Nov 27;55(2):62–9. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/441359>
85. Park B, Corson TW. Soluble Epoxide Hydrolase Inhibition for Ocular Diseases: Vision for the Future. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019 Feb 7;10:1–9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2019.00095/full>

86. Ung L, Pattamatta U, Carnt N, Wilkinson-Berka JL, Liew G, White AJR. Oxidative stress and reactive oxygen species: A review of their role in ocular disease [Internet]. Vol. 131, Clinical Science. 2017. p. 2865–83. Available from:
<https://portlandpress.com/clinsci/article/131/24/2865/71822/Oxidative-stress-and-reactive-oxygen-species-a>
87. Bazan NG. Cell survival matters: docosahexaenoic acid signaling, neuroprotection and photoreceptors. Trends Neurosci [Internet]. 2006 May;29(5):263–71. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166223606000683>
88. García Lozano I, López García S, Elosua de Juan I. Actualización en el manejo de la degeneración macular asociada a la edad. Rev Esp Geriatr Gerontol [Internet]. 2012 Sep;47(5):214–9. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211139X12000091>
89. Mares JA. Healthy Lifestyles Related to Subsequent Prevalence of Age-Related Macular Degeneration. Arch Ophthalmol [Internet]. 2011 Apr 11;129(4):470. Available from:
<http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophthamol.12010.314>
90. Pinazo-Durán MD, Zanón-Moreno V, Vinuesa-Silva I. Implicaciones de los ácidos grasos en la salud ocular. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. 2008 Jul;83(7):401–4. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18592438>
91. Sáenz Chávez PL, Garza Ocañas L, Badillo Castañeda CT, Tamez de la O EJ, Triana Verástegui J. Tolerabilidad del resveratrol y efectos sobre parámetros bioquímicos sanguíneos [Internet]. Vol. 45, Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. scielomx; 2014. p. 1–7. Available from:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952014000400008
92. Masís Borge A, Vega Solano M, Sánchez Valverde P. El Resveratrol Y Sus Posibles Usos Como Nueva. Rev Médica Costa Rica y Centream

[Internet]. 2013;(608):679–84. Available from:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc134t.pdf>

93. Castellanos T L, Rodriguez D M. El efecto de omega 3 en la salud humana y consideraciones en la ingesta [Internet]. Vol. 42, Revista chilena de nutrición. scielocl; 2015. p. 90–5. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182015000100012

ANEXOS

Anexo 1. Artículos de mayor relevancia en la revisión bibliográfica

Tabla 1. Artículos de mayor relevancia en la revisión bibliográfica

| Título | Objetivos | Diseño | Metodología | Resultados principales |
|--|--|---|---|--|
| Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration (33) | Evaluar la eficacia de la suplementación oral enriquecida con ácido docosahexaenoico (DHA) en la prevención de la degeneración macular exudativa relacionada con la edad (DMAE). | Fue un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, paralelo, comparativo | Se seleccionaron 263 pacientes de 55 años de edad o mayores y menores de 85 años con lesiones tempranas de maculopatía relacionada con la edad. Se administraron aleatoriamente 840 mg/día de <u>DHA</u> y 270 mg/día de ácido eicosapentaenoico (EPA) o el placebo (cápsulas de aceite de oliva) durante 3 años. | Las mediciones de ácidos grasos en la membrana de los glóbulos rojos revelaron que la incidencia de neovascularización coroidea se redujo significativamente en pacientes suplementados con DHA. |

A review on the potential of Resveratrol in prevention and therapy of diabetes and diabetic complications (49)

La revisión recopiló los resultados de la investigación sobre los efectos terapéuticos de RES en DM y complicaciones diabéticas y elaboró los mecanismos moleculares correspondientes de estos efectos beneficiosos, con el objetivo de proporcionar una comprensión integral de las propiedades terapéuticas de RES.

La revisión se basó en investigaciones anteriores.

Artículo de revisión bibliográfica en 202 artículos científicos.

Los mecanismos moleculares, la farmacocinética, la farmacodinámica y los efectos secundarios de los RES sobre la glucosa en sangre y las complicaciones diabéticas deben explorarse más a través de ensayos clínicos, ya que aún se necesita un esfuerzo considerable para mejorar los remedios naturales terapéuticos para las complicaciones diabéticas.

| | | | | |
|---|---|--|---|---|
| <p>Antioxidants improve the viability of stored adult retinal pigment epithelial-19 cultures (20)</p> | <p>Evaluar los efectos de complementar el método de almacenamiento de RPE con siete aditivos, de forma tal de mejorar la cantidad de células epiteliales de pigmento retiniano adulto (ARPE)-19 viables después del almacenamiento.</p> | <p>Efectuar cultivos de células ARPE-19 en placas de pocillos múltiples antes de almacenarse durante 1 semana a 16 ° C. con un total de siete aditivos individuales a tres o cuatro concentraciones en MEM. Analizando el efecto individual de cada aditivo sobre la viabilidad celular con fluorómetro de</p> | <p>Se cultivaron células ARPE-19 (línea celular del epitelio pigmentario de la retina) con un total de siete aditivos individuales (DADLE, <u>ácido docosahexaenoico (DHA)</u>, <u>resveratrol</u>, quercetina, simvastatina y sulforafano)</p> | <p>Este estudio demuestra que la cantidad de células ARPE-19 viables puede aumentarse mediante la adición de DADLE, capsazepina, DHA o resveratrol. Además, la adición de DHA o resveratrol al medio de almacenamiento puede reducir la expresión de caspasa-3 (enzimas que intervienen en el proceso de apoptosis, vía de destrucción o muerte celular programada o provocada por el mismo organismo) de las células ARPE-19</p> |
|---|---|--|---|---|

VIGILADA MINEDUCACIÓN

microplaca.

Mientras que su fenotipo celular se investigó con fluorómetro de microplaca y con microscopía de epifluorescencia, y su morfología mediante microscopía electrónica de barrido.

| | | | | |
|---|--|--|--|---|
| <p>The antioxidants in the process of ocular pathology (62)</p> | <p>Establecer evidencia científica que existe sobre los diferentes tipos de antioxidantes y sus efectos sobre los procesos</p> | <p>la El estudio basó en la revisión bibliográfica de estudios efectuados durante un lapso</p> | <p>se la en MEDLINE, Scielo y Cochrane de que evalúan la utilización de antioxidantes en la prevención</p> | <p>Búsqueda bibliográfica Es necesario promover el consumo adecuado de antioxidantes en la dieta puede prevenir y proteger frente a patologías oculares de gran prevalencia. Los antioxidantes del grupo de</p> |
|---|--|--|--|---|

patológicos oculares de siete (07) años tratamiento de las vitaminas son los más a través de una en los cuales se enfermedades estudiados hasta el revisión sistemática. analizó la oculares. Se momento en las patologías utilización que se seleccionaron ensayos oculares. Es necesario llevar analice la clínicos controlados y a cabo más ensayos clínicos utilización aleatorizados para establecer de forma antioxidantes en publicados en los más precisa estas la prevención y / o últimos 7 años. relaciones. tratamiento de enfermedades oculares.

| | | | | |
|---|--|-----------------------------|---|---|
| <p>Clinical Trial of Lutein in Patients with Retinitis Pigmentosa Receiving Vitamin A. (46)</p> | <p>Para determinar si la suplementación con luteína disminuirá la función visual en pacientes con retinitis pigmentosa que reciben vitamina A.</p> | <p>Ensayo aleatorizado.</p> | <p>Se estudiaron 225 pacientes no fumadores, de 18 a 60 años, evaluados durante un intervalo de 4 años.</p> | <p>La suplementación con luteína 12 mg / día disminuyó la pérdida del campo visual medio periférico en promedio entre los adultos no fumadores con retinitis pigmentosa que toman vitamina A.</p> |
|---|--|-----------------------------|---|---|

| | | | | |
|--|---|---|---|---|
| Resveratrol and the Human Retina (76) | descripción de la literatura sobre el resveratrol, y su influencia a nivel retiniano en humanos | Descripción de la literatura científica actual sobre el resveratrol y sus características relacionadas a nivel retinal en humanos | Capítulo del libro “Handbook of Nutrition, Diet, and the Eye” | El resveratrol ha sido recomendado para estudios clínicos sobre la prevención de enfermedades oculares como la degeneración macular relacionada con la edad o la retinopatía diabética, debido a su capacidad para atacar muchas moléculas y vías intracelulares involucradas en el inicio y la progresión de las enfermedades oculares |
| Attenuation of diabetic retinopathy and neuropathy by resveratrol: Review on its molecular | Descripción de los impactos terapéuticos de resveratrol en algunas enfermedades retinianas | Artículo de revisión bibliográfica de estudios científicos previos y literatura científica | Artículo de revisión para destacar los aspectos moleculares del mecanismo de acción del resveratrol contra las principales complicaciones | El resveratrol, a través de múltiples vías moleculares, tiende a atenuar complicaciones diabéticas como la retinopatía. |

mechanisms of relaciones con el enfocado en los diabéticas,
actions (50) estrés oxidativo mecanismos específicamente la
moleculares de retinopatía.
acción en
retinopatía
diabética y
neuropatía por
resveratrol

Estos artículos mostraron resultados contundentes sobre el uso del DHA y el resveratrol en la angiogénesis ocular o la importancia de continuar con el estudio de estos compuestos en patologías oculares, especialmente los procesos de neovascularización