



**FITOTERÁPICOS Y
NUTRACÉUTICOS EN
PREVENCIÓN Y
TRATAMIENTO DE
LAS RETINOPATÍAS Y
LA DEGENERACIÓN
MACULAR ASOCIADA
A LA EDAD**



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
SHENGAN PAN**

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA



TRABAJO FIN DE GRADO

***FITOTERÁPICOS Y NUTRACÉUTICOS EN PREVENCIÓN Y
TRATAMIENTO DE LAS RETINOPATÍAS Y LA
DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD***

AUTOR: SHENGAN PAN

DOBLE GRADO EN FARMACIA Y EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

TUTORA: ANA MARÍA QUÍLEZ GUERRERO

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

JULIO DE 2018, SEVILLA

RESUMEN

La visión adecuada es esencial para una mejor calidad de vida. Sin embargo, con el aumento de la esperanza de vida, cada vez son más frecuentes las enfermedades degenerativas oculares relacionadas con la edad. En este trabajo nos centramos en aquellas que son primera causa de ceguera en mayores de 65 años, la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y en menores de esa misma edad: la retinopatía diabética (RD) y el edema macular diabético (EMD). El **objetivo** de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de los ensayos clínicos que evalúan la eficacia y la seguridad de los productos fitoterápicos y nutracéuticos, con categoría legal de complementos alimenticios, en el tratamiento y la prevención de estas enfermedades. La **metodología** empleada ha sido la consulta de bases de datos, sitios web de organismos oficiales y sociedades científicas, trabajos de investigación, textos científicos y vademécums. Los **resultados** muestran que tanto en la DMAE como en la RD y el EMD, el principal mecanismo lesivo es el estrés oxidativo de las células de la retina. Los ensayos clínicos encontrados sobre la eficacia de los complementos alimenticios con capacidad antioxidante en la prevención y el tratamiento de estas enfermedades han sido satisfactorios ya que frenan la progresión de las enfermedades oculares mencionadas y mejorando los parámetros visuales. En **conclusión**, los productos fitoterápicos y nutracéuticos con la garantía de calidad y eficacia probadas tienen cada vez más interés en la DMAE, en la RD y en la EMD, siendo necesarias un mayor número de investigaciones preclínicas y clínicas que validen su utilidad preventiva y terapéutica en estas enfermedades.

Palabras claves: “Degeneración macular asociada a la edad”, “Retinopatía diabética”, “Edema macular diabético”, “Complementos alimenticios”, “Antioxidantes” y “Luteína y zeaxantina”.

Abreviatura y siglas:

AREDS: Age Related Eye Disease Study

AV: Agudeza visual

CMT: Grosor macular central

DHA: Ácido docosahexaenoico

DMAE: Degeneración macular asociada a la edad

EMA: European Medicine Agency

EPA: Ácido eicosapentaenoico

EPR: Epitelio pigmentario de la retina

FDA: Food and Drug Administration

L/Z: Luteína/Zeaxantina

MDA: Malonildialdehído

MPOD: Densidad óptica de pigmento macular

NEI: National Eye Institute

NPDR: Retinopatía diabética no proliferativa

RD: Retinopatía diabética

TAA: Actividad antioxidante Total

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

VRN: Valor de Referencia de Nutrientes

ÍNDICES

1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. Anatomía de la retina	3
1.1.1. Anatomía funcional de la retina	3
1.1.2. Anatomía clínica de la retina	4
1.2. Degeneración macular asociada a la edad	4
1.2.1. DMAE seca o no exudativa	5
1.2.1.1. Tratamiento de DMAE seca según sus fases	5
1.2.2. DMAE húmeda o exudativa	5
1.2.2.1. Tratamientos de DMAE húmeda o exudativa.....	6
1.2.2.2. Tratamientos off-label.....	7
1.2.3. Epidemiología	8
1.2.4. Factores de riesgo	8
1.3. Retinopatía diabética	9
1.3.1. Epidemiología	10
1.3.2. Factores de riesgo	10
1.3.3. Patogenia.....	10
1.3.4. Clasificación de retinopatía diabética	11
1.3.5. Signos	11
1.3.6. Control de la glucemia y retinopatía diabética.....	11
1.3.7. Tratamiento de la retinopatía diabética no proliferativa.....	12
1.3.8. Tratamientos de la retinopatía diabética proliferativa	12
1.4. Edema macular diabético	12
1.4.1. Tratamiento del edema macular diabético	13
1.5. Prevención de patologías oculares	13
1.6. Limitaciones de los tratamientos actuales	14
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	14
3. METODOLOGÍA	15
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
4.1. Revisiones de ensayos clínicos de los complementos alimenticios para el tratamiento y la prevención de DMAE.	15
4.2. Revisiones de ensayos clínicos de los complementos para el tratamiento y la prevención de RD y EMD.	21
4.3. Revisiones de ensayos clínicos de los nutraceuticos y fitoterápicos en modelos animales o humanos en DMAE y RD	28
4.4. Estudio de los fitoterápicos y nutraceuticos estandarizados y comercializados.	31
5. CONCLUSIONES	34
6. BIBLIOGRAFÍA	35

1. INTRODUCCIÓN

La visión es primordial para interpretar el entorno que nos rodea, ya que nos permite identificar los objetos y reconocer sus formas y su ubicación espacial. Una insuficiencia en la visión conlleva a una peor calidad de vida (Corveleyn et al., 2018).

Los productos de origen natural utilizados actualmente para prevenir y tratar las enfermedades oculares degenerativas se encuentran dentro de la categoría legal de complementos alimenticios (RD 1375/2003 del 10 de octubre) y se componen principalmente de productos fitoterápicos y nutraceuticos. Estos fitoterápicos son productos a base de plantas de uso tradicional y seguro denominados también “Fitotradicionales” (Directiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de Marzo de 2004). Los nutraceuticos son productos de origen natural (alimento o parte de un alimento) con propiedades biológicas activas, beneficiosas para la salud y con capacidad preventiva y/o terapéutica definida (Sociedad Española de Nutraceutica Médica, 2018). Ambos productos se conocen popularmente también con el nombre de “suplementos alimenticios”.

1.1. Anatomía de la retina

1.1.1. Anatomía funcional de la retina

- Epitelio pigmentario de la retina (EPR): Cada célula pigmentaria se relaciona con los segmentos externos de unos 15 a 20 fotorreceptores. Sus funciones son: regulación del medio extracelular y del metabolismo de los fragmentos externos de los fotorreceptores, transporte de nutrientes y desechos y secreción de factores de crecimiento.
- Fotorreceptores: transforman el estímulo luminoso en impulsos nerviosos para obtener información visual. Se extienden desde EPR hasta la capa plexiforme externa. Se diferencian en conos, que abundan en la fovea y se encargan de la visión diurna; y bastones, responsables de la visión en condiciones de baja luminosidad. (Fernández-Vega y Villacampa, 2017)
- Células bipolares: Constituyen la 1ª neurona de la vía óptica. Conectan los fotorreceptores con las células ganglionares.
- Células ganglionares: Son la 2ª neurona de la vía óptica, sus axones forman las fibras del nervio óptico.
- Otras células de la retina: Están las células gliales que tienen función de soporte, nutrición y fagocitosis. También se encuentran células de asociación, células horizontales y células amacrinas, que son interneuronas moduladoras (Figura 1) (Kanski y Bowling, 2011).

1.1.2. Anatomía clínica de la retina

- Mácula: Estructura oval en el polo posterior (5mm), responsable de la visión central.
- Fóvea: Depresión situada en el centro de la mácula (1,5mm). Esta región es específica para la visión de alta agudeza.
- Foveola: Suelo central de la fóvea, es la zona más delgada de la retina, sólo está formado por conos y es la zona de mayor agudeza visual.
- Ora serrata: Límite entre retina neurosensorial y pars plana, tiene un espesor retiniano muy reducido.

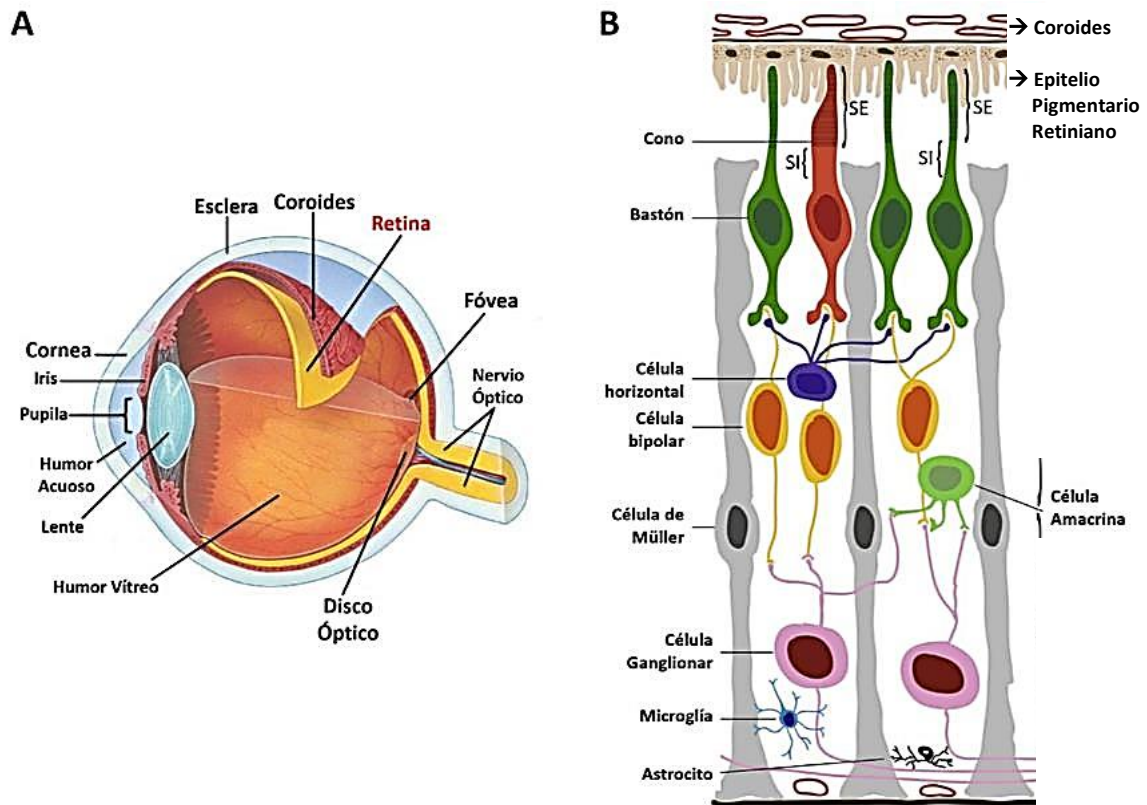


Figura 1. A: Nomenclatura de diferentes estructuras del ojo. B: Capas de la retina (Uribe Rios, 2016)

1.2. Degeneración macular asociada a la edad

Se conoce también como maculopatía asociada a la edad, y es un trastorno degenerativo que afecta a la mácula. Es la principal causa de ceguera legal en personas mayores de 65 años en los países industrializados. Es un trastorno progresivo en el que se produce daño y destrucción de la capa coriocapilar, de la membrana de Bruch y del EPR, afectando a la mácula y a la visión central (Ma et al., 2012), (Prokopiou et al., 2017). La DMAE temprana se caracteriza clínicamente por depósitos amarillentos conocidos como drusas blandas y anomalías pigmentarias en el EPR y en la membrana de Bruch, mientras que la DMAE avanzada se

manifiesta por atrofia de los fotorreceptores y del EPR subyacente, neovascularización coroidea, hemorragia subretiniana, desprendimiento del RPE y cicatrización de la retina.

1.2.1. DMAE seca o no exudativa

Representa la forma más frecuente de la DMAE ya que comprende aproximadamente el 90% de los casos de esta enfermedad. Se produce una pérdida progresiva de las células nerviosas de la mácula, para la cual no existe un tratamiento efectivo actualmente (Jeung et al., 2016). La atrofia geográfica es el estadio avanzado, que consiste en la despigmentación de cualquier zona redonda u ovalada bien delimitada en el EPR (de mayor de 175 micrómetro de diámetro) o ausencia aparente de este epitelio.

1.2.1.1. Tratamiento de DMAE seca según sus fases

- Fase inicial: no está indicado el tratamiento en este momento. Se aconseja una dieta rica en frutas, verduras y pescados azules, medidas higiénicas y salud visual.
- Fase intermedia: debe plantearse la posibilidad de tomar complementos alimenticios como el utilizado en el AREDS (Age Related Eye Disease Study) para prevenir una posible progresión. La fórmula investigada en este ensayo incluye antioxidantes (vitamina C, vitamina E, y β caroteno), zinc y cobre.
- Fase avanzada: con presencia de drusas blandas o DMAE severa. Se aconseja la ingesta de suplementos dietéticos ya que éstos últimos se asocian a una reducción del riesgo de pérdida de visión en el ojo con fase avanzada al inicio.

1.2.2. DMAE húmeda o exudativa

Es menos frecuente, pero tiene una progresión más rápida pudiendo conllevar a una pérdida grave de la visión. Sus manifestaciones más frecuentes son: neovascularización coroidea, desprendimiento del epitelio pigmentario, hemorragia vítrea, hemorragia subretiniana profusa y cicatrices disciformes en la retina (Figura 2). En ocasiones, la forma seca puede pasar a la forma húmeda. Los síntomas más característicos son visión borrosa, distorsión de la visión, disminución de agudeza visual, micropsia, metamorfopsia y/o escotoma (Figura 3).

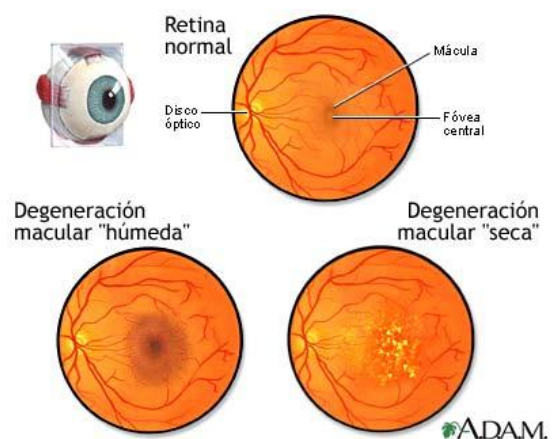


Figura 2. Comparación de fondo de ojo entre retina normal vs retina con degeneración macular húmeda y seca (Franklin et al., 2017)



Figura 3. La visión normal y la visión en diferentes patologías oculares (Grupo Oftalmológico Visión, 2011)

1.2.2.1. Tratamientos de DMAE húmeda o exudativa

- Fotocoagulación con láser: su aplicación se restringe a las lesiones visibles bien delimitadas. Se asocia a un alto grado de recidivas y a un riesgo de escotoma irreversible.
- Terapia fotodinámica (Visudyne®): No debe considerarse hoy en día como tratamiento de primera elección. El empleo de la verteporfina combinado con la estimulación del láser permite mejorar la evolución natural de las lesiones subfoveales. La asociación con la inyección intravítrea de acetato de triamcinolona permite mejorar más los resultados (Arias et al., 2014).
- Cirugía submacular: cada vez menos para esta enfermedad.
- Radioterapia
- Tratamiento farmacológico con inhibidores de la angiogénesis.

En la actualidad, los inhibidores del VEGF (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular) representan el tratamiento más eficaz contra la DMAE exudativa. Los fármacos anti-VEGF aprobados y comercializados son:

Ranibizumab (Lucentis®), cuya eficacia y seguridad fueron constatada por tres ensayos clínicos: **MARINA** (*Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF in the treatment of Neovascular AMD*), **ANCHOR** (*Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic CNV in AMD*) y **PIER Study Year 1** (Muñoz, 2017). Es el fármaco de primera elección ya que no sólo previene la pérdida de la visión sino también conduce a un aumento de la agudeza visual (Cebeci et al., 2018). Se trata de un fragmento de un anticuerpo monoclonal recombinante y humanizado que se une a todas las isoformas del VEGF-A (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular A). Se administra por vía intravítrea mensualmente y la dosis recomendada es de 0,5

mg. Estabiliza y mejora la AV (Agudeza Visual) de los pacientes con neovascularización secundaria a la DMAE. Se administra mediante una fase de carga, (inyección mensual durante los tres primeros meses) seguida de una fase de mantenimiento. Se debe controlar la agudeza visual de los pacientes mensualmente.

Aflibercept (Eylea®), su aprobación fue apoyada por 2 ensayos clínicos (**VIEW 1** y **VIEW 2**), se trata de una proteína de fusión con dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 del VEGF. Se aplica una inyección intravítrea de 2 mg una vez al mes durante tres meses consecutivos y, a continuación, una inyección cada dos meses. Al cabo de un año de tratamiento, las inyecciones pueden administrarse con menor frecuencia en función de la respuesta del paciente. Eylea® ha demostrado ser tan útil como el ranibizumab a la hora de mantener la visión en pacientes con DMAE (European Medicines Agency, 2015).

Pegaptanib sódico (Macugen®), es un aptámero contra la isoforma 165 del VEGF. Está limitado a la inyección intravítrea de 0,3 mg y la dosis efectiva fue evaluada por ensayos clínicos **V.I.S.I.O.N.** (*VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization*) y **Pan-european experience**. La probabilidad de obtener mejora significativa de visión con este fármaco es baja (6%). Por ello, el pegaptanib se debe usar como un tratamiento de segunda línea o de mantenimiento, cuando el ranibizumab está contraindicado o cuando el paciente rechaza el tratamiento, validado por el ensayo clínico **LEVEL study**.

1.2.2.2. Tratamientos off-label

En la actualidad, el uso de bevacizumab (Avastin®) para la DMAE neovascular se realiza fuera de indicación ya que no ha sido aprobado por los organismos regulatorios ni en EEUU (FDA) ni en Europa (EMA) y ha demostrado en casos de tratamiento a corto plazo una cierta mejora de la AV. Para evaluar la eficacia y la seguridad del fármaco fueron llevadas a cabo por 2 ensayos clínicos, el **ABC** (*Avastin® (bevacizumab) for choroidal neovascular age related macular degeneration trial*) y el **CATT** (*Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials*). Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra todas las formas de VEGF A, autorizado para el uso sistémico en el tratamiento de algunos tumores sólidos como el cáncer de colon. En aquellos casos que no cumplan los criterios de indicación de ranibizumab, el bevacizumab puede ser también una buena opción, y con menor coste. Diversos estudios han comprobado la eficacia de ambos medicamentos, llegando a la conclusión de que ambos fármacos podrían ser equivalentes en la eficacia al año de seguimiento. Sin embargo, se ha demostrado que, al cabo de 2 años, bevacizumab presenta mayor riesgo global a nivel sistémico (Tabla 1) y menor ganancia de agudeza visual en comparación con ranibizumab.

Tabla 1. Comparación de perfil de seguridad de ranibizumab y bevacizumab tras 2 años de seguimiento (Arias et al., 2014).

Tipo de acontecimiento adverso	Ranibizumab (n = 599) n (%)	Bevacizumab (n = 586) n (%)	Valor P*
Trastornos cardíacos	47 (7.8)	62 (10.6) †	0.11
Infecciones	41 (6.8)	54 (9.2) †	0.14
Trastornos sistema nervioso	34 (5.7)	36 (6.1)	0.81
Daño y complicaciones del procedimiento	23 (3.8)	35 (6.0) †	0.11
Neoplasia benigna y maligna	27 (4.5)	22 (3.8)	0.56
Trastornos gastrointestinales	11 (1.8)	28 (4.8)	0.005
Cualquier otro órgano o sistema	81 (13.5)	104 (17.8)	0.046
Oculares, ojo de estudio			
Endoftalmitis	4 (0.7)	7 (1.2) †	0.38
Pseudo-endoftalmitis	1 (0.2)	1 (0.2)	1.00

1.2.3. Epidemiología

En la mayoría de los casos la DMAE es asintomática y la prevalencia aumenta con la edad. Se estima que 200 millones de personas sufren DMAE a nivel mundial. Para el año 2040, se prevee que la prevalencia aumentará un 50%. Actualmente la DMAE en fase tardía afecta a más del 2,4% de la población adulta mundial de más de 50 años y al 12% de los mayores de 80 años (Chichagova et al., 2018). En España la prevalencia de DMAE es aproximadamente del 1,5% entre la población mayor de 65 años, lo que implica que alrededor de 707.857 personas padecen DMAE, y dentro de este grupo de individuos 108.538 sufren DMAE exudativa (Figura 4).

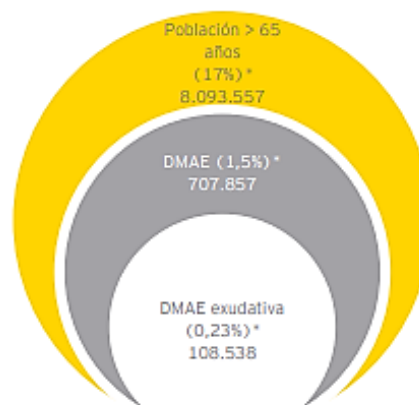


Figura 4. Situación de degeneración macular asociada a la edad (DMAE) en España. (Gómez y Ondategui, 2012).

1.2.4. Factores de riesgo

La DMAE tiene una etiología multifactorial.

1. La **edad** es el principal factor de riesgo para desarrollar DMAE. Con el envejecimiento se acumulan los daños del estrés oxidativo, dando lugar a disfunción y degeneración de las células del EPR.
2. Procedencia **étnica**: la DMAE tardía es más común en los individuos caucásicos y la DMAE temprana tiene una prevalencia similar entre las diferentes etnias.
3. **Error de refracción**: Una ametropía alta se relaciona con la DMAE temprana, pero no con la DMAE tardía.
4. **Genética**: Las variaciones de numerosos genes de protección, por ejemplo, el alelo de apolipoproteína E4, aumenta de 2 a 3 veces el riesgo de DMAE. Además se ha descubierto

recientemente que la DMAE está asociada a una variante del gen CHF (Factor H de Complemento).

5. **Hábito tabáquico:** existe una relación dosis-respuesta entre el índice de consumo de cigarrillo y la DMAE. Los mecanismos implicados son un aumento del estrés oxidativo y de la peroxidación lipídica y una reducción de los niveles plasmáticos de antioxidantes (Kim et al., 2017), (Singh et al., 2017).
6. **Factores dietéticos:** Se ha demostrado que el aporte de complementos con actividad antioxidante, como vitamina C, vitamina E, los carotenoides y los oligoelementos, previene el desarrollo y la progresión de la DMAE y la posible pérdida visual. De hecho, las dietas que contienen verduras y frutas ricas en antioxidantes se relacionan con un menor riesgo de sufrir DMAE exudativa.
7. **Uso de medicamento:** Algunos estudios han demostrado que existe una relación de riesgo entre el uso de antihipertensivos, especialmente los betabloqueantes, y la DMAE temprana. También hay una relación posible entre hipocolesterolemia y DMAE.
8. **Alteración de estructuras oculares:** En la catarata nuclear y tras la cirugía de catarata aumenta el riesgo de sufrir DMAE ya que la catarata o un ojo operado de catarata deja pasar más radiaciones ultravioletas, acelerando la progresión a DMAE tardía. El iris, con un alto contenido de melanina, puede constituir un factor protector contra el daño oxidativo a nivel ocular, actuando como antioxidante y antiangiogénico. Por lo tanto, cuando se lesiona el iris aumenta el riesgo de DMAE.
9. **Número de horas de descanso:** Más de 8 horas de descanso se relaciona con atrofia geográfica mientras que un sueño mínimo está asociado a una DMAE neovascular.
10. **Exposición a la radiación:** Sobre todo la radiación azul (400nm-500nm) y la ultravioleta. La radiación azul penetra a través de la retina y daña los segmentos externos de los fotorreceptores desencadenando cadenas de estrés oxidativo debido a su alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados (Chang et al., 2016).
11. **Otros:** el sexo femenino, la enfermedad cardiovascular, la obesidad...

1.3. Retinopatía diabética

La retinopatía diabética (RD) es una complicación común de la diabetes mellitus. Se manifiesta por una microangiopatía o lesión de los pequeños vasos de la retina en presencia de niveles elevados de glucosa, siendo una de las causas principales de pérdida de visión. El mecanismo lesivo consiste en un daño oxidativo de las células del RPE y una lesión microvascular en forma de microaneurismas y oclusiones vasculares que conllevan a la hipoxia de la retina,

con la consecuente formación de neovasos disfuncionales (Gómez y Ondategui, 2012), (Li et al., 2015). Los primeros síntomas son déficit en la sensibilidad al contraste, disminución del campo visual y de la sensibilidad de visión de color, antes de desarrollar RD.

1.3.1. Epidemiología

La estadística indica que un paciente diabético tiene 10 veces más la probabilidad de tener ceguera que una persona sin diabetes, principalmente a causa de la RD y del edema macular diabético (EMD). La RD puede alcanzar hasta un 40% de la población diabética y se da con mayor frecuencia y mayor riesgo en la diabetes tipo 1 que en la de tipo 2. En las dos primeras décadas de la evolución de la enfermedad casi todos los pacientes con diabetes tipo 1 y más del 60% de pacientes con diabetes tipo 2 desarrollarán algún grado de retinopatía. Se estima que en España la prevalencia de diabetes es del 13,8%, y la de RD se sitúa en torno al 2,8% (Figura 5).

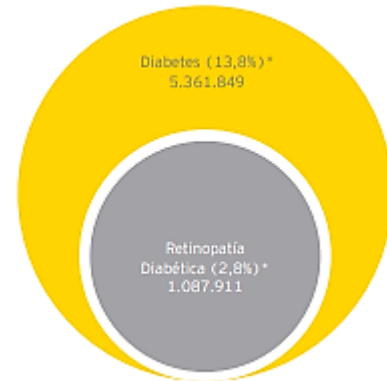


Figura 5. Situación de retinopatía diabética en España (Gómez y Ondategui, 2012).

1.3.2. Factores de riesgo

- Tiempo de evolución de la diabetes
- Control deficiente de la diabetes
- Embarazo
- Hipertensión
- Enfermedad renal
- Otros factores de riesgo: hiperlipidemia, tabaquismo, cirugía de catarata, obesidad y anemia.

1.3.3. Patogenia

El daño celular se produce por la acumulación de radicales libres de oxígeno, de sorbitol y de productos finales de la glicación avanzada y por la activación en exceso de varias isoformas de la proteincinasa C. La existencia de capilaropatía, el aumento de permeabilidad vascular, las oclusiones vasculares, y por último, la neovascularización provocada por la hipoxia retiniana, también son mecanismos que contribuyen a este proceso.

1.3.4. Clasificación de retinopatía diabética

- RETINOPATÍA DIABÉTICA DE BASE: se caracteriza por microaneurismas, hemorragias en mancha y exudados.
- RETINOPATÍA DIABÉTICA NO PROLIFERATIVA: se manifiesta por exudados algodonosos, alteraciones venosas, alteraciones microvasculares intrarretinianas, hemorragias retinianas profundas, y por último oclusión vascular (Figura 6).
- RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA se caracteriza por la neovascularización y/o formación de tejido fibroso nuevo acompañada de la contracción de la superficie posterior del vítreo.
- OFTAMOPATÍA DIABÉTICA AVANZADA, puede conllevar a desprendimiento de retina, hemorragia persistente en el vítreo y glaucoma neovascular (Ryan et al., 2009).

1.3.5. Signos

- I. Microaneurismas
- II. Hemorragias retinianas
- III. Exudados que pueden ser duros o blandos (se llaman también exudados algodonosos)
- IV. Edema macular diabético
- V. Maculopatías

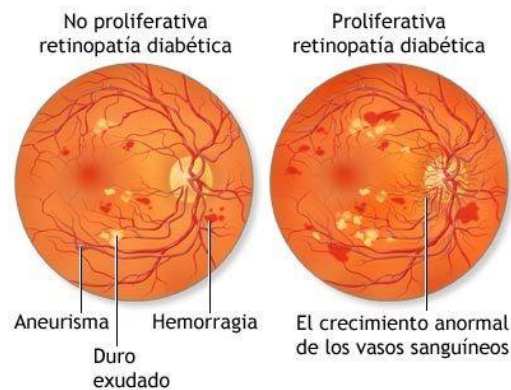


Figura 6. Retinopatía diabética no proliferativa y retinopatía diabética proliferativa (Asociación Macula-Retina, 2014)

1.3.6. Control de la glucemia y retinopatía diabética

Según los ensayos “**DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL**” y “**STOCKHOLM DIABETES INTERVENTION STUDY**”, un tratamiento intensivo con insulina a largo plazo y un buen control domiciliario de la glucemia ha reducido el riesgo de progresión de la RD. Sin embargo, a corto plazo tiene un efecto nocivo ya que se observa una progresión de la retinopatía y una posible disminución de agudeza visual temporal, por tanto hay que tener precaución cuando se encuentra en fase no proliferativa intensa o en la fase proliferativa. Así mismo resulta ser muy importante el control de la hiperglucemia, al igual que la HTA y la dislipemia.

1.3.7. Tratamiento de la retinopatía diabética no proliferativa

En fases iniciales no es necesario un tratamiento específico. En caso de necesidad, éste se basa en la fotocoagulación con o sin láser según los resultados de dos ensayos clínicos aleatorios importantes: el **DRS** (*Diabetic Retinopathy Study*) y el **ETDRS** (*Early Treat Diabetic Retinopathy Study*) (Aliseda y Berástegui, 2008), (Royle et al., 2015).

- Fotocoagulación: En pacientes de mayor riesgo se recomienda la panretinofotocoagulación o fotocoagulación con láser argón temprano, con el objetivo de reducir la producción de factores vasoproliferativos y la necesidad de oxígeno de la retina en situación de hipoxia, tras la destrucción de grandes áreas de retina externa. De esta forma se consigue mejorar el flujo sanguíneo retiniano y la permeabilidad al oxígeno.
- Tratamiento farmacológico: si no responde al tratamiento anterior, se recurrirá a inyecciones intravítreas de acetónido de tramcinolona o inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (en fase de ensayo clínico).

1.3.8. Tratamientos de la retinopatía diabética proliferativa

Los tratamientos se realizan desde dos enfoques: reducir la proliferación de neovasos y de tejidos fibrosos y prevenir la contracción de la superficie posterior de la vítreo.

- Fotocoagulación: su función es cerrar los puntos de fuga microvascular que contribuyen a la situación del edema, reduciendo el riesgo de ceguera en un 60%. Como efectos adversos de este procedimiento destacan hemorragia, disminución moderada de la visión y del campo visual y falta de adaptación a la oscuridad. En algunos estudios se ha propuesto el uso de los anti-VEGF como coadyuvantes de la fotocoagulación para minimizar el edema macular postláser.
- Inhibición de la angiogénesis: fármacos anti-VEGF.
- Tratamiento quirúrgico como vitrectomía en caso de complicación.

1.4. Edema macular diabético

Se puede definir como una acumulación del líquido a nivel tisular que provoca un engrosamiento de la retina, probablemente debido a la alteración de la barrera hemato-retiniana externa (Figura 7). La prevalencia del edema macular diabético se encuentra alrededor del 0,7% de la población diabética y 7,9% si consideramos solamente la población diabética tipo II (Figura 8).

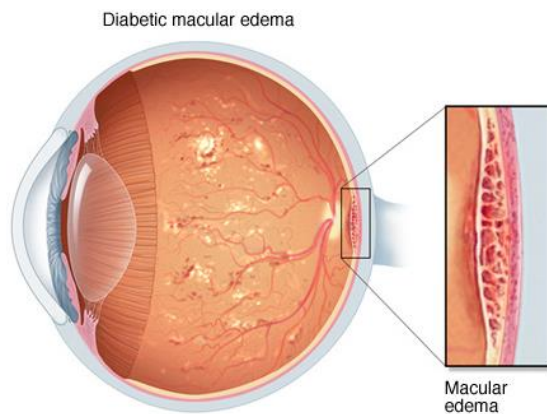


Figura 7. Engrosamiento de la retina debido al edema macular diabético (Mayo Clinic, 2018)

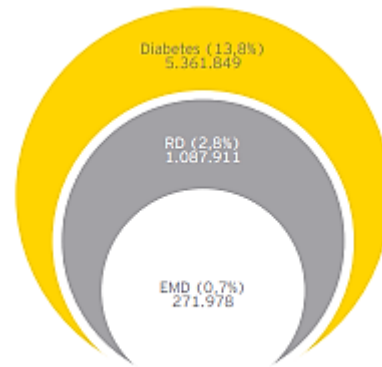


Figura 8. Situación de edema macular diabético (EMD) en España. (Gómez y Ondategui, 2012).

1.4.1. Tratamiento del edema macular diabético

Desde la fase inicial, el paciente tiene que llevar un control exhaustivo de la presión arterial y de los niveles plasmáticos de glucosa y de lípidos.

- Terapia anti-angiogénica con o sin láser. Constituye la opción mejor valorada en la actualidad. Según el ensayo clínico realizado por Karst et al., 2017 de la inyección intravítrea del ranibizumab y el estudio realizado por Gillies et al., 2005 de la inyección intravítrea de triamcinolona que demostraron sus eficacias en reducir el engrosamiento macular y en mejorar la agudeza visual.
- Fotocoagulación focal
- Aplicación del láser
- Cirugía de retina-vítrea mediante vitrectomía, si aparecen complicaciones.

1.5. Prevención de patologías oculares

La retina posee un sistema endógeno antioxidante, compuesto por vitaminas C y E, carotenoides xantofílicos (luteína y zeaxantina) y ácidos grasos (omega 3), para protegerse frente a los radicales libres y al daño inducido por la radiación. Éstas sustancias se localizan en diferentes zonas maculares, la zeaxantina predomina en la fóvea central, mientras la luteína está presente principalmente en la periferia (Fontaine et al., 2016). El ácido docosahexaenoico (DHA) se encuentra en la membrana de los fotorreceptores actuando en contra de la peroxidación lipídica. Se ha visto que tanto en RD como en DMAE hay una disminución de antioxidantes.

En base de lo anterior se ha investigado el papel de los diferentes tipos de suplementos nutricionales con capacidad antioxidante en las enfermedades oculares asociadas a la edad, como las vitaminas C y E, el zinc, los carotenoides (luteína y zeaxantina) y AGPI (omega-3). Así

mismo en algunos estudios se ha demostrado que un consumo de luteína, zeaxantina y omega 3, en un plazo de 2 años, ha dado lugar a una mejora en la densidad óptica del pigmento macular (MPOD). También son de suma importancia llevar un estilo de vida saludable, dejar de fumar, hacer ejercicio físico, ingerir frutas, verduras y baja cantidad de grasa animal y mantener un peso ideal (Lusby, 2017).

1.6. Limitaciones de los tratamientos actuales

La ingesta diaria dietética de vitaminas, carotenoides, ácidos grasos esenciales y otros oligoelementos generalmente no cubre las necesidades de las personas sanas. Son esenciales ya que el mismo organismo no es capaz de sintetizarlos, tienen que ser administrados por fuentes externas y en las cantidades eficaces y admitidas. Hay que tener precaución con el tratamiento de β caroteno en los fumadores y exfumadores ya que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón.

Por otra parte, las inyecciones intravítreas no están exentas de riesgos, que deben ser monitorizados durante el periodo de seguimiento del paciente. Entre estos riesgos destacan:

- Endoftalmitis (mayor frecuencia)
- Desprendimiento de retina
- Desgarros del epitelio pigmentario.
- Catarata
- Hipertensión intraocular.
- Hemorragia ocular
- Uveítis
- Otros efectos secundarios oculares como neuritis óptica isquémica, oclusiones venosas y arteriales retinianas

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La población es cada vez más longeva y, por lo tanto, cada vez más susceptible de padecer enfermedades degenerativas asociadas a la edad como la DMAE. Por otro lado, son cada vez más prevalentes los trastornos metabólicos como la diabetes mellitus, de cuya complicación deriva la RD y la EMD. En ausencia de un control y de tratamientos adecuados, estas enfermedades pueden dar lugar a una pérdida de visión y una posible ceguera legal o prevenible.

Los objetivos perseguidos en este trabajo son:

- Realizar una revisión de los ensayos clínicos sobre la eficacia de los complementos alimenticios actualmente comercializados en la prevención y tratamiento de la DMAE, la RD y la EMD.

- Valorar, según los resultados obtenidos en el objetivo anterior, los complementos alimenticios comercializados que contengan las dosis efectivas necesarias para garantizar su efectividad.

3. METODOLOGÍA

Las fuentes de información consultadas para realizar este trabajo de investigación han sido bases de datos (PubMed, MEDLINE plus, ScienceDirect y ClinicalTrials.gov), sitios web de organismos oficiales y, sociedades científicas (EMA, AEMPS, SERV y FAMA), trabajos de investigación (trabajo de fin de grado y tesis doctoral), textos científicos (Retina, Oftalmología Clínica y Manual curso intensivo MIR Asturias), y vademécums de complementos alimenticios y productos naturales.

Para llevar a cabo la revisión bibliográfica, primero se recopiló la información general de ambas enfermedades usando textos científicos. Posteriormente se realizó la búsqueda de los artículos científicos y ensayos clínicos para completar la información general y obtener los resultados. Las palabras claves utilizadas en los recursos citados anteriormente fueron : “macular degeneration”, “diabetic retinopathy”, “diabetic macular edema”, “treatment and prevention”, “antioxidants”, “lutein and zeaxanthin”, “vitamins” y “trace elements”. El periodo de búsqueda de información ha sido de enero a mayo de 2018. Los criterios de inclusión de los artículos y ensayos revisados han sido la procedencia de fuentes de información actualizadas e indexadas reconocidas por la comunidad científica, y publicados entre los años 2000 y 2018. Como criterio de exclusión, se han descartado los ensayos clínicos realizados con medicamentos o productos fitoterápicos y nutraceuticos que no estén comercializados ni autorizados por organismos regulatorios (FDA y EMA).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Revisiones de ensayos clínicos de los complementos alimenticios para el tratamiento y la prevención de DMAE.

Se han revisado los ensayos clínicos que tienen como objetivo principal analizar la eficacia y la seguridad de los suplementos alimenticios en la prevención de la DMAE. Los ensayos son AREDS, AREDS 2, LUTEGA, LAST, “the effects of lutein and zeaxanthin supplementations on early age-related macular degeneration” y ZVF.

AREDS (*Age Related Eye Disease Study*), realizado en 11 centros y de doble enmascaramiento, incluyó a 3640 pacientes de 55 a 80 años con DMAE. El objetivo fue evaluar el curso clínico y el pronóstico de la DMAE y los efectos de altas dosis de Vitaminas C y E, β -caroteno y complementos de zinc sobre la progresión de la DMAE y la AV. Los participantes recibieron aleatoriamente las siguientes intervenciones (Tabla 2).

Tabla 2. Grupos de intervención en el ensayo AREDS.

Grupos	Intervenciones
Antioxidantes	500 mg de vitamina C, 400 UI de vitaminas E, 15 mg de beta caroteno
Zinc	80 mg de óxido de zinc, 2 mg de óxido cúprico
Antioxidantes y zinc:	500 mg de vitamina C, 400 UI de vitaminas E, 15 mg de beta caroteno y 80 mg de óxido de zinc, 2 mg de óxido cúprico
Placebo	-

Durante el seguimiento no se observaron efectos adversos serios. Se recogieron los resultados a los 5 años, en función de los siguientes aspectos:

- 1- Probabilidad de progresión a DMAE avanzada. Es menor en el grupo que recibió antioxidante y zinc que en los grupos que recibieron estos dos suplementos por separado (Figura 9).
- 2- Reducción del riesgo de desarrollar DMAE avanzada. Se observó que el tratamiento con antioxidantes y zinc a una dosis muy superior a la recomendada diariamente redujo un 25% el riesgo de desarrollar DMAE avanzada.
- 3- Reducción del riesgo de pérdida de la visión. Hubo una reducción de riesgo del 19% en las personas que recibieron antioxidantes más zinc.

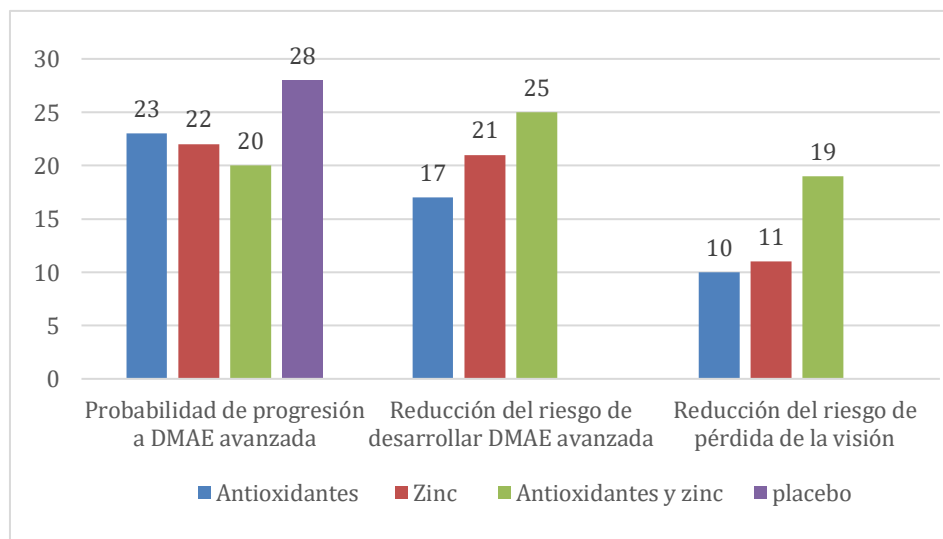


Figura 9. Descripción gráfica de los resultados del ensayo AREDS

AREDS2 (*Age Related Eye Disease Study 2*), llevado a cabo por el NEI (*National Eye Institute*), es un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado, de doble enmascaramiento, controlado con placebo y realizado en 2006-2012 con 4203 pacientes de entre 50 y 85 años con riesgo de progresión a DMAE avanzada. Su objetivo fue evaluar si la adición de luteína y zeaxantina, ácido docosahexaenoico (DHA)/ácido eicosapentaenoico (EPA) o el conjunto de estos a la formulación estudiada en AREDS tenía algún papel protector frente a la progresión a DMAE avanzada. Comprobar los efectos de la eliminación de beta caroteno o de una menor dosis de zinc en la formulación AREDS se estableció como objetivo secundario. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir diferentes tratamientos (Tabla 3):

Tabla 3. Grupos de intervención en el ensayo AREDS2.

Grupos	Intervenciones
L/Z:	10mg de luteína y 2 mg de zeaxantina + AREDS Y placebo de DHA/EPA.
DHA/EPA:	Placebo de luteína/zeaxantina, 350 mg de DHA y 650 mg de EPA + AREDS.
L/Z + DHA/EPA:	10mg de luteína y 2 mg de zeaxantina, 350 mg de DHA Y 650 mg de EPA + AREDS.
Placebo (control):	AREDS

Se hizo un seguimiento de 5 años. Según el análisis primario no hubo una reducción estadísticamente significativa en las probabilidades de progresión a DMAE avanzada con respecto al placebo (Figura 10) y no hubo ningún efecto aparente en la eliminación de β -caroteno o una menor dosis de zinc en su progresión. Sin embargo, afirman que L/Z podrían ser un buen sustituto de β caroteno por su menor riesgo de dar cánceres de pulmón (0,9% vs 2,0% respectivamente). Y tras los análisis secundarios, la adición de L/Z al suplemento AREDS tuvo un efecto favorable en la progresión hacia DMAE avanzada, sobre todo, en estado neovascular y en la pérdida de agudeza visual (Tabla 4) (Chew et al., 2014).

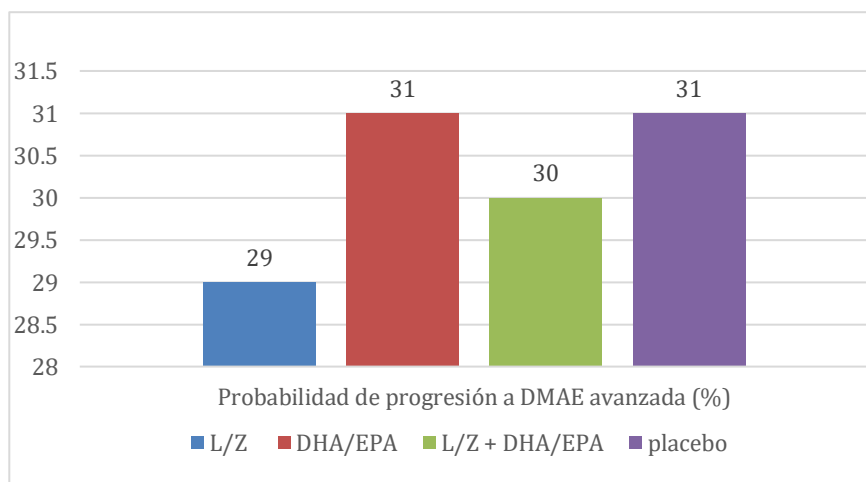


Figura 10. Descripción gráfica del resultado de ensayo de AREDS2

Tabla 4. Riesgo relativo (RR) de análisis secundarios. RR < 1 = FACTOR PROTECTOR

	Riesgo relativo con un intervalo de confianza 95%	
	Relación entre L/Z y no L/Z	Relación entre AREDS (sin β -caroteno) + L/Z y AREDS + β -caroteno
DMAE tardía	0,90 (0,82-0,99)	0,82 (0,69-0,96) ↓
DMAE neovascular	0,89 (0,79-1,00)	0,78 (0,64-0,94) ↓
Atrofia geográfica central	0,92 (0,78-1,07)	0,94 (0,70-1,26)
Pérdida de AV \geq 10 letras	1,01 (0,93-1,09)	0,96 (0,85-1,10) ↓
Pérdida de AV \geq 15 letras	0,97 (0,88-1,06)	0,88 (0,75-1,03) ↓
Pérdida de AV \geq 30 letras	0,94 (0,84-1,05)	0,84 (0,69-1,01) ↓
AV < 20/100	0,93 (0,84-1,04)	0,83 (0,69-1,00) ↓

LUTEGA, es un estudio aleatorizado, de doble ciego, paralelo, controlado con placebo, con una duración de 12 meses y con un total de 172 pacientes que fueron asignados al azar para dar tres grupos de tratamiento (Tabla 5). Su objetivo es determinar el efecto a largo plazo de la suplementación de una combinación fija de L/Z, ácidos grasos poliinsaturados (omega 3) y antioxidantes sobre la MPOD (Densidad Óptica de Pigmento Macular) en pacientes con DMAE no exudativa.

Tabla 5. Grupos de intervenciones en el ensayo **LUTEGA**.

Grupos	Intervenciones
D1	10 mg de luteína, 1 mg de zeaxantina, 100 mg de DHA y 30 mg de EPA administrados diariamente durante 1 año
D2 (D1 pero 2 veces al día)	20 mg de luteína, 2 mg de zeaxantina, 200 mg de DHA y 60 mg de EPA administrados diariamente durante 1 año
P (Placebo)	No suplementación dietética

Después de 12 meses, los parámetros de densidad óptica del pigmento macular (mínimo MPOD y máximo MPOD) y las concentraciones plasmáticas de los carotenoides aumentaron significativamente en los grupos D1 y D2, y disminuyeron significativamente en el grupo P (Figura 11). La AV mejoró en D1 y D2 en comparación con el placebo. En el grupo D2 se observó una alteración beneficiosa en el perfil de ácidos grasos plasmáticos en comparación con el D1. Por lo tanto, la capacidad antioxidante lipofílica en el plasma fue significativamente más elevada con la intervención del grupo D2. No hubo diferencias en la MPOD entre los grupos D1 y D2, una posible explicación es que con la dosis utilizada en D1 (menor que en D2) ya se alcanza el nivel de saturación en la estructura celular de la retina.

La suplementación constante de L, Z, Omega 3 (LCPUFAs) y antioxidantes en pacientes con DMAE parece ser útil, ya que previene la reducción de MPOD, mejora significativamente la capacidad antioxidante del plasma y aumenta los niveles de xantofila macular circulante.

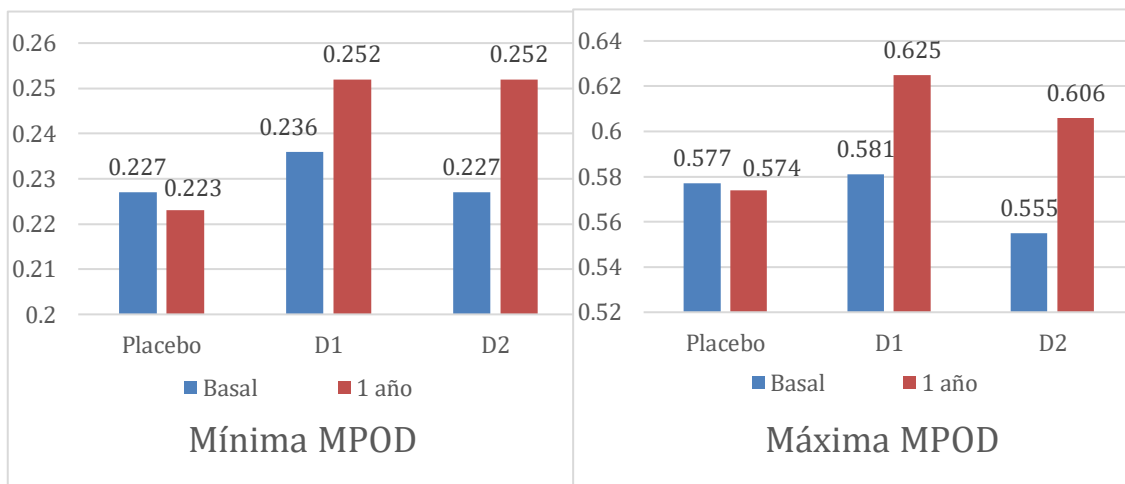


Figura 11. Descripción gráfica de los resultados del ensayo **LUTEGA** en función de la mínima o máxima densidad óptica del pigmento macular.

LAST, *lutein antioxidant supplementation trial*, tiene como objetivo determinar si la suplementación nutricional con luteína o luteína junto con antioxidantes, vitaminas y minerales, mejora la función visual y los síntomas en DMAE atrófica. El estudio es un ensayo prospectivo, de 12 meses, aleatorizado, de doble enmascaramiento, controlado con placebo, realizado en un hospital, en el que participaron 90 pacientes con DMAE atrófica. Los diferentes grupos de pacientes recibieron (Tabla 6):

Tabla 6. Grupos de intervención en el ensayo **LAST**

Grupos	Intervenciones
L: Luteína (29 pacientes)	10 mg de luteína durante 12 meses
L/A: Luteína/antioxidantes/vitaminas y minerales (30 pacientes)	10 mg de luteína/antioxidantes y vitaminas y minerales de amplio espectro durante 12 meses
Placebo (31 pacientes)	Maltodextrina durante 12 meses

En los grupos L y L/A, la MPOD aumentó significativamente; mientras que los pacientes que recibieron placebo no tuvieron cambios significativos en ninguno de los hallazgos medidos (Figura 12). En este estudio, la función visual mejora tanto con luteína aislada como con luteína asociada a otros nutrientes.

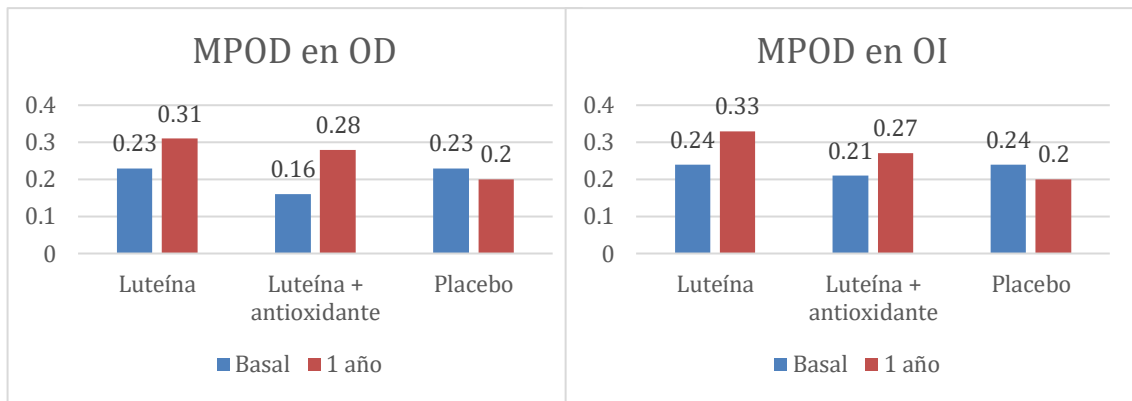


Figura 12. Descripción gráfica de la evolución de MPOD en cada ojo antes y después del tratamiento.

“The effects of lutein and zeaxanthin supplementations on early age-related macular degeneration”, tiene como objetivo investigar los cambios funcionales y pigmentarios maculares en pacientes con DMAE después de la suplementación múltiple con luteína y zeaxantina. Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que participaron 168 pacientes con DMAE temprana en Beijing. Se registraron los valores de MPOD basal, a las 48 semanas y a las 96 semanas (Tabla 7). El ensayo clínico de **zeaxantina y función visual, ZVF**, evalúa si la suplementación dietética de zeaxantina aumenta la MPOD y aporta beneficios visuales para los pacientes con DMAE atrófica temprana. Se trata de un estudio controlado, aleatorizado, paralelo, doble ciego y de 1 año de duración, en el que 60 pacientes con DMAE leve y moderada fueron asignados al azar en tres brazos de intervención. Se observó que la suplementación con luteína y zeaxantina aumenta significativamente la MPOD (Tabla 7) y la función visual en los grupos de tratamiento, por lo que se sugiere un papel protector de las xantofilas frente a la DMAE. Además, los pacientes no tuvieron importantes efectos adversos.

Tabla 7. Resultados de la evolución de la densidad óptica del pigmento macular en los dos ensayos.

Ensayos clínicos	n	Duración	MPOD		
			Basal	Final	
“The effects of L/Z supplementations on early age related macular degeneration”	168	Placebo	96 sem	0,315	0,324
		L (10mg)	96 sem	0,307	0,442 ↑
		L (20mg)	96 sem	0,315	0,441 ↑
		L+Z (10 + 10 mg)	96 sem	0,320	0,383 ↑
		Z (10mg)	48 sem	0,327	0,384 ↑
		L+Z (10 + 15 mg)	48 sem	0,300	0,383 ↑
Zeaxantina y función visual (ZVF)	60	L (9 mg)	12 meses	0,37	0,54 ↑
		L+Z (9 + 8mg)	12 meses	0,29	0,52 ↑
		Z (8mg)	12 meses	0,35	0,48 ↑

4.2. Revisiones de ensayos clínicos de los complementos para el tratamiento y la prevención de RD y EMD.

Se sabe que la RD está estrechamente relacionada con el estrés oxidativo generado por la situación hiperglucémica. Por lo tanto, es razonable utilizar antioxidantes o elementos biogénicos a través de la dieta como medidas preventivas de la RD. Los oligoelementos en la retina, son cofactores de muchas enzimas oculares y tienen acción contra el estrés oxidativo, es decir, actúan como antioxidantes. Se ha visto que las personas con RD y EMD tienen disminuidas las concentraciones séricas de zinc y selenio, lo cual se relaciona con una mayor prevalencia de complicaciones microvasculares. Por ello varios autores afirman que la ingesta de oligoelementos en cantidad adecuada proporciona un beneficio para la salud visual. (Luo et al., 2015), (González et al., 2018).

Se ha demostrado que la N-acetilcisteína, el ácido fólico, la vitamina B12, la vitamina C, la vitamina E, y el ácido α -lipoico son efectivos para reducir las complicaciones diabéticas. También se ha visto que el Pycnogenol® (extracto de la corteza del pino marítimo), la curcumina, la taurina, el hidroxitirosol, el té verde y el extracto de *Ginkgo biloba* y de arándanos tienen capacidades para eliminar radicales libres y han sido utilizados en el tratamiento de la RD. Debido a los múltiples factores que intervienen en el desarrollo de la RD, estos complementos multi-antioxidantes podrían inhibirla en las diferentes rutas (Figura 13), constituyendo un buen enfoque terapéutico para tratar esta retinopatía (Lu et al., 2017).

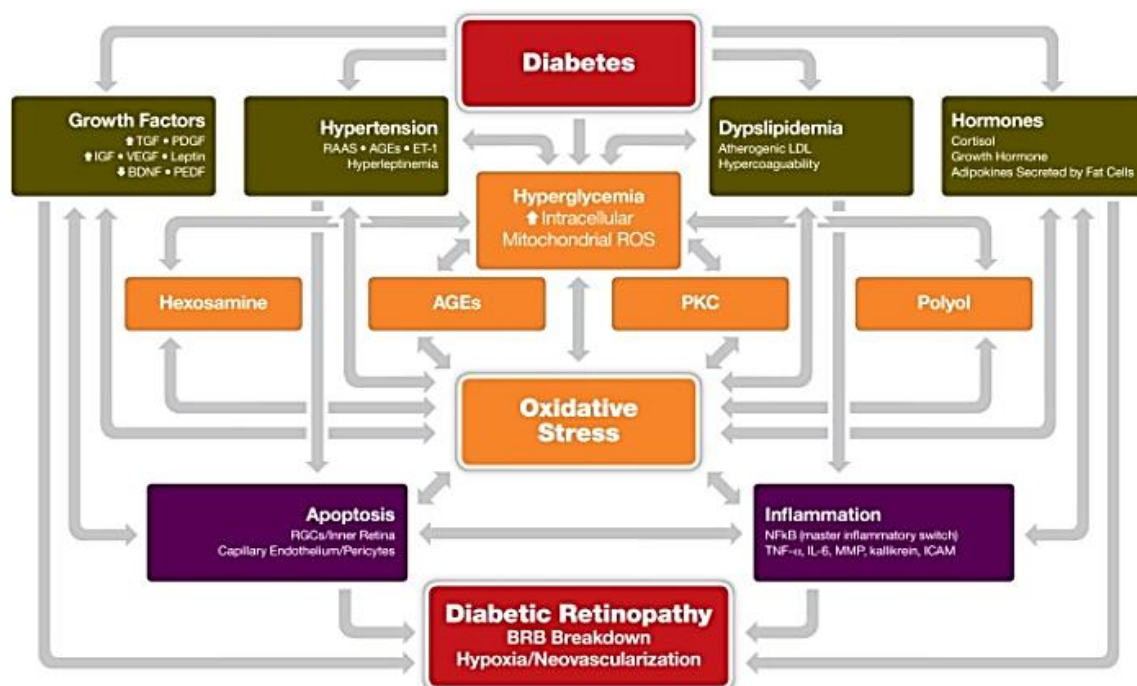


Figura 13. Principales rutas implicadas en la generación de la retinopatía diabética (Chous et al., 2016).

Los estudios revisados incluyen: las fórmulas con complementos antioxidantes, una combinación de ranibizumab intravítreo con fórmula antioxidante y un estudio de prevención con dieta mediterránea.

FÓRMULAS CON COMPLEMENTOS ANTIOXIDANTES.

Con la fórmula **DiVFuSS** (*The diabetes visual function supplement study*) se ha demostrado que la suplementación de antioxidantes en el modelo animal con RD puede mejorar las anomalías metabólicas y prevenir la histopatología característica de esta enfermedad ocular (Kowluru y Zhong, 2011). El ensayo de **DiVFuSS** es un estudio de 6 meses de duración, aleatorizado y de doble ciego, que incluyó un total de 67 sujetos mayores con diabetes tipo I o tipo II. Los pacientes se dividieron en dos grupos de tratamientos (Tabla 8) (Chous et al., 2016).

Tabla 8. Grupos de intervenciones en el ensayo DiVFuSS

Grupos	Intervenciones
Suplemento DiVFuSS (n=39)	Vitaminas C, D3 y E, óxido de zinc, EPA, DHA, ácido α -lipoico (mezcla racémica), coenzima Q10, tocotrienoles / tocoferoles mixtos, zeaxantina, luteína, benfotiamina, N-acetil cisteína, extracto de semilla de uva, resveratrol, extracto de raíz de cúrcuma, hoja de té verde y Pycnogenol®
Placebo (n=28)	Aceite de canola

El porcentaje de sujetos que tuvieron algún grado de RD fue mayor en el grupo de placebo (54% vs 38%). A los seis meses, la función visual y la MPOD mejoraron significativamente en el grupo suplementado. Los valores séricos de HDL-C, LDL-C y triglicéridos mostraron una mejora significativa en el grupo suplementado (Tabla 9). Sin embargo, no hubo cambios significativos en el grosor medio foveal ni en la media de HbA1c, colesterol total o TNF- α en los diferentes grupos. No se detectaron eventos adversos en esta prueba.

Tabla 9. Resultados del ensayo DiVFuSS.

MPOD: densidad óptica de pigmento macular. **hsCRP sérica:** proteína C reactiva sérica.

	MPOD	hsCRP sérica	LDL-C	HDL-C	Triglicéridos
Suplementado	↑27%	↓60%	↓9%	↑7%	↓8,6%
Placebo	↓2%	↓11%	↑1%	↑3%	↑2%

En la tabla 10 se quedan reflejados los mecanismos de acción de los diferentes constituyentes de **DiVFuSS**, que actúan en los distintos puntos implicados en la patogénesis de la RD. Este estudio demuestra que hay una mejoría estadísticamente significativa tanto en la función visual como en los valores lipídicos tras el uso de suplemento nutricional

multicomponente, comparado con el placebo. Sin lugar a dudas, la prevención de la diabetes, un buen control metabólico combinado con el examen del fondo de ojo y el tratamiento de la RD son la base para prevenir la pérdida visual por la progresión de la RD.

Tabla 10. Mecanismo de acción de los componentes de DiVFuSS (Chous et al., 2016).

DiVFuSS Constituents	Mitigates DR in animal models	Blocks capillary cell apoptosis	Improves retinal capillary fragility	Reduces VEGF	Reduces oxidative stress	Reduces AGE activity	Reduces Polyol activity	Reduces PKC activity	Reduces NF- κ B
Alpha-Lipoic Acid	•		•	•	•				•
Benfotiamine	•	•				•	•	•	
Vitamins C/E	•				•		•		•
Curcumin	•			•	•	•			•
Vitamin D3	•			•					
DHA/EPA	•	•			•				
Grape Seed Extract		•			•	•			
Resveratrol	•	•			•				
Green Tea Extract				•					
N-Acetyl Cysteine	•			•	•				
CoQ10					•				
Zinc	• (in AREDS)								
Pycnogenol	•		•		•				•
Lutein/Zeaxanthin	•			•	•				•

DiVFuSS Constituents	Improves visual function in humans	Reduces retinal edema in humans	Improves endothelial dysfunction in humans	Improves retinal blood flow in humans	Reduces HbA1c in humans	Improves Dyslipidemia in humans	Reduces blood pressure in humans	Reduces DPN symptoms in humans
Alpha-Lipoic Acid			•	•				•
Benfotiamine			•			•		•
Vitamins C/E			•	•		•		
Curcumin	•	•		•				
Vitamin D3					•	•		
DHA/EPA			•			•	•	
Grape Seed Extract								
Resveratrol			•		•			
Green Tea Extract			•			•	•	
N-Acetyl Cysteine								
CoQ10			•					
Zinc						•		
Pycnogenol	•	•		•	•	•	•	
Lutein/Zeaxanthin	•	•						

El ensayo clínico **“Enhanced Oxidative Stress and Other Potential Biomarkers for Retinopathy in Type 2 Diabetics: Beneficial Effects of the Nutraceutical Supplements”** se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo de 18 meses de duración y cuyo objetivo es evaluar si los suplementos de A/ ω 3 disminuye el riesgo de la RD. Los participantes se distribuyeron en tres grupos: un grupo de diabéticos con retinopatía, otro de diabéticos sin retinopatía y un grupo control sano (Tabla 11). Dentro de cada grupo un subgrupo recibió suplementación oral de Nutrof Omega® (+ A/ ω 3) y el otro no (-A/ ω 3) (Roig-Revert et al., 2015).

Tabla 11. Grupos de intervenciones del ensayo.

Grupos		Intervenciones	
T2DMG (n = 165) Grupo diabetes mellitus tipo 2 (DM2)	Con retinopatía (+DR)	Con antioxidante y omega 3 (+A/ω3)	
		Sin antioxidante y omega 3 (-A/ω3)	
	Sin retinopatía (-DR)	Con antioxidante y omega 3 (+A/ω3)	
		Sin antioxidante y omega 3 (-A/ω3)	
Grupo control sano. GC (n= 100)		Con antioxidante y omega 3 (+A/ω3)	
		Sin antioxidante y omega 3 (-A/ω3)	

La mejor agudeza visual corregida fue menor en la T2DMG que en el grupo de control sano tras 18 meses de tratamiento (Tabla 12). En el grupo T2DMG se observó un aumento del grosor de la capa retiniana a los 18 meses mientras que los cambios en el espesor macular no son estadísticamente significativos.

Tabla 12. Comparación de resultados entre grupo de control y grupo de diabetes mellitus tipo 2.

		Mejor agudeza visual corregida		Grosor de la capa retiniana (μm)		Espesor macular	
		Inicial	18 meses	Inicial	18 meses	Inicial	18 meses
GC	OD	0,95 ± 0,10	0,95 ± 0,11	-		-	
	OI	0,96 ± 0,08	0,95 ± 0,10				
T2DMG	OD	0.81 ± 0.30	0.78 ± 0.22 ↓	251.65 ± 22.79	254.14 ± 31.60 ↑	5,6%	7,2% ↑
	OI	0.83 ± 0.22	0.76 ± 0.22 ↓	258.53 ± 55.029	262.22 ± 6.38 ↑	11,2%	10,4% ↓

Tras 18 meses de seguimiento, en el grupo de DM2 con RD, el porcentaje de progresión de la RD fue mayor en el subgrupo sin tratamiento (92% vs 61%). En cuanto al grupo de DM2 sin RD, en el subgrupo con tratamiento sólo el 9% desarrollaron RD mientras que, en el subgrupo sin tratamiento, este porcentaje alcanzó un 35% (Figura 14).

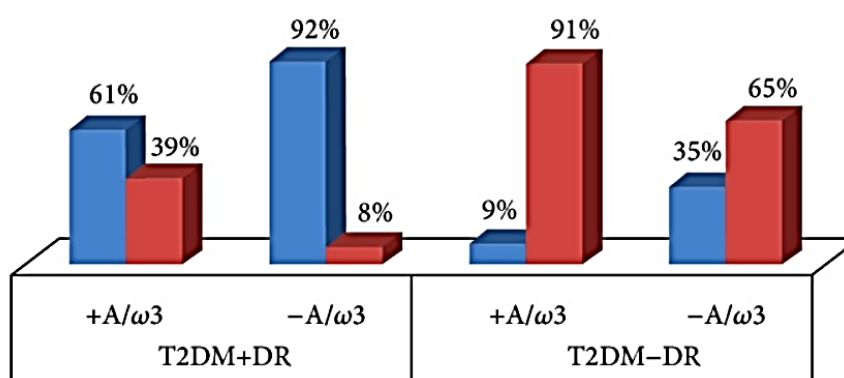


Figura 14. Evolución de RD tras 18 meses de seguimiento.
T2DM+DR: DM2 con retinopatía; **T2DM-DR:** DM2 sin retinopatía;
+A/ω3: con antioxidantes y omega 3; **-A/ω3:** sin antioxidantes ni omega 3.
Azul: % de pacientes con progresión. **Rojo:** % de pacientes sin progresión

Por otra parte, se analizaron los parámetros de estrés oxidativo mediante la concentración de malonildialdehído (MDA) y la actividad antioxidante total (TAA). La concentración de MDA disminuyó significativamente, a su vez se observó un aumento importante en la TAA en el subgrupo tratado con antioxidante y omega 3. Aunque la formulación de A/ ω 3 no aumenta la mejor agudeza visual corregida, sí disminuye la progresión a RD, y por lo tanto, ayuda a controlar el riesgo de RD y la pérdida de visión (García et al., 2011).

El otro ensayo, titulado “**Circulating levels of reactive oxygen species in patients with nonproliferative diabetic retinopathy and the influence of antioxidant supplementation: 6-month follow-up**”, tiene como objetivo evaluar los niveles de especies de oxígeno reactivo y el grosor macular central tras la administración de suplementos de antioxidantes. Se reclutaron 68 pacientes (68 ojos en total) con NPDR y con el mismo tratamiento de base, que fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos (Tabla 13). Se midieron el grosor macular central, el signo de edema macular diabético, y los niveles de radicales libres de oxígeno en tres tiempos: 0 (T0), 3 (T1) y 6 (T2) meses mediante la técnica de FORT (Free Oxygen Radical Test) (Domanico et al., 2015).

Tabla 13. Grupos de intervenciones con antioxidante y placebo.

Grupos	Intervenciones
Grupo A	Suplementado con antioxidante Diaberet [®] (Pycnogenol [®] 50 mg, vitamina E 30 mg y coenzima Q10 20 mg)
Grupo B (Control)	Sin ningún tratamiento

En el grupo A, los niveles de radicales libres de oxígeno y el grosor macular central (CMTs) se redujeron significativamente a lo largo del tiempo, mientras que en el grupo B, los niveles de radicales libres de oxígeno se incrementaron y el grosor de la mácula no varió significativamente (Tabla 14). Los autores concluyeron que la terapia con antioxidante conlleva a una reducción de los niveles de especies de oxígeno reactivo y del daño morfológico. Así mismo en el otro ensayo (García-Medina et al., 2011) también se vio un retraso de la progresión hacia RD tras un tratamiento con antioxidantes durante 5 años.

Tabla 14. Grupos de intervención con antioxidante y placebo.

n= 34 ojos	Grupo A			Grupo B		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
FORT (mmol/L) H ₂ O ₂	2,64	2,20↓	1,96↓	2,50	2,61↑	2,81↑
CMTs (μm)	223,97	215,94↓	200,50↓	209,35	210,35	209,44

COMBINACIÓN DE RANIBIZUMAB INTRAVÍTREO CON FÓRMULA ANTIOXIDANTE

“COMBINED INTRAVITREAL RANIBIZUMAB AND ORAL SUPPLEMENTATION WITH DOCOSAHEXAENOIC ACID AND ANTIOXIDANTS FOR DIABETIC MACULAR EDEMA: Two-Year Randomized Single-Blind Controlled Trial Results”, tiene como objetivo evaluar la efectividad a los 2 años del ranibizumab intravítreo combinado con el suplemento dietético rico en DHA más antioxidantes, en 62 pacientes con edema macular diabético. Se trata de un estudio controlado, aleatorizado y de simple ciego. Se dividieron los pacientes en 2 grupos (Tabla 15) (Lafuente et al., 2017).

Tabla 15. Grupos de intervenciones

Grupos	Intervenciones
Control n=33 sujetos (42 ojos)	Ranibizumab mensual intravítreo durante los primeros 4 meses.
n=29 sujetos (34 ojos)	Ranibizumab mensual (4 meses), omega 3 (DHA 70%, EPA 8,5% y DPA 6%), vitaminas (E, C, B1, B2, B3, B6, B9 y B12), luteína, zeaxantina, glutatión, y oligoelementos Se, Mn, Zn y Cu.

A los 12 y 24 meses, los aumentos de > 5 y > 10 letras, tanto en el ojo de peor visión (Figura 15) como en el de mejor visión (Figura 16), fueron significativamente mayores en el grupo suplementado en comparación con el grupo control. Se vio que después de 2 años de seguimiento, en los pacientes tratados con ranibizumab intravítreo combinado con complementos el grosor macular central se redujo (Tabla 16) y la visión mejoró en mayor medida con respecto a los pacientes que recibieron ranibizumab de forma aislada. Los eventos adversos, poco frecuentes, incluyen hemorragia subconjuntival y cataratas.

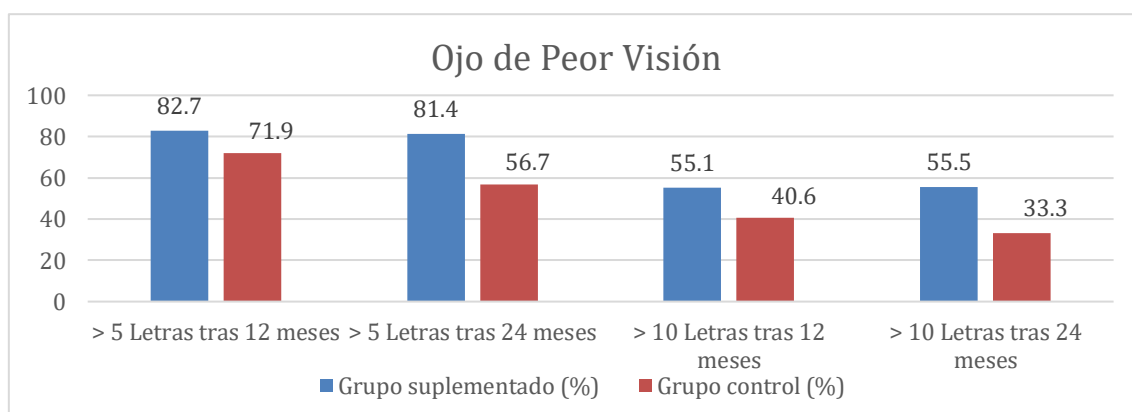


Figura 15. La evolución del ojo de peor visión en ambos grupos después del tratamiento.

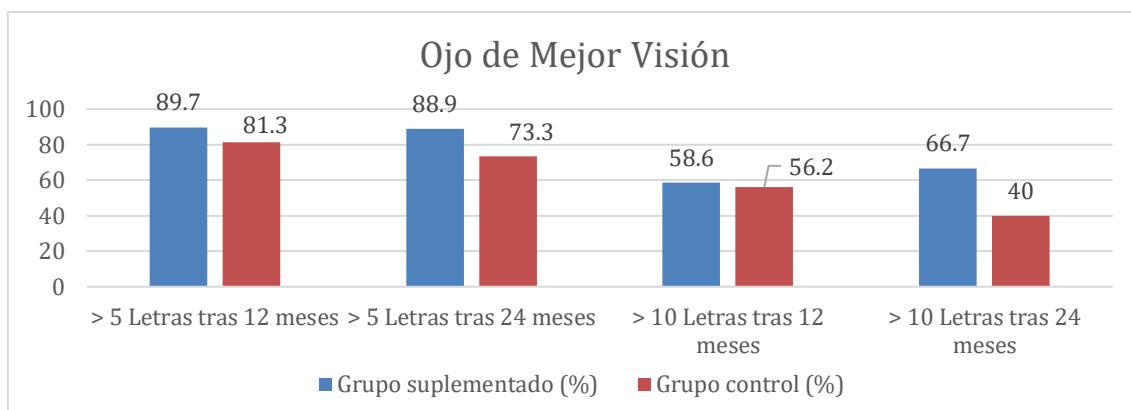


Figura 16. La evolución del ojo de mejor visión en ambos grupos después del tratamiento.

Tabla 16. Grosor de la macula central en ambos grupos.

	Grupo suplementado		Grupo control	
	Inicial	Final	Inicial	Final
CMTs	445 ± 100 µm	302 ± 64 µm ↓↓	449 ± 109 µm	354 ± 112 µm ↓

ENSAYO CLÍNICO PREDIMED (PREVENCIÓN CON DIETA MEDITERRÁNEA)

Se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado de 6 años de duración, cuyo objetivo es determinar si la ingesta de LCw3PUFA (ácidos grasos poliinsaturados ω-3 de cadena larga (500 mg/día de EPA + DHA) procedente de productos del mar (pescado azul, pescado magro, molusco...) se relaciona con una disminución de la incidencia de RD en personas con diabetes tipo 2 mayores de 55 años. Se seleccionaron 7447 pacientes con DM2, de los cuales 3482 completaron el estudio y 2611 cumplieron la ingesta de LCw3PUFA. Los pacientes fueron distribuidos al azar entre 3 grupos diferentes (Tabla 17) (Díaz-López et al., 2015), (Sala-Vila et al., 2016).

Tabla 17. Grupos de intervención del ensayo **PREDIMED**.

Grupos	Intervenciones
1 (n=1236)	Dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra (1L/sem), ≥ 500 mg/día LCw3PUFA
2 (n=1095)	Dieta mediterránea suplementada con frutos secos (15 g de nueces, 7,5 g de avellanas y 7,5 g de almendras), ≥ 500 mg/día LCw3PUFA
3 (n=1151)	Dieta de baja grasa como control

Como se refleja en la tabla 18, aquellos que tomaban ≥ a 500 mg/día de LCw3PUFA (o al menos 2 porciones semanales de pescado azul) tuvieron un riesgo relativo significativamente menor de RD en comparación con los que seguían la dieta de control. En el grupo del aceite de oliva virgen extra, gracias a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, el riesgo de sufrir

RD se redujo un 44% mientras que en el grupo suplementado con frutos secos el riesgo se redujo un 37%, con respecto al grupo control. No existen eventos adversos en la retina. (Ministerio de Economía y Competitividad, 2015). Según el otro estudio, que pretendía evaluar el papel protector de la ingesta de frutas frente a la RD, una ingesta de 23-253 g/día o 1644 a 1863 kcal/día de energía de frutas redujo la incidencia de RD en función de la cantidad ingerida de frutas, tras ocho años de seguimiento (a mayor ingesta de frutas, menor incidencia de RD) (Tanaka et al., 2013).

Tabla 18. Resultado de los diferentes grupos de intervención.

	Control (Dieta baja grasa)	MedDiet + EVOO	MedDiet + Nuts
Riesgo relativo (Buena adherencia)	0.37 (IC 95%, 0.13-1.02)	0.35 ↓ (IC 95%, 0.17-0.73)	0.32 ↓ (IC 95%, 0.14-0.71)
Riesgo relativo (Mala adherencia)	1 (Referencia)	0.36 ↓ (IC 95%, 0.17-0.76)	0.53 ↓ (IC 95%, 0.20-1.36)

4.3. Revisiones de ensayos clínicos de los nutraceuticos y fitoterapicos en modelos animales o humanos en DMAE y RD

En dos ensayos clínicos, con el objetivo de evaluar la acción antioxidante del ácido α -lipoico en pacientes con DMAE seca y con RD, se ha llegado a la conclusión de que el ácido α -lipoico aumenta los niveles de SOD, la mejor agudeza visual corregida y la sensibilidad al contraste de baja frecuencia. Por lo tanto, es útil en DMAE y RD, incluso con un mal control glucémico (Borcia et al., 1999), (Tao et al., 2016). Además, el ácido α -lipoico interviene en la señalización de insulina y la utilización de glucosa al estimular la captación de glucosa mediante la activación del transportador de glucosa 4 (Kamenova, 2006). Se estableció que la dosis efectiva por vía oral fue de 600mg. La sensibilidad a la insulina aumentó un 25% después de 4 semanas de tratamiento con el ácido α -lipoico (Packer, 2001), (Nebbioso et al., 2013). Sin embargo, a esta dosis no previene la aparición de EMD en pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente (Haritoglou et al., 2011).

La hiperhomocisteinemia, que se acompaña de niveles reducidos de ácidos fólicos y vitamina B12, se asocia a varios trastornos visuales como la RD y la DMAE, ya que causa la ruptura de la barrera hemato-retiniana. Esto sugiere que la homocisteína es un factor de riesgo y su metabolismo depende de cofactores como el ácido fólico y la vitamina B12. (Srivastav et al., 2016), (Mohamed et al., 2017). Por otra parte, Fotiou et al., 2014, afirma que un incremento de

1 $\mu\text{mol/L}$ de homocisteína en el suero a partir de un umbral de 14 $\mu\text{mol/L}$ equivale a un aumento del 66% del riesgo de RD. Los autores anteriores concluyeron que el tratamiento de la hiperhomocisteinemia con ácido fólico y vitamina B12 puede ser útil para reducir el riesgo de complicaciones microvasculares.

Los investigadores han descubierto que la curcumina procedente de *Curcuma longa L.*, tiene efecto terapéutico contra enfermedades oculares, como la RD, el glaucoma y la DMAE, debido a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antiproliferativas y antiangiogénicas. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la entrada de Ca^{2+} y la actividad de proteína quinasa C que se ve aumentada en situación de estrés oxidativo (Balasubramanyam et al., 2003), (Pescosolido et al., 2014). La dosis es segura hasta 8 gramos por día y existe una relación dosis-dependiente (Mirzaei et al., 2017).

En cuanto al Pycnogenol[®], un potente antioxidante, en los 24 pacientes con RD temprana que recibieron este tratamiento durante 3 meses, se observó una mejora de la perfusión y una disminución de la fuga retiniana en comparación con el grupo placebo. Con una mejora visual en los pacientes (Steigerwalt et al., 2009).

Algunos estudios han demostrado que la administración oral de 240 mg del extracto de *Ginkgo biloba L.* (Egb 761[®]) durante 3 meses optimiza la perfusión sanguínea retiniana en pacientes diabéticos tipo 2 con retinopatía (Huang et al., 2004), dando lugar a una mejora estadísticamente significativa de la función visual (Lanthony y Cosson, 1988). También se ha descrito que una dosis diaria de 60 mg a 240 mg del extracto durante 6 meses aporta algunos efectos positivos en la visión en el caso de DMAE, pero harían falta ensayos adicionales para comprobarlo (Evans, 2013).

Para analizar los efectos beneficiosos del té verde (*Camelia sinensis L.*) Kuntze) en ratas diabéticas y en modelo *in vitro* (Yan et al., 2018), se compararon las concentraciones basales de glutatión reducido, superóxido dismutasa y catalasa a nivel de la retina. Tras la administración de 200 mg/kg del peso de la rata del extracto de té verde, se observó que estas enzimas antioxidantes recuperaban sus valores iniciales. Este hecho sugiere el papel protector del té verde en las enfermedades oculares como la DMAE y la RD (Kumar et al., 2011).

Para determinar si el arándano (*Vaccinium myrtillus L.*) ayuda a prevenir la disfunción vascular retiniana por diabetes, se administraron 100 mg/kg de peso del extracto de arándano por vía oral a ratas diabéticas durante 6 semanas. Como resultado se observó una reducción significativa de la fuga y de los marcadores de la RD. En otro ensayo, se administraron 20 mg/kg de peso de extracto a ratas con DMAE y tras 3 meses se vio una reducción de la peroxidación

lipídica en la retina. En conclusión, el extracto de arándano puede prevenir o retrasar la aparición de RD temprana y DMAE (Fursova et al., 2005), (Kim et al., 2015).

En un ensayo que evaluaba el efecto neuroprotector del hidroxitirosol en ratas con RD inducida, se observó una menor disminución del número de células ganglionares tras tratamiento con 5 mg/kg/día durante 2 meses (44% vs 9,1% en comparación con el control) (González et al., 2018). El modelo *in vitro* dio el resultado de que el hidroxitirosol ofrecía protección frente al estrés oxidativo en las células del EPR, pudiendo tener efectos preventivos en la DMAE y RD (Liu et al., 2007).

El ensayo **“Effect of lutein supplementation on visual function in non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR)”** se trata de un estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento y control con placebo. Este ensayo contó con 31 pacientes con NPDR, distribuidos al azar en un grupo de 10mg/d de luteína y otro de placebo, con un seguimiento de 36 semanas. Su objetivo es determinar si la suplementación con luteína mejora la función visual del paciente. A las 36 semanas, se observó una ligera mejoría en la AV y un aumento de sensibilidad al contraste en el grupo de luteína. También hubo un ligero aumento en la sensibilidad de deslumbramiento (Zhang et al., 2017).

En el ensayo **“Therapeutic Potential of Co-enzyme Q10 in Retinal Diseases”**, que se trata de un estudio de fase II, aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo, participaron 60 sujetos con DM2 y NPDR, con un seguimiento de 6 meses. En función del tratamiento que iban a recibir los sujetos se dividieron en 3 grupos (Tabla 19). La diferencia entre los valores basales y finales de glucosa y de HbA1c, no fue estadísticamente significativa en los diferentes grupos de estudio.

Tabla 19. Grupos de intervenciones

Grupos	Intervenciones
Grupo 1 (n=20)	Placebo
Grupo 2 (n=20)	400 mg de ubiquinona (Co-enzima Q10)
Grupo 3 (n=20)	Terapia antioxidante (10 mg de luteína, 4 mg de astaxantina, 1 mg de zeaxantina, 180 mg de vitamina C, 30 mg de vitamina E, 20 mg de zinc y 1 mg de cobre)
Grupo Sano (n=20)	No se somete a la intervención, solamente para estandarizar los valores normales

La fluidez de las membranas de las células sanguíneas, que facilita los mecanismos de intercambio, aumentó significativamente en los grupos tratados (Tabla 20). Por el otro lado, la actividad hidrolítica de la mitocondria disminuyó, reduciéndose los procesos catabólicos (y por lo tanto el estrés oxidativo) y mejorando la capacidad sintética. Por lo tanto, la ubiquinona y la

terapia combinada podrían representar una alternativa potencial, económica, segura y adyuvante para mejorar o prevenir la NPDR. Dado que el estrés oxidativo también juega un papel crítico en la patogénesis de DMAE, los autores afirman que la CoQ10 posee acción terapéutica tanto para la NPDR como para la DMAE (Zhang et al., 2017).

Tabla 20. Evolución de la fluidez y de la capacidad hidrolítica de ATPasa en diferentes grupos

Grupos	Fluidez de la membrana de eritrocitos			Fluidez de la membrana submitochondrial de las plaquetas			Hidrólisis de ATPasa (nmol PO 4)		
	Sano	Basal	Final	Sano	Basal	Final	Sano	Basal	Final
Placebo		0.29 ± 0.01	0.26 ± 0.01		0.14 ± 0.01	0.15 ± 0.01		304.12 ± 22.83	405.50 ± 34.51
Ubiquinona	0.42 ± 0.01	0.28 ± 0.01	0.34 ± 0.01 ↑	0.24 ± 0.01	0.14 ± 0.01	0.22 ± 0.01 ↑	184.5 ± 7.84	312.41 ± 25.63	213.25 ± 14.19 ↓
Terapia combinada		0.30 ± 0.01	0.34 ± 0.01 ↑		0.13 ± 0.00	0.19 ± 0.01 ↑		371.28 ± 33.50	225.55 ± 14.48 ↓

4.4. Estudio de los fitoterápicos y nutracéuticos estandarizados y comercializados.

En el mercado actual, existen una gran variedad de productos para prevenir enfermedades oculares. Sin embargo, no todos presentan una composición química definida y estandarizada ni las dosis adecuadas de los fitoterápicos o nutracéuticos para garantizar su eficacia. Para valorar la adecuación de los complementos que se encuentran en el mercado a las evidencias científicas revisadas, hemos recopilado de las páginas webs oficiales de diferentes laboratorios, vademécums, catálogos, etc. productos comercializados de venta en oficina de farmacia, parafarmacias y herbolarios.

Se han encontrado 51 productos comercializados en España, de los cuales se han seleccionado 26 por ser los únicos estandarizados (exceptuando los que contienen β-caroteno por su posible riesgo de carcinogénesis). De los 26, 11 son principalmente nutracéuticos y 15 son combinación de estos mismos con fitoterápicos.

En la tabla de composición y dosis de estos productos (Tabla 21 y 22), podemos destacar que existen varias formulaciones similares, pero con diferente dosificación y que los compuestos activos que predominan son los antioxidantes. La tabla 23 muestra la dosis efectiva y el porcentaje de valor de referencia de nutrientes (%VRN) de los diferentes compuestos activos estudiados en los ensayos clínicos.

Tabla 21. Productos comercializados en España con la dosis diaria de los componentes estandarizados.

Productos comerciales	Luteína	Zeaxantina	Astaxantina	Vit*	Zinc	Cobre	Selenio	Omega 3	DHA	EPA	Ác.α-lipoico	Glutation	E. Ginkgo	E. Arándano	E. uva	Coenzima Q10	Taurina	E. té verde	Hidroxitirosol
Antiomax®		2mg		Sí	18mg	0,5mg	45mcg					2mg		100mg		2,5mg		50mg	
Bilberry, Lutein & Astaxanthin®	10mg		0,5mg	Sí	5mg	0,625mg	25mcg				2,5mg (R)			360mg	10mg			50mg	
Eye force® (3 caps/día)	10mg	5,1 mcg		Sí	7,5mg		50mcg				25mg	2,5mg	20mg	90mg	25mg	10mg		50mg	50mg
Eyevit Plus®	10mg	0,5mg		Sí	10mg			400mg	160mg	80mg				100mg	100mg				
Eyewise®	20mg	1mg		Sí	5mg									200mg	500mg				
Hyabak Caps®				Sí	10mg			560mg	392mg										
Luteina Blue®	20mg	4mg		Sí	11mg														
Meralut® (2 caps/día)	3mg	0,15mg		Sí															
Nutriocular®	20mg	0,8mg		Sí										100mg					
Nutrof Omega®	6mg	0,30mg		Sí	7,5mg	1mg	55mcg	400mg	140mg			1mg							0,75mg
Oculmax®	10mg			Sí	10mg		15mcg							25mg	100mg				
Ocuplus®	6mg	1mg	4mg	Sí	8mg	1mg													
Ocusan® (2 caps/día)	140mg (5%)		20mg (2%)	Sí	10mg	0,75mg	50mcg						150mg	100mg				300mg	80mg
Oftan Macula®	6mg	0,24mg		Sí	7,5mg	1mg	25mcg												
Oftan Macula Omega®	3mg	190 mcg		Sí	15mg	0,5mg		150 mg	65mg	9mg									
Oguvit Vision® (2 caps/día)	10mg			Sí	10mg									80mg					
Oligen Vision®	10mg	4mg		Sí	10mg		55mcg	910mg	800mg	40mg									
Optimum Vision® (2 caps/día)	200mg (5%)	10mg	2,5mg	Sí	38,38mg sales	3,6mg sales	11mg (seleniometionina)					50mg						50mg	
SuperOxyd®	2mg			Sí	11,25mg		50mcg				30mg			30mg	20mg	15mg		50mg	
Visan® (2 caps/día)	3mg	0,30mg		Sí	15mg	1mg	55mcg		100mg			5mg			5mg				
Visiobiane Protect®	10mg	2mg		Sí	10mg			180mg	127mg	35mg									
Vision Guard®	6mg	0,3mg		Sí	5mg	0,75mg							10mg						
Vision Guard Plus® (2 caps/día)	10mg	0,5mg		Sí	10mg		25mcg						10mg	20mg				100mg	
Visionatto® (2 caps/día)	80mg			Sí									80mg	100mg	80mg				
Visionplus®	15mg	3mg	4mg	Sí										200mg					
Vision+®	10mg	2mg	1,5mg	Sí	5,4mg		90mcg				5mg (R)		80mg	125mg		10mg			12,5mg

Complementos alimenticios comercializados en España y estandarizados que cumplen con la dosis efectiva y/o con el 100 % de VRN.

Formado principalmente por: Nutracéuticos (en verde). Nutracéuticos y fitoterápicos (en amarillo).

* Vit: complejos vitamínicos que se detallarán en la tabla 22.

Tabla 22. Productos comercializados en España con la dosis diaria de los complejos vitamínicos.

Productos comerciales	β-Car	Vit A	Vit B1	Vit B2	Vit B3	Vit B6	Vit B9	Vit B12	Vit C	Vit E	Vit D3	Vit K
Antiomax®			1,1mg	1,4mg	16mg	1,4mg	200mcg	1,25mcg	80mg	12mg		
Bilberry, Lutein & Astaxanthin®		300mcg							100mg	67mg		
Eye force® (3 caps/día)	73,8mg			4,8mg		6mg		3mcg	180mg	37,2mg		
Eyevit Plus®	6mg	800mcg								15mg	10mcg	
Eyewise®				0,7mg								
Hyabak Caps®						2mg	200mcg	1mcg	80mg	10mg		
Luteina Blue®		2145mcg										
Meralut® (2 caps/día)		800mcg										
Nutriocular®		1,6mg		2,8mg					160mg	24mg		
Nutrof Omega®			1,1mg	1,4mg	16mg	1,4mg	200mcg	2,5mcg	80mg	12mg	5mcg	
Oculmax®					10mg				60mg	25mg		
Ocuplus®									60mg	10mg		
Ocusan® (2 caps/día)	24mg		1,4mg	1,6mg	18mg	2mg	200mcg	1mcg	60mg	24mg		
Oftan Macula®		800mcg	1,4mg	1,6mg	18 mg	2mg	200mcg	1mcg	60 mg	6,7 mg		
Oftan Macula Omega®									120 mg	40mg		
Oguvit Vision® (2 caps/día)		80mcg										
Oligen Vision®									80mg			
Optimum Vision® (2 caps/día)	48mg	2,66mg							90mg	30mg		
SuperOxyd®		3mg							90 mg	15 mg		
Visan® (2 caps/día)		400mcg	1,4mg	1,6mg	18mg	2mg	200mcg	1 mcg	60mg	10mg		
Visiobiane Protect®			1,1 mg	1,4mg	16mg				60 mg	10 mg		
Vision Guard®		300 mcg		3mg	10mg				200mg	67mg		
Vision Guard Plus® (2 caps/día)		300mcg							300mg	67mg		
Visionatto® (2 caps/día)		800mcg	1,1mg	1,4mg	16mg				40mg			75mcg
Visionplus®		120mcg										
Vision+®									80mg			

Complementos alimenticios comercializados en España y estandarizados que cumplen con la dosis efectiva y/o con el 100 % de VRN. Formado principalmente por:
 Nutracéuticos (en verde). Nutracéuticos y fitoterápicos (en amarillo).

Tabla 23. Dosis recomendadas de los compuestos activos que se recogen en los ensayos clínicos.

COMPUESTOS ACTIVOS		DOSIS RECOMENDADA	
Vitaminas	B1 (Tiamina)	1,1 mg	100 % VRN, establecidos en el reglamento (UE) 1169/2011 de 25 de octubre de 2011 (AECOSAN, 2017)
	B2 (Riboflavina)	1,4 mg	
	B3 (Niacina)	16 mg	
	B6 (Piridoxina)	1,4 mg	
	B9 (Ácido fólico)	200 µg	
	B12 (Cobalamina)	2,5 µg	
	C (Ácido ascórbico)	80 mg	
Oligoelementos	E (α-tocoferol)	12 mg	Dosis a partir de las cuales es efectiva en ensayos revisados
	Zinc / cobre	> 7,5 mg / 1 mg	
	Óxido de zinc/ óxido cúprico	80 mg / 2 mg	
	Luteína	> 6 mg	
	Astaxantina	4 mg	
	Zeaxantina	> 0,3 mg	
Omega 3	DHA	100 mg -1050 mg	
	EPA	30 mg - 650 mg	
	Ácido α-lipoico	< 600 mg	
	Pycnogenol	50 mg	
	Coenzima Q10	20 mg - 400 mg	
	Glutatión	1mg - 6 mg	
	Hidroxitirosol	0,75mg	
	Extracto de <i>Ginkgo biloba</i>	60 mg -240mg	
	Curcumina	< 8 mg	

5. CONCLUSIONES

1. Los complementos alimenticios formados por productos fitoterápicos y nutracéuticos estandarizados son útiles, por la eficacia y seguridad evidenciada en clínica, en la prevención y el tratamiento de la DMAE, RD y EMD. En muchas ocasiones estos complementos alimenticios acompañan a los tratamientos farmacológicos como coadyuvantes, contribuyendo a paliar las limitaciones de los fármacos sintéticos y mejorar los síntomas visuales.
2. De 26 complementos alimenticios comercializados en España, estandarizados y destinados a la prevención y tratamiento de DMAE, RD y EMD, 8 cumplen con la dosis efectiva y/o con el 100 % de VRN. Los nutracéuticos se componen fundamentalmente de: luteína y zeaxantina, complejos vitamínicos, zinc, y omega 3. Los complementos formados por nutracéuticos y fitoterápicos se componen principalmente de: luteína y/o zeaxantina, complejos vitamínicos, zinc, extractos de ginkgo, (*Ginkgo biloba* L.) arándano (*Vaccinium myrtillus* L.), uva (*Vitis vinifera* L.) y té verde (*Camelia sinensis* (L.) Kuntze).
3. Es necesario validar la eficacia de los complementos alimenticios comercializados indicados para prevenir y paliar el progreso de las enfermedades visuales, así como investigar nuevas fórmulas eficaces y seguras.

6. BIBLIOGRAFÍA

AECOSAN. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. [Online].; 2017 [cited 2018 Mayo 15. Available from: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/subdetalle/futura_legislacion.htm

Aliseda D, Berástegui L. Diabetic retinopathy. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. 2008 Junio; 31(3).

Arias Barquet L, Armadá Maresca , Boixadera Espax A, García Layana , Gómez-Ulla de Irazazábal F, Monés Carrilla , et al. Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa y atrófica. Guía de práctica clínica de la SERV. Segunda revisión. Informe divulgativo. Madrid: Sociedad Española de Retina y Vitreo (SERV); 2014. Report No.: 978-84-616-8254-6.

Asociación Mácula-Retina. Mácula-Retina. [Online].; 2014 [cited 2018 Abril 23. Available from: <https://www.macula-retina.es/tratamiento-de-la-retinopatia-diabetica/>.

Balasubramanyam M, Koteswari A, Kumar R, Monickaraj S, Maheswari J, Mohan V. Curcumin-induced inhibition of cellular reactive oxygen species generation: novel therapeutic implications. Journal Biosciences. 2003 Diciembre; 28(6).

Borcea V, Nourooz-Zadeh J, Wolff S, Klevesath M, Hofmann M, Urich H, et al. α -lipoic acid decreases oxidative stress even in diabetic patients with poor glycemic control and albuminuria. Free Radical Biology and Medicine. 1999 Junio; 26(11-12).

Cebeci Z, Yilmaz YC, Kir N. Real-life experience of ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration from Turkey. International Journal of Ophthalmology. 2018 Febrero; 11(2).

Chang C, Chiu H, Han Y, Chen H, Shen Y, Wang C. Photoprotective effects of cranberry juice and its various fractions against blue light-induced impairment in human retinal pigment epithelial cells. Pharmaceutical Biology. 2016 Diciembre; 55(1).

Chew EY, Clemons TE, Antoszyk A, Elman MJ, SanGiovanni JP, Danis RP, et al. Secondary Analyses of the Effects of Lutein/Zeaxanthin on Age-Related Macular Degeneration Progression AREDS2 Report No.3. JAMA Ophthalmology. 2014 Febrero; 132(2).

Chichagova , Hallam D, Collin , Zerti D, Dorgau B, Felemban M, et al. Cellular regeneration strategies for macular degeneration: past, present and future. Eye. 2018 Marzo.

Chous P, Richer S, Gerson J, Kowluru R. The Diabetes Visual Function Supplement Study (DiVFuSS). The British Journal Of Ophthalmology. 2016 Junio; 100(2).

Corveleyn X, Lenoble Q, Szaffarczyk S. What Is the Nature of the Reach and Grasp Deficit in Wet Age-related Macular Degeneration? *Optometry and Vision Science*. 2018 Marzo; 95(3).

Diaz-López A, Babio N, Martínez-González M, Corella D, Amor A, Fitó M, et al. Mediterranean Diet, Retinopathy, Nephropathy, and Microvascular Diabetes Complications: A Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2015 Noviembre; 38(11).

Domanico D, Fragiotta S, Cutini A, Carnevale C, Zompatori L, Vingolo EM. Circulating levels of reactive oxygen species in patients with nonproliferative diabetic retinopathy and the influence of antioxidant supplementation: 6-month follow-up. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2015 Enero; 63(1).

European Medicines Agency. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Online].; 2015 [cited 2018 Abril 12. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ipe/112797002/IPE_112797002.pdf.

Evans J. Ginkgo biloba extract for age-related macular degeneration. *The Cochrane Database Of Systematic Reviews*. 2013 Enero; 31(1).

Fernández-Vega Sanz L, Villacampa Castro T. MANUAL CURSO INTENSIVO MIR ASTURIAS. 2017th ed. OVIEDO: CURSO INTENSIVO MIR ASTURIAS, S.L.; 2016.

Fontaine V, Monteiro E, Brazhnikova E, Lesage , Balducci C, Guibout L, et al. Norbixin Protects Retinal Pigmented Epithelium Cells and Photoreceptors against A2E-Mediated Phototoxicity *In Vitro* and *In Vivo*. *PLOS ONE*. 2016 Diciembre; 11(12).

Fotiou P, Raptis A, Apergis G, Dimitriadis G, Vergados I, Theodossiadis P. Vitamin Status as a Determinant of Serum Homocysteine Concentration in Type 2 Diabetic Retinopathy. *Journal of Diabetes Research*. 2014 Junio; 10.

Franklin W, Lusby M, Zieve D. A.D.A.M. [Online].; 2017 [cited 2018 Mayo 15. Available from: http://printer-friendly.adam.com/content.aspx?productId=118&pid=5&gid=001000&c_custid=802.

Fursova A, Gesarevich O, Gonchar A, Trofimova N, Kolosova N. Dietary supplementation with bilberry extract prevents macular degeneration and cataracts in senesce-accelerated OXYS rats. *Advances in Gerontology*. 2005 Junio; 16.

Garcia-Medina J, Pinazo-Duran M, Garcia-Medina M, Zanon-Moreno V, Pons-Vazquez S. A 5-year follow-up of antioxidant supplementation in type 2 diabetic retinopathy. *European Journal of Ophthalmology*. 2011 Octubre; 21(5).

Gillies M, Sutter F, Simpson JM, Larsson , Ali H, Zhu M. Intravitreal Triamcinolone for Refractory Diabetic Macular Edema. *American Academy of Ophthalmology*. 2005 Mayo; 113(9).

Gómez-Ulla de Irazazábal F, Ondategui-Parra S. Informe sobre la ceguera en España. Informe de divulgación. Madrid: Ernst & Young, Fundación Retinaplus+; 2012.

González R, García M, Fernández ML, González H, Sanz A. Protective effect of selenium supplementation following oxidative stress mediated by glucose on retinal pigment epithelium. *Metallomics*. 2018 Enero; 10(1).

González-Correa J, Rodríguez-Pérez M, Márquez-Estrada L, López-Villodres J, Reyes J, Rodríguez-Gutierrez G, et al. Neuroprotective Effect of Hydroxytyrosol in Experimental Diabetic Retinopathy: Relationship with Cardiovascular Biomarkers. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2018 Enero; 66(3).

Grupo Oftalmológico Visión. Govision. [Online].; 2011 [cited 2018 Mayo 2. Available from: <http://www.govision.mx/servicios/retina/>.

Haritoglou C, Gerss J, Hammes H, Kampik A, Ulbig M. Alpha-lipoic acid for the prevention of diabetic macular edema. *Internacional journal of ophthalmology*. 2011 Julio; 226(3).

Huang S, Jeng C, Kao S, Yu J, Liu D. Improved haemorrhological properties by Ginkgo biloba extract (Egb 761) in type 2 diabetes mellitus complicated with retinopathy. *Clinical Nutrition*. 2004 Agosto; 23(4).

Jeung IC, Jee D, Rho CR, Kang S. Melissa Officinalis L. Extracts Protect Human Retinal Pigment Epithelial Cells against Oxidative Stress-Induced Apoptosis. *International Journal Of Medical Sciences*. 2016 Febrero; 13(2).

Kamenova P. Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of alpha-lipoic acid. *Hormones (Athens)*. 2006 Octubre; 5(4).

Kanski JJ, Bowling B. *Oftalmología clínica*. Séptima edición ed. Durán de la Colina JA, editor. Windsor; Blackpool: ELSEVIER; 2011.

Karst S, Lammer J, Mitsch C, Schober M, Mehta J, Scholda C, et al. Detailed analysis of retinal morphology in patients with diabetic macular edema (DME) randomized to ranibizumab or triamcinolone treatment. *Graefe's Archive For Clinical And Experimental Ophthalmology*. 2017 Octubre; 256(1).

Kim Ek, Kim , Vijayakumar , Kwon O, Chang N. Associations between fruit and vegetable, and antioxidant nutrient intake and age-related macular degeneration by smoking status in elderly Korean men. *Nutrition Journal*. 2017 Diciembre; 16(77).

Kim J, Kim C, Lee Y, Sohn E, Jo K, Kim J. Vaccinium myrtillus extract prevents or delays the onset of diabetes--induced blood--retinal barrier breakdown. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2015 Enero; 66(2).

Kowluru R, Zhong Q. Beyond AREDS: Is There a Place for Antioxidant Therapy in the Prevention/Treatment of Eye Disease? *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011 Noviembre; 52(12).

Kumar B, Gupta SK, Nag TC, Srivastava S, Saxena R. Green Tea Prevents Hyperglycemia-Induced Retinal Oxidative Stress and Inflammation in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Ophthalmic Research*. 2011 Octubre; 47(2).

Lafuente M, Ortín L, Argente M, Guindo J, López-Bernal M, López-Román F, et al. COMBINED INTRAVITREAL RANIBIZUMAB AND ORAL SUPPLEMENTATION WITH DOCOSAHEXAENOIC ACID AND ANTIOXIDANTS FOR DIABETIC MACULAR EDEMA: Two-Year Randomized Single-Blind Controlled Trial Results. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2017 Julio; 37(7).

Lanthony P, Cosson J. The course of color vision in early diabetic retinopathy treated with Ginkgo biloba extract. A preliminary double-blind versus placebo study. *Journal français d'ophtalmologie*. 1988 Junio; 11(10).

Li X, Zhao H, Wang Q, Liang J, Jiang X. Fucoidan protects ARPE-19 cells from oxidative stress via normalization of reactive oxygen species generation through the Ca²⁺-dependent ERK signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*. 2015 Enero; 5(11).

Liu Z, Sun L, Zhu L, Jia X, Li X, Jia H, et al. Hydroxytyrosol protects retinal pigment epithelial cells from acrolein-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Journal of neurochemistry*. 2007 Diciembre; 103(6).

Lu L, Jiang Y, Jaganathan R, Hao Y. Current Advances in Pharmacotherapy and Technology for Diabetic Retinopathy: A Systematic Review. *Journal of Ophthalmology*. 2017 Noviembre.

Luo Y, Zhao J, Han X, Zhou X, Wu J, Ji L. Relationship Between Serum Zinc Level and Microvascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes. *Chinese medical journal*. 2015 Diciembre; 128(24).

Lusby FW. MedlinePlus. [Online].; 2018 [cited 2018 Abril 15. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001000.htm>.

Ma L, Dou H, Wu Y, Huang Y, Xu X, Zou Z, et al. Lutein and zeaxanthin intake and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *British Journal Of Nutrition*. 2012 Febrero; 107(3).

Mayo Foundation for Medical Education and Research. Mayo Clinic. [Online].; 2018 [cited 2018 abril 20. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/diabetic-retinopathy/multimedia/diabetic-macular-edema/img-20124558>.

Ministerio de Economía y Competitividad. La dieta mediterránea complementada con aceite de oliva reduce en un 44% el riesgo de sufrir retinopatía en los pacientes diabéticos. Informe divulgativo. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2015.

Mirzaei H, Shakeri A, Rashidi B, Jalili A, Banikazemi Z, Sahebkar A. Phytosomal curcumin: A review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017 Enero; 85.

Mohamed R, Sharma I, Ibrahim AS, Saleh H, Elsherbiny NM, Fulzele S, et al. Hyperhomocysteinemia Alters Retinal Endothelial Cells Barrier Function and Angiogenic Potential via Activation of Oxidative Stress. *Scientific Reports*. 2017 Septiembre; 7(1).

Muñoz Fuentes AM. Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad. Efecto preventivo de los antioxidantes. Trabajo fin de grado. Sevilla: Universidad de Sevilla, Departamento de Farmacología; 2017.

Nebbioso M, Pranno F, Pescosolido N. Lipoic acid in animal models and clinical use in diabetic retinopathy. *Expert Opinion On Pharmacotherapy*. 2013 Septiembre; 14(13).

Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition*. 2001 Octubre; 17(10).

Pescosolido N, Giannotti R, Plateroti A, Pascarella A, Nebbioso M. Curcumin: therapeutical potential in ophthalmology. *Planta Medica*. 2014 Marzo; 80(4).

Prokopiou E, Kolovos P, Kalogerou M, Neokleous A, Papagregoriou G, Deltas C, et al. Therapeutic potential of omega-3 fatty acids supplementation in a mouse model of dry macular degeneration. *BMJ Open Ophthalmology*. 2017 Junio; 1(1).

Roig-Revert M, Lleó-Pérez A, Zanón-Moreno V, Vivar-Llopis B, Marín-Montiel J, Dolz-Marco R, et al. Enhanced Oxidative Stress and Other Potential Biomarkers for Retinopathy in Type 2 Diabetics: Beneficial Effects of the Nutraceutical Supplements. *BioMed Research International*. 2015 Noviembre.

Royle , Mistry , Auguste , Shyangdan , Freeman , Lois , et al. Pan-retinal photocoagulation and other forms of laser treatment and drug therapies for non-proliferative diabetic retinopathy: systematic review and economic evaluation. Chapter 2. The landmark trials: DRS and ETDRS. *Health Technology Assessment*. 2015 Julio; 19(51).

Ryan SJ, Hinton DR, Schachat AP, Wilkinson CP. *Retina*. Cuarta ed. Madrid: Marbán Libros, S.L.; 2009.

Sala-Vila A, Díaz-López A, Valls-Pedret C, Cofán M, García-Layana A, Lamuela-Raventós R, et al. Dietary Marine ω -3 Fatty Acids and Incident Sight-Threatening Retinopathy in Middle-Aged

and Older Individuals With Type 2 Diabetes: Prospective Investigation From the PREDIMED Trial. *JAMA ophthalmology*. 2016 Octubre; 134(10).

Singh N, Srinivasan S, Muralidharan V, Roy R, V. J, Raman R. Prevention of Age-Related Macular Degeneration. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2017 Abril; 6.

Sociedad Española de Nutracéutica Médica. Sociedad Española de Nutracéutica Médica. [Online].; 2018 [cited 2018 Mayo 12. Available from: <http://www.nutraceuticamedica.org/definicion.htm>.

Srivastav K, Saxena S, Mahdi A, Shukla R, Meyer C, Akduman L, et al. Increased serum level of homocysteine correlates with retinal nerve fiber layer thinning in diabetic retinopathy. *Molecular Vision*. 2016 Diciembre; 22.

Steigerwalt R, Belcaro G, Cesarone M, Di Renzo A, Grossi M, Ricci A, et al. Pycnogenol improves microcirculation, retinal edema, and visual acuity in early diabetic retinopathy. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*. 2009 Diciembre; 25(6).

Tanaka S, Yoshimura Y, Kawasaki R, Kamada C, Tanaka S, Horikawa C, et al. Fruit intake and incident diabetic retinopathy with type 2 diabetes. *Epidemiology*. 2013 Marzo; 24(2).

Tao Y, Jiang P, Wei Y, Wang P, Sun X, Wang H. α -Lipoic Acid Treatment Improves Vision-Related Quality of Life in Patients with Dry Age-Related Macular Degeneration. *The tohoku journal of experimental medicine*. 2016 Noviembre; 240(3).

Uribe Rios ML. Genes y proteínas asociadas a distroglicanopatías en la retina de mamíferos adultos: función del gen POMT1. Tesis doctoral. Alicante: Universidad de Alicante, Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología (Facultad de Ciencias); 2016.

Yan Y, Ren Y, Li X, Zhang X, Guo H, Han Y, et al. A polysaccharide from green tea (*Camellia sinensis* L.) protects human retinal endothelial cells against hydrogen peroxide-induced oxidative injury and apoptosis. *International journal of biological macromolecules*. 2018 Abril;(18).

Zhang P, Wu C, Wang Z, Wang L, Han Y, Sun S, et al. Effect of lutein supplementation on visual function in nonproliferative diabetic retinopathy. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017 Agosto; 26(3).

Zhang X, Tohari AM, Marcheggiani F, Zhou X, Reilly J, Tiano L, et al. Therapeutic Potential of Co-enzyme Q10 in Retinal Diseases. *Current Medicinal Chemistry*. 2017; 24(39).