



Universidad de Valladolid



MÁSTER DE ENFERMERÍA OFTALMOLÓGICA

TRABAJO FIN DE MÁSTER:

RESPUESTA GLIAL EN PROCESOS NEURODEGENERATIVOS DE LA RETINA. EFICACIA DE TRATAMIENTOS ANTI-OXIDANTES Y ANTI-INFLAMATORIOS EN SU TRATAMIENTO.

Presentado por: Carla Parra Sánchez

Dirigido por: Dr. Ricardo Usategui Martín

Fecha: 16/06/2023

Resumen

La retina es una de las partes más importantes del ojo humano, encargada de la conversión de la luz en señales visuales, al mismo tiempo, es susceptible a cambios físicos y degenerativos producto de diversas patologías. Esta investigación pretendía identificar la respuesta glial en los procesos neurodegenerativos de la retina y la eficacia de los tratamientos antioxidantes y antiinflamatorios en su tratamiento. Se realizó una revisión y se seleccionaron 9 artículos como base para su análisis y discusión. Los resultados indicaron el papel crucial de las células gliales en la progresión de trastornos neurodegenerativos como la DMAE, la RD y el glaucoma. Además, la revisión descubrió que los tratamientos antioxidantes y antiinflamatorios podrían ralentizar la progresión de estas enfermedades. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para determinar las estrategias de tratamiento más eficaces para las distintas fases de los trastornos neurodegenerativos.

Palabras clave: células gliales, trastornos neurodegenerativos, retina, antioxidantes, antiinflamatorios.

Abstract

This research aimed to identify the glial response in neurodegenerative processes of the retina and the efficacy of antioxidant and anti-inflammatory treatments in their treatment. A literature review was conducted, and 9 articles were selected as the basis for the analysis. The results indicated the crucial role of glial cells in the progression of neurodegenerative disorders such as AMD, DR, and glaucoma. Furthermore, the review found that antioxidant and anti-inflammatory treatments could slow down the progression of these diseases. However, more research is needed to determine the most effective treatment strategies for different stages of neurodegenerative disorders.

Keywords: glial cells, neurodegenerative disorders, retina, antioxidant, anti-inflammatory.

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| 1. Introducción | 6 |
| 1.1 Neurodegeneración de la retina | 10 |
| 1.2 Células gliales y neurodegeneración de la retina | 15 |
| 2. Justificación | 17 |
| 3. Hipótesis | 19 |
| 4. PICOT | 20 |
| 5. Objetivos primarios y secundarios | 21 |
| 5.1 Objetivo general | 21 |
| 5.2 Objetivos específicos | 21 |
| 6. Material y métodos | 22 |
| 6.1 Diseño | 22 |
| 6.2 Estrategia de búsqueda | 23 |
| 6.3 Estrategia de selección | 23 |
| 6.4 Criterios de inclusión: | 23 |
| 6.5 Criterios de exclusión: | 23 |
| 6.6 Herramientas para la evaluación de la evidencia | 24 |
| 7. Resultados | 25 |
| 8. Discusión | 32 |
| 8.1 La glía en la neurodegeneración de la retina | 32 |
| 8.2 Tratamientos para la atención de estos problemas | 33 |
| 8.3 Limitaciones | 35 |
| 8.4 Fortalezas | 37 |
| 8.5 Aplicabilidad a la práctica clínica | 36 |
| 8.6 Futura línea de investigación | 38 |

| | |
|-------------------------|-----------|
| 9. Conclusión | 40 |
| 10. Bibliografía | 41 |
| 11. Anexos | 45 |
| 11.1 Anexo 1 | 45 |

Índice de ilustraciones

| | |
|---|----|
| Ilustración 1. Partes del Ojo Humano.. | 5 |
| Ilustración 2. Retinografía fluorescente digital de un paciente con la enfermedad de Stargardt. Fuente: | 12 |
| Ilustración 3. Las células del cerebro. | 14 |

Índice de figuras

| | |
|---|----|
| <i>Figura 1. Diagrama de flujo de selección de documentos..</i> | 23 |
|---|----|

Índice de tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Características de los artículos incluidos | 25 |
|---|----|

1. Introducción

La salud visual y sus alteraciones impactan en la calidad de vida del paciente (1). Desde alteraciones del tipo físicas, producidas por alguna lesión externa, abrasión o impacto, hasta alteraciones del tipo degenerativo, producidas por una gran variedad de factores como herencia o la presencia de alguna enfermedad (2).

El ojo humano es el órgano responsable de la visión y la percepción visual del entorno, siendo uno de los órganos más importantes en cuanto a las capacidades de un individuo de desarrollarse en un ambiente específico (2).

El ojo humano se presenta, como se puede observar en la anterior Ilustración 1, como una esfera, la cual comprende un tamaño promedio de entre 26 y 28 milímetros y se encuentra formado por tres capas, las cuales son la retina, la úvea y la esclera (2).

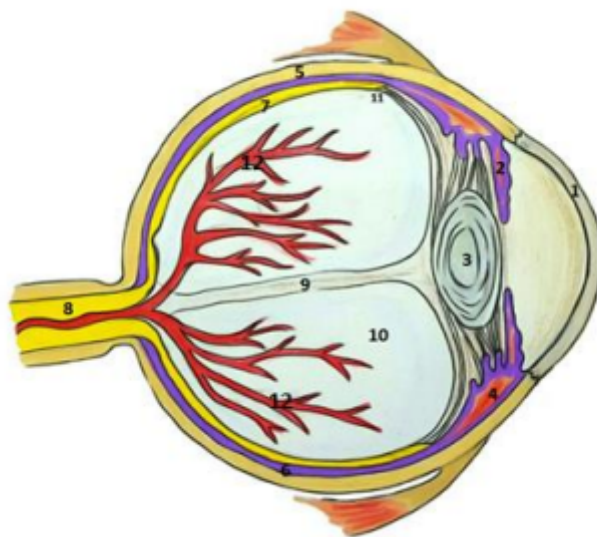


Ilustración 1. Partes del Ojo Humano.
Fuente: (3).

La córnea (1) es la parte frontal y transparente del ojo que cubre el iris y el cristalino. Es una estructura altamente curva que ayuda a enfocar la luz que entra en el ojo y a protegerlo de daños externos (2). La córnea es una estructura avascular, es decir, no contiene vasos sanguíneos, por lo que recibe oxígeno y nutrientes directamente del aire y de las lágrimas (1). El iris (2) es la

parte pigmentada del ojo que se encuentra detrás de la córnea. Es una estructura muscular con forma de disco que controla la cantidad de luz que entra en el ojo al cambiar su tamaño y forma (2). El iris se divide en dos capas de músculo liso, la capa anterior y la capa posterior (1). La capa anterior contiene músculos circulares que se contraen y dilatan para cambiar el tamaño de la pupila, mientras que la capa posterior contiene músculos radiales que abren y cierran la pupila según la intensidad de la luz (3). El cristalino (3) es una estructura transparente y biconvexa que se encuentra detrás del iris (2). Se encarga de enfocar la luz que entra en el ojo en la retina (1). El cristalino cambia de forma para enfocar la luz en la retina, proceso conocido como acomodación. A medida que envejecemos, el cristalino pierde flexibilidad y puede volverse opaco, causando cataratas (3). El cuerpo ciliar (4) es una estructura muscular que se encuentra detrás del iris y está unida al cristalino por medio de unos ligamentos llamados zónulas de Zinn (2). El cuerpo ciliar se encarga de regular la forma del cristalino y de producir el humor acuoso, un líquido transparente que llena la cámara anterior del ojo y ayuda a mantener su forma (3). La esclera (5) es la capa externa y blanca del ojo que cubre y protege el globo ocular (2). Es una estructura fibrosa y resistente que se extiende desde la córnea hasta el nervio óptico (1). La esclera proporciona soporte estructural al ojo y protege sus partes internas de lesiones externas (3).

La coroides (6) es la capa intermedia del ojo que se encuentra entre la esclera y la retina (2). Es una estructura altamente vascularizada que proporciona oxígeno y nutrientes a la retina (3). La coroides contiene vasos sanguíneos y pigmentos que ayudan a absorber la luz para evitar su dispersión en el ojo (2).

La retina (7) es la estructura responsable de convertir la luz en señales nerviosas que el cerebro puede interpretar como imágenes (2). La retina está compuesta por varias capas de células especializadas, incluyendo los fotorreceptores (conos y bastones), las células bipolares y las células ganglionares (1). Los conos son responsables de la visión en condiciones de luz brillante y los bastones de la visión en condiciones de poca luz (3). Las células bipolares y ganglionares se encargan de procesar y transmitir la información visual al cerebro a través del nervio óptico (2). El nervio óptico (8)

es el haz de fibras nerviosas que conecta la retina con el cerebro (2). Es una estructura esencial para la visión, ya que transmite las señales nerviosas visuales al cerebro, donde se procesan y se interpretan como imágenes (1). El nervio óptico está compuesto por más de un millón de axones que se extienden desde la retina hasta el cerebro (3). El canal hialoideo (9) es un remanente embrionario que se encuentra en el interior del ojo y conecta el cristalino con la retina (2). En los fetos, el canal hialoideo está lleno de células madre que ayudan a formar la retina, pero en los adultos se vacía y se llena de humor vítreo (3).

El humor vítreo (10) es un líquido transparente y gelatinoso que se encuentra en la cavidad posterior del ojo, detrás del cristalino (2). Ayuda a mantener la forma del ojo y a transmitir las señales visuales a la retina (1). A medida que envejecemos, el humor vítreo puede perder su forma y separarse de la retina, lo que puede causar destellos o manchas en la visión (3). La ora serrata (11) es la zona de transición entre la retina y la coroides, y marca el límite entre la parte fotosensible y no fotosensible del ojo (3).

Centrándonos en la retina, se estructura en nueve capas, las cuales son las siguientes:

- La primera capa de la retina es la membrana limitante interna, que separa la retina del humor vítreo. Esta capa está formada por células gliales, que proporcionan soporte estructural a las células de la retina (4).
- La segunda capa es la capa de células ganglionares, que contiene las células ganglionares que envían señales nerviosas al cerebro a través del nervio óptico. Las células ganglionares también están involucradas en la modulación de la actividad de las células fotorreceptoras (4).
- La tercera capa es la capa plexiforme interna, que es una zona de interconexión entre las células bipolares y ganglionares. En esta capa, las células bipolares transfieren información a las células ganglionares, y también se produce la sinapsis de las células amacrinas (4).

- La cuarta capa es la capa nuclear interna, que contiene los cuerpos celulares de las células bipolares, horizontales y amacrinas. Estas células son responsables de la integración y procesamiento de la información visual (4).
- La quinta capa es la capa plexiforme externa, que es la zona de interconexión entre las células fotorreceptoras y las células bipolares. En esta capa, los fotorreceptores transmiten la información visual a las células bipolares (4).
- La sexta capa es la capa nuclear externa, que contiene los cuerpos celulares de los fotorreceptores. Esta capa es esencial para la captación de la luz y la transmisión de la información visual (4).
- La séptima capa es la capa limitante externa, que separa los fotorreceptores del epitelio pigmentario de la retina. Esta capa es esencial para mantener la posición correcta de los fotorreceptores y para prevenir su desprendimiento (4).
- La octava capa es el epitelio pigmentario de la retina, que es responsable de la absorción de la luz y la eliminación de los desechos celulares. Esta capa también ayuda a mantener el ambiente adecuado para la función de los fotorreceptores (4).
- La novena y última capa de la retina es la membrana limitante externa, que separa el epitelio pigmentario de la retina del tejido coroideo. Esta capa es esencial para mantener la integridad estructural de la retina (4).

El proceso de recepción de señales lumínicas por parte de la retina se concentra en los denominados conos y bastones, los cuales la convierten en corriente eléctrica y la llevan al cerebro por vía del nervio óptico (2). En este sentido, la retina es considerada parte del Sistema Nervioso Central (SNC) debido a su origen embrionario y a su función crítica en la percepción visual, además, los fotorreceptores, sean bipolares, horizontales y ganglionares son neuronas que forman parte del SNC (4). Durante el desarrollo embrionario, la retina se origina a partir del tubo neural, que también da origen al cerebro y a la médula espinal (2). Esto significa que la retina comparte una estrecha relación filogenética y ontogenética con otras estructuras del SNC (1).

Además, la retina es una extensión directa del cerebro, ya que las células ganglionares de la retina envían sus axones a través del nervio óptico para conectarse con las neuronas de la corteza visual del cerebro (4). Estas conexiones nerviosas son esenciales para la percepción visual y la transmisión de la información visual al cerebro (3).

Debido a que es uno de los órganos más complejos e importantes, el ojo humano se ha convertido en objeto de estudio a lo largo de los años, siendo centro de diversas investigaciones sobre su funcionamiento y las diversas enfermedades y trastornos que le afectan (1). Uno de los factores más importantes que se ha investigado afecta la visión humana es, precisamente, la presencia de enfermedades del tipo neurodegenerativas que puedan alterar la estructura y las conexiones neuronales y nerviosas de la retina humana (5).

Neurodegeneración de la retina

Las enfermedades neurodegenerativas, son aquellas que afectan al desarrollo, pudiendo generar alteraciones o modificaciones en las conexiones neuronales del cerebro y el sistema nervioso, causando diferentes clases de discapacidades (6). Estas enfermedades cuentan con orígenes diversos, siendo sus causas muy variadas dependiendo de diferentes factores, los cuales van desde la presencia de predisposición genética, hasta sucesos específicos externos que puedan producir dichas enfermedades (7).

A pesar de la variedad de causas, en algunos casos, las enfermedades neurodegenerativas se presentan como consecuencias “de anomalías en el proceso de ciertas proteínas que intervienen en el ciclo celular, lo que da lugar al acúmulo de las mismas en las neuronas o en sus proximidades, disminuyendo o anulando sus funciones” (8). Estas enfermedades pueden afectar a diversos grupos poblacionales, siendo los más afectados aquellos de avanzada edad (7).

Lamentablemente, hay varias patologías que pueden afectar la retina y que, a día de hoy, no tienen cura (9). Entre estas patologías se encuentran la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), la retinosis

pigmentaria (RP), la distrofia de conos y bastones y la enfermedad de Stargardt, entre otras (9).

A pesar de que cada una de estas patologías tiene su propio conjunto de características clínicas y genéticas, todas ellas comparten algunos procesos fisiopatológicos comunes (10). Uno de estos procesos es la degeneración de las células fotorreceptoras, que son las células especializadas de la retina responsables de la detección de la luz (4). En la mayoría de estas enfermedades, la degeneración de las células fotorreceptoras es progresiva y conduce a una pérdida gradual de la visión (11).

Otro proceso fisiopatológico común en estas patologías, es la acumulación de sustancias anormales en la retina (4). Por ejemplo, en la DMAE, se acumulan depósitos de proteínas anormales llamados drusas debajo de la retina (11), mientras que en la enfermedad de Stargardt, se acumula una sustancia lipídica anormal en las células retinianas (12). Estas sustancias anormales pueden dañar las células de la retina y provocar su degeneración (4).

Además, todas estas patologías pueden estar relacionadas con procesos inflamatorios en la retina (9). La inflamación puede ser provocada por la respuesta inmunitaria del cuerpo a las sustancias anormales acumuladas en la retina, o por la muerte de las células retinianas (4). La inflamación puede dañar aún más las células de la retina y empeorar la pérdida de visión (11).

A pesar de que estas patologías comparten procesos fisiopatológicos comunes, todavía hay muchas preguntas sin respuesta sobre su etiología y patogénesis (4). Es necesario seguir investigando para comprender mejor estas patologías y poder desarrollar terapias efectivas para prevenirlas o tratarlas (11). La investigación en este campo es esencial para mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por estas patologías y para avanzar en la comprensión de la biología de la retina y del sistema visual en general (4).

Algunas de las enfermedades neurodegenerativas de la retina son:

La DMAE es la principal causa de pérdida de la visión en personas mayores de 60 años en los países desarrollados. La DMAE se produce cuando las células de la retina que se encargan de procesar la luz en el centro de la visión (la mácula) se degeneran y mueren (11). Las causas exactas de la DMAE no se conocen, pero se cree que pueden estar relacionadas con factores genéticos y ambientales, como la exposición a la luz solar y el tabaquismo. Los síntomas de la DMAE incluyen la visión borrosa y la distorsión de las líneas rectas (11).

La RP es otra enfermedad neurodegenerativa de la retina que afecta a aproximadamente 1 de cada 4.000 personas en todo el mundo. La retinosis pigmentaria se produce cuando las células de la retina que detectan la luz (los bastones y los conos) se degeneran y mueren (13). Las causas de la retinosis pigmentaria pueden ser genéticas o ambientales, como la exposición a la luz solar y la falta de nutrientes esenciales. Los síntomas de la retinosis pigmentaria incluyen la pérdida progresiva de la visión periférica y nocturna, así como la dificultad para adaptarse a la oscuridad (13).

La enfermedad de Stargardt es una enfermedad neurodegenerativa de la retina que se produce cuando las células de la retina que procesan la luz (los conos) se degeneran y mueren. La enfermedad de Stargardt es causada por mutaciones en el gen ABCA4 y se hereda de forma autosómica recesiva (12). Los síntomas de la enfermedad de Stargardt incluyen la pérdida progresiva de la visión central y la aparición de manchas amarillas en la retina (12). En la Ilustración 2 se muestra el daño presentado en el ojo de un paciente con la enfermedad:

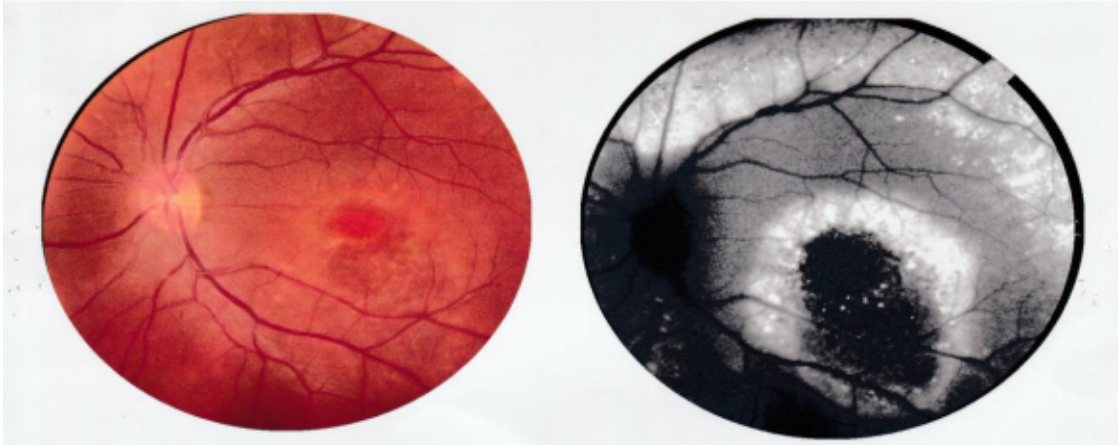


Ilustración 2. Retinografía fluorescente digital de un paciente con la enfermedad de Stargardt. Fuente: (12)

La enfermedad de Leber es una enfermedad neurodegenerativa de la retina que se produce cuando las células de la retina que detectan la luz (los bastones) se degeneran y mueren (14). La enfermedad de Leber puede ser causada por mutaciones en varios genes, incluyendo el gen *ND1*. Los síntomas de la enfermedad de Leber incluyen la pérdida progresiva de la visión nocturna y periférica (14).

De esta manera, las enfermedades neurodegenerativas de la retina son trastornos que afectan a las células nerviosas de la retina y que pueden provocar una disminución progresiva de la visión (11). Aunque las causas de estas enfermedades varían, se sabe que factores genéticos y ambientales pueden contribuir a su desarrollo (9).

Por otro lado, algunos estudios han demostrado la vinculación entre las enfermedades neurodegenerativas del cerebro y el sistema nervioso y la presencia de alteraciones oculares (13). Dentro de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes se encuentra el Alzheimer, el cual se presenta como una de las enfermedades neurodegenerativas de mayor impacto social y económico y produce, en líneas generales, la pérdida paulatina de la memoria y otras enfermedades derivadas, producidas principalmente por la presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares en las zonas neurales del cerebro (15). El Parkinson, la cual es la segunda enfermedad neurodegenerativa más extendida y se caracteriza por temblores,

rigidez articular y bradiquinesia, además de otras complicaciones derivadas de esto (7). La enfermedad, según diversos estudios, se debe al surgimiento de los denominados “cuerpos de Levy” en las zonas de las neuronas (15). La Esclerosis Lateral Amiotrófica, la cual cuenta con un origen aún debatido, iniciando entre la 5ta y 6ta década de vida, afectando de forma importante el desarrollo neuromotor, atrofiando los músculos, quedando únicamente en movimiento los ojos, el intestino y la vejiga, cuenta con un pronóstico grave, con más de un 95% de tasa de mortalidad (7). La Enfermedad de Huntington, la cual es un trastorno neuronal que afecta principalmente el movimiento, genera deterioro intelectual y produce alteraciones en la conducta. Es usualmente hereditaria y se presenta en 10 de cada 100.000 habitantes, siendo más común que el SIDA. Cuenta con un pronóstico grave dependiendo del tipo, siendo estos el clásico, el senil y el juvenil (7).

Algunos estudios señalan que existen relaciones directas entre algunas de estas enfermedades y el desarrollo anormal de la visión en ciertos individuos, principalmente pacientes de Alzheimer (16). Por otro lado, otros autores señalan que la observación preventiva del ojo humano puede generar un diagnóstico temprano de la presencia de algunas de estas enfermedades (13), siendo entonces el ojo una especie de espejo o ventana hacia lo que sucede dentro del cerebro humano (5).

El nervio óptico, según diversos estudios, empieza a presentar pérdida en la visión producto de algunas de estas enfermedades, generando una ceguera progresiva debido al deterioro neuronal y a la pérdida de células ganglionares de la retina (17). Es precisamente la detección temprana y la implementación de diversos tratamientos, principalmente los del tipo antioxidante y antiinflamatorio, lo que permite que el pronóstico de dichas enfermedades, así como la reducción de la visión efectiva, pueda extenderse de forma significativa (5).

Células gliales y neurodegeneración de la retina

La retina es una estructura compleja que se compone de diferentes tipos de células, incluyendo las células nerviosas (neuronas) y las células de soporte (glía) (18). La glía es un tipo de célula de soporte que desempeña diversas funciones importantes en la retina (19). Las células gliales son un grupo diverso de células no neuronales que brindan apoyo y protección a las neuronas del sistema nervioso (18). Hay tres tipos principales de células gliales en el SNC: astrocitos, oligodendrocitos y microglía (19).

En la Ilustración 3 se muestran los diferentes tipos de células cerebrales, donde se pueden observar, entre otras, las células de la glia.

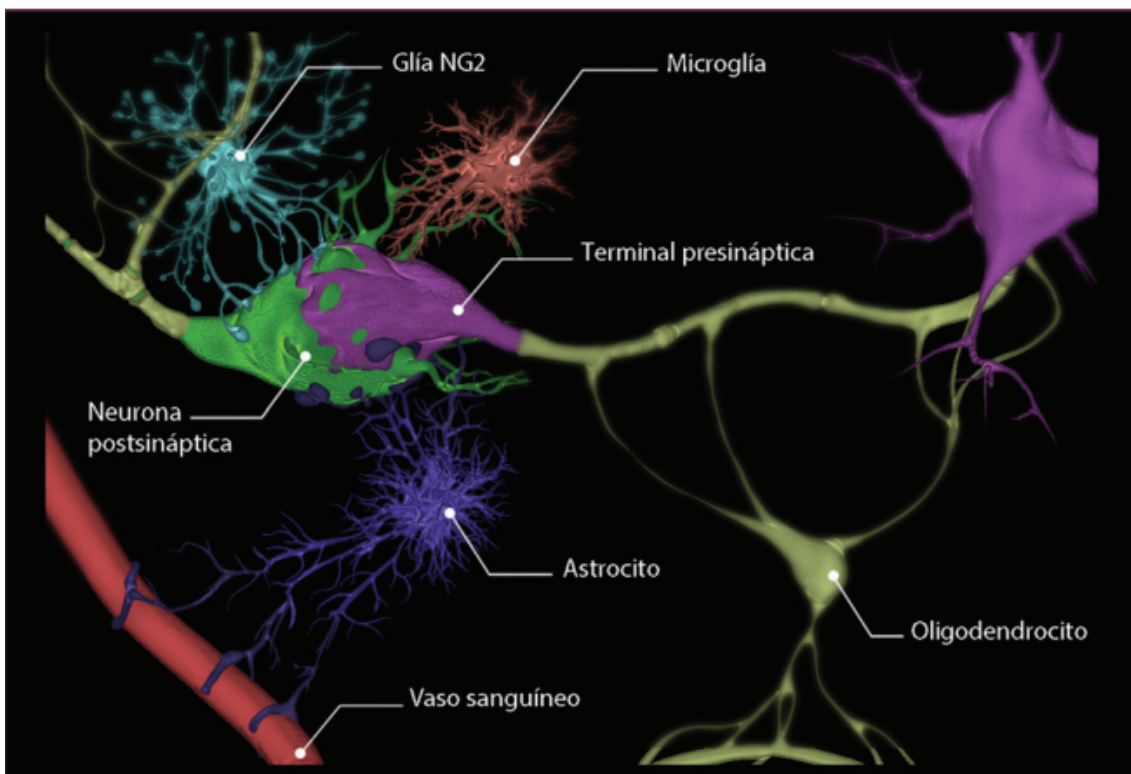


Ilustración 3. Las células del cerebro. Fuente: (20)

En la retina, hay dos tipos principales de células gliales: astrocitos y células de Müller, también hay presencia de microglía (18). Los astrocitos son células en forma de estrella que brindan soporte estructural a las neuronas y ayudan a mantener la barrera hematoencefálica (21). También desempeñan un papel en

la regulación de los niveles extracelulares de iones y neurotransmisores, y en la respuesta a lesiones y enfermedades (19). En la retina, los astrocitos se encuentran en la capa de fibras nerviosas y desempeñan un papel en el mantenimiento de la integridad estructural de la retina (21).

Las células de Müller son el tipo de célula glial más abundante en la retina, abarcan todo el grosor de la retina y brindan apoyo metabólico a las neuronas (18). Las células de Müller también participan en la regulación de los niveles extracelulares de iones y neurotransmisores, y en la respuesta a lesiones y enfermedades (21). En particular, las células de Müller son importantes para mantener la barrera hematorretiniana y proporcionar protección antioxidante a la retina (18).

Ahora bien, cuando se suceden situaciones de alteración neuronal en partes de la retina se desencadena un proceso inflamatorio en la glía, causando la aparición de diversas enfermedades y complicaciones (19). En líneas generales, la respuesta inflamatoria glial es una respuesta del sistema inmunológico que involucra la activación de las células gliales en la retina, incluyendo los astrocitos y la microglía, en respuesta a una lesión o un estímulo dañino (18).

Durante la respuesta inflamatoria, las células gliales liberan una serie de mediadores químicos, como citocinas y quimiocinas, que atraen a otras células del sistema inmunológico, como los leucocitos, a la zona afectada (19).

Si la respuesta inflamatoria se mantiene de manera prolongada o se produce de manera excesiva, puede causar daño adicional a la retina y contribuir a la progresión de enfermedades neurodegenerativas de la retina, como la DMAE o la retinopatía diabética (19).

En los procesos retinianos neurodegenerativos, como la DMAE, las células gliales juegan un papel importante en la respuesta a la lesión y la degeneración (21). En respuesta a lesiones y enfermedades, las células gliales pueden activarse y sufrir cambios en la expresión génica y la morfología (18). Esta activación puede ser beneficiosa o perjudicial, dependiendo del contexto

específico de la enfermedad (19). Las células gliales activadas pueden liberar una variedad de moléculas que afectan la función y la supervivencia neuronal, incluidos factores de crecimiento y citocinas proinflamatorias (21).

Los astrocitos y las células de Müller pueden liberar una variedad de moléculas que afectan la supervivencia y la función neuronal (19). Por ejemplo, pueden secretar factores de crecimiento que promueven la supervivencia de las neuronas o pueden liberar citocinas proinflamatorias que contribuyen al daño neuronal (21). El equilibrio de estos factores puede determinar si el efecto general de la activación de las células gliales es neuroprotector o neurotóxico (18).

2. Justificación

Las células gliales cuentan con un papel importante en la evolución de enfermedades neurodegenerativas de la retina debido a su implicación en procesos inflamatorios. Esto parece indicar que existe una relación entre esta inflamación y la profundización de los problemas derivados de algunas de las principales enfermedades neurodegenerativas de la retina. La investigación entre dichas relaciones podría permitir el uso de tratamientos antiinflamatorios y antioxidantes que permitan mitigar el proceso neurodegenerativo de la retina desencadenados, en parte, por la respuesta glial.

En este sentido, nuestro trabajo cuenta con diferentes niveles de pertinencia:

Se considera que la presente investigación cuenta con pertinencia académica ya que busca sentar un precedente investigativo en cuanto a la respuesta efectiva de dichos tratamientos en estos casos degenerativos de la visión. Se espera que el presente trabajo sea un antecedente teórico importante para futuras investigaciones en este sentido.

El presente trabajo busca recoger no solo los diagnósticos y causas más importantes de los procesos degenerativos de la visión derivados de enfermedades neurodegenerativas, sino que, además, recopilará los resultados de los principales tratamientos en torno a estos problemas, permitiendo abarcar diversas soluciones y para contrastarlas.

Los tratamientos de las enfermedades neurodegenerativas suelen ser tratamientos costosos según la investigación previamente expuesta. La compilación de diversos tratamientos, mecanismos de diagnóstico previo y resultados de todo esto puede generar nueva evidencia para la implementación de una ruta de atención sobre estos problemas, reduciendo costos en el plano económico.

3. Hipótesis

Pueden existir tratamientos que mitiguen los procesos neurodegenerativos de la retina a través de la modulación de la respuesta inflamatoria provocada por la respuesta glial característica de estas patologías.

4. PICOT

El PICOT para el presente trabajo de investigación es el siguiente:

P: Pacientes con patología neurodegenerativa de la retina.

I: Tratamientos anti-oxidantes y anti-inflamatorios.

C: No aplicable.

O: Evaluar la eficacia de los tratamientos en la respuesta glial en procesos neurodegenerativos de la retina.

T: No aplicable.

5. Objetivos primarios y secundarios

Objetivo general

Realizar una revisión de la literatura para explorar la efectividad de los tratamientos antioxidantes y antiinflamatorios para mitigar la activación de las células gliales y con ello la neurodegeneración retiniana.

Objetivos específicos

- Identificar y resumir el conocimiento actual sobre el papel de las células gliales en la progresión de los procesos retinianos neurodegenerativos, con especial atención a los mecanismos moleculares subyacentes.
- Evaluar críticamente la evidencia sobre la efectividad de los tratamientos antioxidantes y antiinflamatorios para modular la activación de las células gliales y reducir el estrés oxidativo en la retina.
- Identificar vacíos en la literatura y sugerir áreas para futuras investigaciones que puedan conducir al desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos para enfermedades neurodegenerativas de la retina basadas en la interacción entre las células gliales y los tratamientos antioxidantes/antiinflamatorios.

6. Material y métodos

El presente trabajo ha sido aprobado por la Comisión de Investigación del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) de la Universidad de Valladolid (UVa) (Anexo 1).

Diseño

Este estudio será una revisión sistemática de la literatura, que implicará los siguientes pasos:

- Formulación de la pregunta de investigación: La pregunta de investigación se definirá como "¿Cuál es el papel de las células gliales en los procesos neurodegenerativos de la retina y qué tan efectivos son los tratamientos antioxidantes y antiinflamatorios para mitigar la activación de las células gliales?"
- Identificación de estudios relevantes: los estudios relevantes se identificarán mediante búsquedas electrónicas en bases de datos como PubMed, Web of Science y Scopus, utilizando una estrategia de búsqueda predefinida. También se abordará la búsqueda manual de las listas de referencias de los artículos incluidos.
- Criterios de inclusión y exclusión: Se incluirán artículos si cumplen con los siguientes criterios: (1) artículos de investigación originales, (2) escritos en inglés o español, (3) publicados entre 2010 y 2022, (4) centrados o que incluyan las respuestas de las células gliales en la retina neurodegenerativa y (5) evaluó la efectividad de los tratamientos antioxidantes y/o antiinflamatorios. Serán excluidos los artículos que sean reseñas, editoriales o resúmenes de congresos.
- Extracción de datos: se extraerán datos de los estudios incluidos, incluido el diseño del estudio, el tamaño de la muestra, el tipo de intervención, las medidas de resultado y las conclusiones. Los desacuerdos se analizarán en la parte de discusión y análisis.
- Síntesis y análisis de datos: Los datos de los estudios incluidos se sintetizarán y analizarán mediante métodos apropiados. También se realizarán análisis de subgrupos y análisis de sensibilidad, si corresponde.

- Conclusiones: Se abordarán las principales conclusiones sobre la base de lo analizado en los artículos seleccionados, siempre teniendo como principal intención dar respuesta a las cuestiones planteadas en el presente trabajo.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de PubMed, MedLine, Dialnet y Google Académico utilizando los términos clave "respuesta glial", "procesos neurodegenerativos de la retina", "tratamientos antioxidantes" y "tratamientos antiinflamatorios". Se combinaron estos términos clave utilizando operadores booleanos AND, OR y NOT para obtener resultados relevantes y específicos.

En PubMed y MedLine se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: ("glial response" OR "gliosis") AND ("retinal neurodegenerative diseases" OR "age-related macular degeneration" OR "retinitis pigmentosa" OR "glaucoma") AND ("antioxidant agents" OR "anti-inflammatory agents").

En Dialnet se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (respondiendo glial OR gliosis) AND (enfermedades neurodegenerativas de la retina OR degeneración macular asociada a la edad OR retinosis pigmentaria OR glaucoma) AND (agentes antioxidantes OR agentes antiinflamatorios).

En Google Académico se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: ("respuesta glial" OR gliosis) AND ("procesos neurodegenerativos de la retina" OR "degeneración macular relacionada con la edad" OR "retinosis pigmentaria" OR glaucoma) AND ("tratamientos antioxidantes" OR "tratamientos antiinflamatorios").

Estrategia de selección

Se realizó una selección de los estudios relevantes siguiendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión y exclusión se aplicaron de manera independiente por dos revisores.

Criterios de inclusión:

- Estudios publicados en los últimos 10 años.
- Estudios en humanos o animales.
- Estudios sobre la respuesta glial en procesos neurodegenerativos de la retina.
- Estudios que evalúen la eficacia de tratamientos antioxidantes o antiinflamatorios en el tratamiento de procesos neurodegenerativos de la retina.
- Estudios en inglés o castellano.
- Estudios de acceso libre.

Criterios de exclusión:

- Estudios que no cumplen con los criterios de inclusión.
- Estudios repetidos.
- Estudios que no estén disponibles en texto completo.
- Estudios con baja calidad metodológica.

Herramientas para la evaluación de la evidencia

Para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos en esta revisión bibliográfica, se utilizaron diferentes herramientas y escalas de evaluación de la evidencia.

Se realizará un análisis sobre la base de los criterios establecidos previamente. Cada grupo de artículos identificados pasará por un filtro de selección de distintas etapas para obtener sólo aquellos artículos que cumplan con todos los criterios y que sean metodológicamente aceptables. Esta metodología se basará en entero en la revisión de los artículos sobre la base de los criterios de inclusión y exclusión, siendo que estos se consideran suficientes para la determinación y evaluación de la idoneidad de cada uno de los artículos revisados.

7. Resultados

Posterior al proceso de búsqueda y selección de artículos, 9 fueron seleccionados para la presente revisión bibliográfica. La primera búsqueda arrojó un total de 261 artículos. Posteriormente se inició el cribado, produciéndose un descarte de 162 artículos tras leer el título y 11 por duplicados. Seguido de esto se evaluó la idoneidad de los artículos, siendo descartados 63 tras leer el resumen, quedando un total de 25 artículos preseleccionados para su elegibilidad. Finalmente, se descartaron 8 artículos por no incluir tratamientos de ningún tipo para las enfermedades neurodegenerativas de la retina, 4 por no ser de acceso libre y 4 por no contar con un nivel metodológico aceptable (es decir, por no cumplir con los pasos estándar para la presentación de evidencia científica experimental). De todo este proceso se seleccionaron finalmente 9 artículos para la revisión. Todo el proceso se puede observar de forma más clara en la Figura 1.

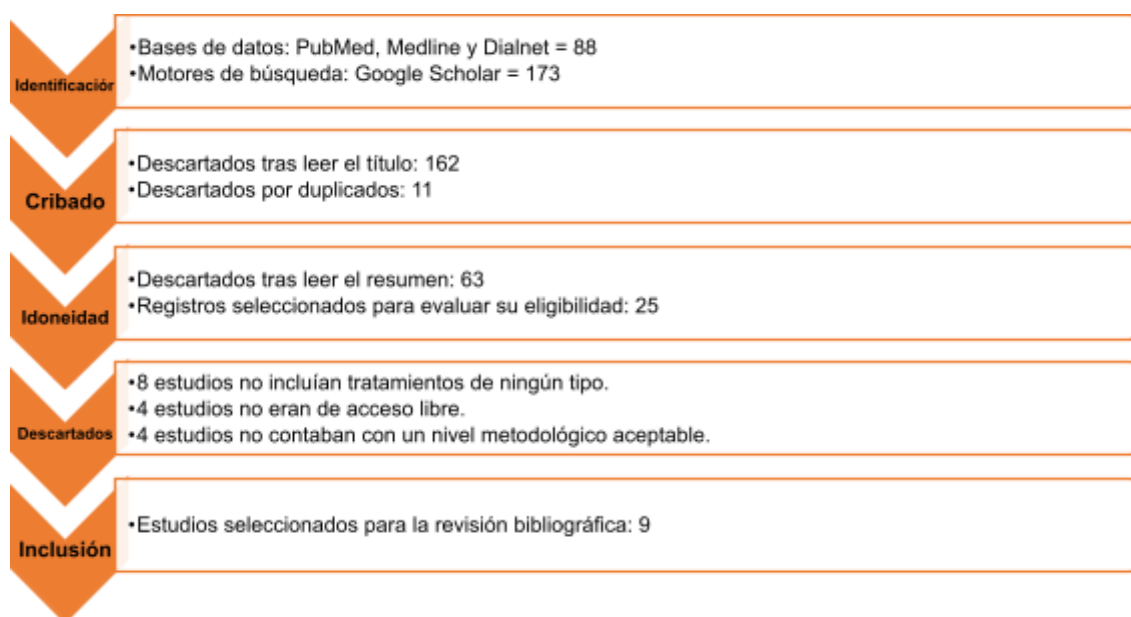


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de documentos.

Elaboración propia.

En la tabla 1 se recogen las principales características de los artículos incluidos. La misma contendrá la información sobre los artículos, en el formato siguiente: en primer lugar, los autores y la fecha de los estudios, posteriormente el título, los objetivos y el diseño de las investigaciones. Luego se realizará una síntesis de los principales resultados de cada estudio y, finalmente, se

abordarán las conclusiones. El objetivo de la realización de este cuadro resumen se enmarca en tener toda la información de los artículos seleccionados de forma sintética y resumida, para abordar posteriormente la discusión de los objetivos específicos del trabajo sobre la base de la evidencia encontrada en estas investigaciones.

Tabla 1. Características de los artículos incluidos

| <i>Autores, año</i> | <i>Título</i> | <i>Objetivo</i> | <i>Diseño del Estudio</i> | <i>Resultados</i> | <i>Conclusiones</i> |
|---------------------------------|--|--|---------------------------|--|--|
| <i>(Cuenca et al, 2014) (9)</i> | Respuestas celulares sobre afectaciones retinales y aproximaciones terapéuticas para las enfermedades neurodegenerativas | Ofrecer una visión general de las características comunes y distintivas de enfermedades neurodegenerativas de la retina, incluidos los cambios moleculares, anatómicos y funcionales causados por la respuesta celular al daño, con el fin de establecer tratamientos adecuados para estas patologías. | Revisión bibliográfica. | <p>El estudio aborda la idea de que las enfermedades neurodegenerativas de la retina se suceden de alteraciones en las formaciones celulares de esta, derivadas de agentes oxidativos o estresantes.</p> <p>Además de esto, destaca diferentes tratamientos terapéuticos entre los cuales destacan:</p> <p>Agentes naturales: Curcumina: Propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Luteína y Zeaxantina: Carotenoides protectores de la mácula retinal del estrés oxidativo. Azafrán: Los ingredientes activos del azafrán, evitan la degeneración retinal producida por el estrés oxidativo.</p> <p>Además, revela la importancia de los tratamientos hormonales y genéticos.</p> | La remodelación retiniana en respuesta a alteraciones de vías moleculares y la activación de las respuestas celulares subyacentes a las enfermedades retinianas conllevan el deterioro de la función visual. Parece claro que el tratamiento de las diferentes patologías que afectan a la retina debe incluir una combinación de varios enfoques terapéuticos, y que la administración de compuestos neuroprotectores es esencial desde el momento en que se detecta la enfermedad y a lo largo de todo el tratamiento. |
| <i>(Goldman, 2014) (22)</i> | Reprogramación de la célula glial de Müller y la regeneración de la retina | Explorar las posibles nuevas formas de reprogramación glial en mamíferos para promover la regeneración retinal. | Revisión bibliográfica. | <p>Dentro de los principales resultados en torno a la regeneración de la retina, el estudio concluye que:</p> <p>a.- Las aves adultas no regeneran la retina dañada. En el caso de aves recién nacidas, existe una pequeña proliferación en las células de Müller luego de una herida retinal. b.- En el caso de los mamíferos, las células de Müller, efectivamente, reaccionan a las heridas retinales, sin embargo, no presentan características progenitoras. No obstante, dichas células pueden “modificarse” para adoptar estas características e iniciar</p> | <p>El estudio concluye que de forma efectiva, ciertas células gliales, en particular las células de Müller, responden de forma efectiva a diferentes afectaciones retinales, por lo que la manipulación genética de estas mediante terapias específicas puede ayudar a mejorar los procesos de regeneración de retina en estos casos particulares.</p> <p>Esto se debe a que, en particular, la microglía y las células</p> |

| | | | | | |
|--|--|--|--------------------------------|---|---|
| | | | | <p>procesos de regeneración retinal.</p> <p>c.- En el caso de algunas variedades de peces, en particular los peses cebra, si existen procesos de regeneración retinal mediante las células de Müller.</p> | <p>inmunitarias pueden desempeñar un papel mediante la infiltración. Estas células pueden responder a las lesiones mediante la migración, la fagocitosis y la liberación de factores que pueden actuar sobre las células la glía de Müller para iniciar o potenciar su reprogramación y/o afectar a la proliferación y diferenciación de progenitores derivados de la glía de Müller.</p> |
| <p>(Chen et al, 2019) (23)</p> | <p>Regulación inmune en el envejecimiento retinal</p> | <p>Presentar un punto de vista que podría explicar por qué el envejecimiento pone a la retina en riesgo de desarrollar enfermedades degenerativas.</p> | <p>Revisión bibliográfica.</p> | <p>1.- Durante el envejecimiento, las células de la retina están sometidas a niveles crecientes de estrés oxidativo, que afecta a sus funciones neuronales y a sus propiedades inmunorreguladoras.</p> <p>2.- Al igual que los cambios regulatorios mencionados anteriormente, también se identificó que las células de la Glía y Microglía se ven afectadas con el envejecimiento.</p> <p>3.- La aparición y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas de la retina puede ser tratada con la inyección intraocular de drogas específicas, en particular tratamientos antioxidantes.</p> | <p>El estudio concluye que la edad no solo afecta los procesos naturales de control y autorregulación de la retina, provocando la aparición de ciertas enfermedades neuronales, sino que explica que puede producir efectos contrarios en la homeostasis de las células gliales, causando una alteración en los procesos de estas. Recomienda el uso de terapias basadas en antioxidantes y tratamientos celulares con el fin de retardar los efectos que el envejecimiento produce en la retina.</p> |
| <p>(Muthai, Wolf & Langmann, 2020) (24)</p> | <p>Respuestas microgliales e inflamatorias en la retinopatía diabética</p> | <p>Aportar pruebas de activación de células microgliales y moléculas proinflamatorias asociadas al desarrollo y progresión de la retinopatía diabética</p> | <p>Revisión bibliográfica.</p> | <p>Diversas causas producen las respuestas inflamatorias en las células microgliales, desde la presencia de enfermedades crónicas hasta factores oxidativos ligados al envejecimiento.</p> <p>Mediante la revisión de varios estudios de la progresión de la retinopatía diabética en ratones se pudo observar que, en la presencia de patologías crónicas, la membrana de las células gliales se inflama, produciendo efectos inflamatorios graves.</p> | <p>Aunque se desconoce el vínculo molecular preciso entre la microglía y la progresión de la enfermedad, los estudios han demostrado que la modulación de la microglía puede mitigar los déficits de visión. Estos hallazgos implican que las terapias novedosas que alivian la reactividad dañina de la microglía son de importancia clínica en el</p> |

| | | | | | |
|---|---|---|--|--|--|
| <p><i>(Marchesi et al, 2021) (10)</i></p> | <p>Enfermedades neurodegenerativas oculares: Interconexión entre la retina y las áreas corticales</p> | <p>Discutir las características de las enfermedades oculares, enfocándose en la relación entre el ojo y el cerebro.</p> | <p>Revisión bibliográfica</p> | <p>La aplicación de tratamientos antiinflamatorios y antioxidantes en la modulación de los procesos microgliales demostró efectividad en la reducción de estos efectos dañinos.</p> <p>En algunas de las enfermedades oculares más comunes, el estudio recomienda la aplicación de ciertos medicamentos particulares:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.- Glaucoma: Latanoprost, Bimatoprost y Travaprost. Aplicación tópica. Reducción de la presión intraocular. 2.- Degeneración Macular por Edad: Terapias antiinflamatoria (Ranibizumab, Afibercept) y terapias fotodinámicas (Verteporfin). La primera con inyección intravítrea y la segunda intravenosa. Esto ayuda a la reducción y nueva aparición de varices oculares. 3.- Retinopatía Diabética: Mismo tratamiento antiinflamatorio que el anteriormente descrito. 4.- Retinitis pigmentosa: En este caso el estudio señala la importancia de la aplicación de suplementos en forma de vitaminas, en especial la Vitamina A y el Omega 3. Esto ha producido una mejora en el metabolismo fotorreceptor. | <p>futuro tratamiento de la retinopatía diabética.</p> <p>El diagnóstico precoz y un seguimiento óptimo son fundamentales para una mejor gestión de la enfermedad y para retrasar la progresión y la discapacidad. Cada vez hay más estudios que sugieren que el ojo es como el cerebro: Ambos órganos pueden sufrir los efectos del paso del tiempo y pueden verse afectados por la neurodegeneración. Mientras que el daño cerebral se produce principalmente en forma de enfermedades cognitivas, como el Alzheimer o el Parkinson, la neurodegeneración puede aparecer en forma de glaucoma ocular. En conjunto con un diagnóstico óptimo, se recomienda la aplicación de ciertos tratamientos específicos para la atención de los diversos tipos de enfermedades neurodegenerativas de la retina.</p> |
| <p><i>(Xin et al, 2021) (25)</i></p> | <p>La interacción entre las células de Müller y la microglía agrava la respuesta infamatoria de la retina en el glaucoma experimental</p> | <p>Identificar las interacciones entre las células de Müller y la microglía en ratones con glaucoma experimental.</p> | <p>Estudio experimental llevado a cabo en ratones con Hipertensión Ocular Crónica.</p> | <p>Dentro de los principales resultados se observaron:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.- Una activación en las interacciones entre las células de Müller y las células de la microglía de la retina ante la presencia de un estímulo de fluorescencia lumínica. 2.- También se observó la activación de las células y sus interacciones ante la presencia de agentes de ATP, insertados directamente | <p>Los autores aportaron pruebas sólidas que demuestran que la activación de la macroglía inicia la activación de la microglía retiniana en el glaucoma experimental. La interacción de las células de Müller activadas y la microglía agrava la respuesta inflamatoria de la retina. La reducción</p> |

| | | | | | |
|---|--|--|--------------------------------|--|---|
| | | | | <p>en algunos sujetos.</p> <p>3.- Se observó que, durante estas interacciones, se agravó la respuesta inflamatoria en la retina.</p> | <p>adecuada de dicha interacción puede ser una posible estrategia de tratamiento para prevenir la pérdida de visión producto del glaucoma.</p> |
| <p>(Wang, Chin & Almeida, 2021) (26)</p> | <p>Antioxidantes para el tratamiento de las enfermedades retinales: Resumen de la evidencia reciente</p> | <p>Describir los mecanismos del estrés oxidativo retiniano y resumir la evidencia actual disponible sobre los antioxidantes como tratamiento de los trastornos vitreoretinianos.</p> | <p>Revisión bibliográfica</p> | <p>El estudio identificó dos tipos de antioxidantes generales que sirven para detener el avance de las enfermedades neurodegenerativas de la retina, siendo estos:</p> <p>1.- Antioxidantes enzimáticos intracelulares: Principalmente el Superóxido de Mutasa, el Catalasa y el Peroxiredoxin.</p> <p>2.- Antioxidantes no enzimáticos: Principalmente vitaminas A, C y E, Flavonoides, Carotenoides, Ácido Úrico, Teaflavina, Curcumina y Bilirrubina.</p> | <p>El estudio concluye que tratamientos modernos de antioxidantes para tratar los procesos oxidativos, tanto los derivados de situaciones particulares de las interacciones de las células gliales como los derivados de enfermedades neurodegenerativas de la retina, un arrojado resultados significativos en la atención de estos problemas, representando una mejora importante en la atención de estas enfermedades.</p> |
| <p>(Constanza et al, 2022) (27)</p> | <p>Estrategias terapéuticas antioxidantes sobre las enfermedades neurodegenerativas</p> | <p>Destacar los mecanismos y tratamientos antioxidantes y/o mitocondriales más relevantes usados en el tratamiento de los principales trastornos neurodegenerativos.</p> | <p>Revisión bibliográfica.</p> | <p>El estudio logró identificar diferentes componentes químicos que han producido efectos antioxidantes y terapéuticos en diferentes pacientes con enfermedades neurodegenerativas. Los más importantes, con propiedades más eficientes, fueron:</p> <p>Carotenoides, los cuales contribuyen en la supresión del daño oxidativo.</p> <p>Curcumina, reduce la formación de tumores y protege el cerebro de agentes oxidantes.</p> <p>N-Acetilcisteína, la cual cuenta por propiedades neuroprotectoras</p> <p>Algunos lactatos de esteroides por sus propiedades antioxidantes.</p> <p>Vitaminas C y E, por mantener la integridad celular de las membranas mitocondriales.</p> | <p>Además de la implementación de tratamientos comunes en la atención de enfermedades neurodegenerativas, es decir, aquellos derivados del uso de polifenoles, carotenos, ácidos grasos y vitaminas, el estudio concluye que el uso de hormonas y ciertas moléculas, como la melatonina, contribuyen en la reducción efectiva del estrés oxidativo en las células, reduciendo considerablemente los efectos de algunas enfermedades neurodegenerativas.</p> |
| <p>(Maneu, Laz & Cuenca, 2022) (28)</p> | <p>Estrategias terapéuticas actuales y futuras en el</p> | <p>Explorar los diferentes tratamientos actuales y futuros sobre</p> | <p>Revisión bibliográfica.</p> | <p>Dentro de los principales resultados del estudio nos encontramos con:</p> | <p>El desarrollo de nuevas estrategias para tratar enfermedades degenerativas de la</p> |

| | | | |
|--|---|---|---|
| tratamiento de enfermedades retinales neurodegenerativas | enfermedades neurodegenerativas de la retina. | <p>1.- Los tratamientos antioxidantes ayudan a evitar la muerte celular derivada del estrés oxidativo acelerado por procesos de daño retinal producto de enfermedades neurodegenerativas. Algunos de los compuestos más utilizados son la vitamina A, el Zinc, el manganeso, la curcumina y el azafrán.</p> <p>2.- La activación crónica de las células microglías produce un aumento de los procesos inflamatorios y degenerativos de la retina, esto se debe a la presencia de enfermedades neurodegenerativas que alteran el proceso natural de estas células. El estudio, entonces, encuentra que los tratamientos antiinflamatorios, en especial el uso de rapamicina o glicógeno en la inhibición de ciertas proteínas que producen la alteración en las células gliales.</p> <p>3.- Finalmente, el estudio recomienda tantas terapias hormonales, en especial el uso de la melatonina, o terapias genéticas que permitan reducir la activación alterada de las células gliales de la retina derivada de enfermedades neurodegenerativas.</p> | <p>retina, como la optogenética o las terapias basadas en células y genes crean buenas expectativas de futuro, pero el uso de factores neurotróficos, antioxidantes agentes antiinflamatorios preferiblemente en combinaciones, no sólo demuestra la capacidad de frenar la progresión de la enfermedad hacia la ceguera, sino también de preservar las funciones fisiológicas relevantes y, en opinión de los autores, también para mantener la homeostasis de la retina, lo que determinará éxito tras la terapia génica o los trasplantes celulares.</p> |
|--|---|---|---|

8. Discusión

La neurodegeneración retiniana es un proceso en el que se produce una pérdida gradual de las células nerviosas en la retina, lo que puede llevar a la disminución o pérdida de la visión (11). La glía, que son las células de soporte de la retina, tienen un papel importante en la progresión de estas enfermedades neurodegenerativas, como la DMAE o la retinopatía diabética (19). La respuesta inflamatoria glial, que es una respuesta inmunológica que involucra la activación de las células gliales en la retina, puede contribuir a la progresión de estas enfermedades si se mantiene de manera prolongada o excesiva (11). El objetivo de este trabajo fue identificar los tratamientos para tratar estas enfermedades que sean capaces de modular la respuesta glial subyacente al daño retiniano.

La glía en la neurodegeneración de la retina

La retina es una estructura compleja del ojo que contiene neuronas, células gliales, entre otras células (2). Las células gliales de la retina desempeñan un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis y la función neuronal (19). Sin embargo, los trastornos neurodegenerativos de la retina pueden provocar cambios patológicos en las células gliales que contribuyen al deterioro de la función retinal (9).

Según los resultados observados, el envejecimiento puede afectar a las células gliales de la retina, lo que sugiere que las alteraciones en estas células pueden ser una de las causas del desarrollo de trastornos neurodegenerativos de la retina (23). Además, los procesos de degeneración neuronal pueden ser causados por agentes oxidativos o estresantes que afectan a las células gliales de la retina. En este sentido, los tratamientos antioxidantes pueden ser útiles para prevenir o retrasar los procesos neurodegenerativos de la retina (9).

Las células de Müller son células gliales que desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la función retinal (19). Estas células tienen la capacidad de iniciar procesos de regeneración retinal mediante la manipulación genética. Esta capacidad de regeneración puede ser

prometedora para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos de la retina de origen genético (22).

Por otro lado, las células de la microglía también son células gliales importantes en la retina (19). La activación crónica de las células de la microglía provoca un aumento de los procesos inflamatorios y degenerativos de la retina (28). Esta activación crónica se debe a la presencia de enfermedades neurodegenerativas que alteran el proceso natural de estas células (28). Además, como hemos podido observar previamente en la sección de resultados, diversos factores pueden provocar respuestas inflamatorias en las células microgliales, como la presencia de enfermedades crónicas o factores oxidativos asociados al envejecimiento (24).

Por último, indican que un aumento en la interacción entre las células de Müller y la microglía puede disparar los índices de respuesta inflamatoria en la retina (25). Este hallazgo sugiere que la interacción entre las células gliales de la retina puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de trastornos neurodegenerativos (25).

Así pues, las células gliales, al mantener una función homeostática, producen un momento de protección de la estructura retinal, pero en el momento que existen alteraciones, usualmente producto de enfermedades o al deterioro procedente del estrés oxidativo debido a procesos de envejecimiento, estas pueden iniciar procesos inflamatorios agravantes que general el surgimiento de enfermedades neurodegenerativas de la retina en sus interacciones (9,23,22,28,24,25).

Posibles tratamientos

La retina es un tejido altamente especializado que se encarga de transformar la luz en señales eléctricas que se transmiten al cerebro (2). Dado que es una estructura altamente compleja y que se encuentra sometida a un constante estrés oxidativo, es muy susceptible a padecer enfermedades neurodegenerativas (9). La respuesta de las células gliales en estos procesos

es fundamental para comprender su patología y para desarrollar tratamientos que puedan frenar o revertir su progresión (27).

En la evidencia encontrada se identificó que tanto las células gliales como la microglía se ven afectadas con el envejecimiento y con ciertas enfermedades neurodegenerativas de la retina (23). La activación crónica de las células de la microglia produce un aumento de los procesos inflamatorios y degenerativos de la retina, lo que se debe a la presencia de enfermedades neurodegenerativas que alteran el proceso natural de estas células (13). Además, un aumento en la interacción entre las células de Müller y la microglía disparó los índices de respuesta inflamatoria en la retina (22).

Por tanto, el desarrollo de tratamientos antioxidantes y antiinflamatorios se ha convertido en una estrategia clave para frenar la progresión de las enfermedades neurodegenerativas de la retina (26). En la evidencia encontrada, se identificaron diferentes tratamientos que han demostrado su eficacia en la reducción del estrés oxidativo y de la respuesta inflamatoria en la retina (26).

En primer lugar, se ha demostrado que la inyección intraocular de drogas específicas, en particular tratamientos antioxidantes, puede ayudar a combatir enfermedades neurodegenerativas de la retina (10). Por ejemplo, algunos de los compuestos más utilizados son la vitamina A, el Zinc, el manganeso, la curcumina y el azafrán (9,27,28,10,26). La vitamina A es importante para mantener la integridad celular de las membranas mitocondriales (26), mientras que el Zinc y el manganeso son cofactores de las enzimas antioxidantes (28). Por su parte, la curcumina y el azafrán cuentan con propiedades antiinflamatorias y antioxidantes (9,26).

Además, se ha demostrado que existen componentes químicos con propiedades antioxidantes, como los carotenoides y la N-Acetilcisteína, algunos lactatos de esteroides y las vitaminas C y E (26). Los carotenoides contribuyen en la supresión del daño oxidativo y son especialmente útiles para proteger la mácula retinal del estrés oxidativo (27). Por su parte, la curcumina reduce la formación de tumores y protege el cerebro de agentes oxidantes, mientras que

la N-Acetilcisteína cuenta con propiedades neuroprotectoras (27). Por último, las vitaminas C y E son importantes para mantener la integridad celular de las membranas mitocondriales (26).

Otro enfoque importante en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas de la retina es el uso de tratamientos genéticos para la regeneración retiniana (9). En este sentido, se ha demostrado que ciertas células gliales, en especial las células de Müller, pueden iniciar procesos de regeneración retinal si se inician tratamientos de manipulación genética (22). Por tanto, esta estrategia representa una alternativa interesante ya que ha demostrado ser efectiva en algunos estudios clínicos específicos en animales (22).

De esta forma, la evidencia sugiere que los trastornos neurodegenerativos de la retina pueden ser tratados mediante una combinación de diferentes enfoques terapéuticos (9). Los tratamientos antioxidantes y antiinflamatorios, como los antioxidantes enzimáticos e intracelulares y los compuestos naturales como la curcumina y el azafrán, pueden ayudar a reducir la respuesta negativa de las células gliales en la retina y reducir los daños producidos por ciertas enfermedades retinales neurodegenerativas (26). Además, se han identificado otros tratamientos como terapias antiinflamatorias, antioxidantes, suplementos alimenticios e inyecciones de esteroides de forma intravítrea (27). También hay evidencia que sugiere que los tratamientos genéticos pueden ser prometedores en la regeneración de células fotorreceptoras en la retina (22).

Limitaciones

A pesar de que la evidencia presentada en la revisión bibliográfica sugiere que los tratamientos antioxidantes y antiinflamatorios pueden ayudar a reducir los daños producidos por enfermedades neurodegenerativas de la retina, existen algunas limitaciones en la investigación que deben ser consideradas.

Una de las limitaciones encontradas en esta revisión bibliográfica fue la escasa cantidad de artículos publicados sobre el tema, lo que limita la cantidad de información disponible y la posibilidad de realizar análisis más exhaustivos y

detallados. Además, la mayoría de los artículos encontrados se basan en revisiones bibliográficas, lo que puede limitar la calidad de la evidencia presentada y su validez científica.

Otra limitación encontrada en la investigación es la falta de ensayos clínicos directos en humanos, ya que la mayoría de los estudios realizados se han llevado a cabo en animales, lo que dificulta la extrapolación de los resultados a la población humana. Es importante tener en cuenta que los efectos de los tratamientos pueden variar entre especies y que los resultados obtenidos en animales no siempre se traducen en efectos similares en humanos.

Además, otra limitación importante encontrada en esta revisión es la brecha en la investigación de tratamientos más invasivos, como la terapia génica u hormonal. Estos tratamientos pueden ser más efectivos en ciertos casos, pero se necesita más investigación para determinar su eficacia y seguridad en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas de la retina.

Por último, otra limitación encontrada en la investigación es la primacía de los tratamientos terapéuticos antioxidantes y antiinflamatorios en la mayoría de los estudios. Aunque estos tratamientos han demostrado ser efectivos en algunos casos, es posible que existan otros enfoques terapéuticos que también puedan ser efectivos en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas de la retina, pero que no han sido investigados lo suficiente.

En conclusión, es importante tener en cuenta que la evidencia presentada en esta revisión bibliográfica tiene algunas limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los resultados. Aunque los tratamientos antioxidantes y antiinflamatorios parecen ser efectivos en la reducción de los daños producidos por enfermedades neurodegenerativas de la retina, se necesitan más investigaciones, especialmente ensayos clínicos en humanos, para determinar la eficacia y seguridad de los tratamientos más invasivos y para explorar otras posibles opciones terapéuticas.

Fortalezas

Debido a la diversidad en las fuentes de origen de información, nuestra revisión se nutrió de diversos orígenes, desde artículos de revistas científicas hasta investigaciones recientes y relevantes sobre el tema.

Nuestro trabajo analizó diferentes tratamientos que han sido investigados para tratar enfermedades neurodegenerativas de la retina, desde antioxidantes hasta terapias genéticas. Nuestro trabajo muestra coherencia en los resultados: a pesar de la diversidad en los tratamientos analizados, se encontró una coherencia en los resultados que indican que los tratamientos antioxidantes y antiinflamatorios son eficaces en la reducción del daño celular en la retina.

Aplicabilidad a la práctica clínica

La aplicabilidad de la evidencia discutida en la práctica clínica es relevante para el tratamiento y prevención de enfermedades neurodegenerativas de la retina. A partir de los resultados de los estudios revisados, se puede concluir que los tratamientos antioxidantes y antiinflamatorios son efectivos para reducir el daño ocasionado por enfermedades como la DMAE, la retinopatía diabética o la retinosis pigmentaria.

Es importante mencionar que la evidencia disponible hasta ahora tiene algunas limitaciones, como la falta de ensayos clínicos directos en humanos y la primacía de los tratamientos antioxidantes y antiinflamatorios en detrimento de otros tratamientos más invasivos, como la terapia genética y hormonal. Sin embargo, la aplicación de los tratamientos antioxidantes y antiinflamatorios en la práctica clínica es amplia y está en constante evolución, lo que significa que los profesionales de la salud pueden continuar mejorando la calidad de vida de los pacientes con enfermedades neurodegenerativas de la retina.

Por otro lado, es importante que los profesionales de la salud estén al tanto de los avances en investigación sobre los tratamientos para enfermedades neurodegenerativas de la retina y los implementen en la práctica clínica. Los pacientes que sufren estas enfermedades pueden beneficiarse significativamente de tratamientos antioxidantes y antiinflamatorios. Además,

los profesionales de la salud deben seguir investigando nuevas formas de tratamiento, incluyendo terapia genética y hormonal, para mejorar aún más la calidad de vida de los pacientes y reducir el impacto de estas enfermedades en la sociedad en general.

Los tratamientos antioxidantes y antiinflamatorios suelen utilizarse para intentar reducir el daño que provocan los procesos neurodegenerativos en la retina (9). Se ha demostrado en algunos estudios que los antioxidantes como la vitamina C y E y los carotenoides como la luteína y la zeaxantina tienen efectos protectores sobre la retina (9). Los tratamientos antiinflamatorios como los corticosteroides y los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) también pueden ser efectivos para reducir la inflamación y proteger las neuronas (18).

Sin embargo, se teoriza que la eficacia de estos tratamientos puede variar según la enfermedad específica y la etapa de la enfermedad (9). Se necesita más investigación para comprender completamente los mecanismos de activación de las células gliales en los procesos neurodegenerativos de la retina y para desarrollar tratamientos más específicos y efectivos (21).

Futura línea de investigación

En primer lugar, se deberían llevar a cabo más ensayos clínicos en humanos para evaluar la efectividad y seguridad de los tratamientos antioxidantes y antiinflamatorios identificados en la literatura revisada. Además, es necesario investigar la combinación de estos tratamientos con terapias genéticas y hormonales, para lograr un enfoque integral en el tratamiento de estas enfermedades.

En segundo lugar, sería necesario investigar la relación entre el estrés oxidativo y las enfermedades neurodegenerativas de la retina en mayor profundidad, para identificar nuevas terapias que permitan abordar la raíz del problema. También es importante investigar los mecanismos moleculares y celulares detrás de la degeneración de la retina en estas enfermedades, para identificar nuevos objetivos terapéuticos.

Finalmente, es importante estudiar la efectividad de tratamientos con técnicas de imagen avanzadas, como la tomografía de coherencia óptica o la microscopía confocal láser, para evaluar la eficacia de los tratamientos a nivel celular y tisular.

9. Conclusión

El estrés oxidativo y la inflamación son factores cruciales en los procesos neurodegenerativos de la retina. En este sentido, nuestro trabajo sugiere que la modulación de dichos procesos con tratamientos específicos a través del control de la respuesta glial podría ser una buena opción terapéutica para estos pacientes.

10. Bibliografía

1. Puell Marín C. Óptica Fisiológica: El sistema óptico del ojo y la visión binocular: Universidad Complutense de Madrid; 2006.
2. Ferreruela R. La visión y el ojo. Apuntes Educación Física y Deportes. 2007 Abril-Julio;(8).
3. Mora Villate MA, Bernal Méndez D, Paneso Echeverry JE. Anatomía quirúrgica del ojo: Revisión anatómica del ojo humano y comparación con el ojo porcino. Morfolia. 2016; 8(3): p. 21-44.
4. Arévalo J, Agüero C, Arzabe C, Lavaque A, Ramón N, Roca JA, et al. Retina: Pan-American Association of Ophthalmology (PAAO); 2019.
5. Ramírez Sebastián JM. El ojo una ventana al cerebro. In Anuario de la Real Academia de Doctores; 2017. p. 357-381.
6. Pérez-Hernández y Torra R. Enfermedades neurodegenerativas. El reto del siglo XXI. Primera ed. Pérez-Hernández y Torra R, editor. Madrid: Fundación Ramón Areces. Springer Nature; 2017.
7. R A, Zarranz A. Enfermedades neurodegenerativas. Dossier MinusVal. 2004 Diciembre; 17(19).
8. Segovia de Arana J, Mora Teruel F. Enfermedades Neurodegenerativas. Primera ed. Segovia de Arana J, Mora Teruel F, editors. Madrid: Farmaindustria; 2002.
9. Cuenca N, Fernández-Sánchez L, Campello L, Maneu V, De la Villa P, Laz P, et al. Cellular responses following retinal injuries and therapeutic

approaches for neurodegenerative diseases. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2014 July; 43.

10. Marchesi N, Fahmideh F, Boschi F, Pascale A, Barbieri A. Ocular Neurodegenerative Diseases: Interconnection between Retina and cortical Areas. *Cells*. 2021 September; 10(2394).
11. Bello A, Miranda S. RETINA: Degeneración Macular Relacionada con la Edad: Conceptos Actuales. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2002 Diciembre; 25(2).
12. Hernández A, Reyes E, Escalona J, Hernández E, González Y. Enfermedad de Stargardt. Presentación de un caso. *Correo Científico Médico de Holguín CCM*. 2019; 23(2).
13. Fierro Vázquez M. El ojo como biomarcador precoz en enfermedades neurodegenerativas. Trabajo de Fin de Grado. Sevilla: Universidad de Sevilla, Departamento de Bioquímica y Biología molecular; 2021.
14. Columbié Y, Santiesteban R, Hernández Y, Hernández O. Neuropatía óptica hereditaria de Leber. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2012 Junio; 25(1).
15. Ruiz Sáñez G. Implicación visual de las enfermedades neurodegenerativas que cursan en alteración mental. Trabajo Final de Grado. Barcelona: Universitat Politècnica de Catalunya, Facultat d'Òptica i Optometria de Terrassa; 2016.
16. Garzón S, Camacho M, Tapiero J, Reina K. Características cognitivas y oculares en enfermedad de Alzheimer. *NOVA*. 2018 Marzo; 16(29).
17. Rodríguez Sanjuán MJ. Evaluación de la función visual en enfermedades neurodegenerativas: Alzheimer, Parkinson y Esclerosis Múltiple. Tesis

Doctoral. Zaragoza: Universidad de Zaragoza, Cirugía, Ginecología y Obstetricia; 2017.

18. Verkhartsy A, Parpura V. Glial Physiology and Pathophysiology Verkhartsy A, Parpura V, editors. New York: Wiley & Sons; 2013.
19. Butt A, Verkhartsy A. Glial Neurobiology: A Textbook New York: John Wiley & Sons; 2016.
20. Reyes-Haro D, Bulavina L, Pivneva T. La glía, el pegamento de las ideas. [Online].; 2014 [cited 2023 Abril 30. Available from: https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/online/Red_Glia.pdf.
21. Fields R. The Other Brain: From Dementia to Schizophrenia, How New Discoveries About the Brain Are Revolutionizing Medicine and Science New York: Simon & Shuster; 2009.
22. Goldman D. Müller glia cell reprogramming and retina regeneration. Nat. Rev. Neurosci.. 2014 July; 15(7).
23. Chen M, Luo C, Zhao J, Devarajan G, Xu H. Immune regulation in the aging retina. Prog Retin Eye Research. 2019; 69.
24. Muthai U, Wolf A, Langmann T. Microglia and Inflammatory Responses in Diabetic Retinopathy. Frontiers in immunology. 2020 November; 11.
25. Xin H, Zhao GL, Xu MX, Zhou H, Li F, Miao Y, et al. Interplay between Müller cells and microglia aggravates retinal inflammatory response in experimental glaucoma. Journal of Neuroinflammation. 2021; 18(303).
26. Wang P, Chin E, Almeida D. Antioxidants for the Treatment of Retinal Disease: Summary of Recent Evidence. Clinical Ophthalmology. 2021; 15.

27. Constanza M, deSouza R, Milena D, Uff C. Antioxidant Therapeutic Strategies in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 August; 23(9328).

28. Maneu V, Cuenca N, Lax P. Current and future therapeutic strategies for the treatment of retinal neurodegenerative diseases. *Neural Regeneration Research*. 2022 January; 17(1).