



Nutrición Hospitalaria



Revisión

Los antioxidantes en el proceso de patologías oculares The antioxidants in the process of ocular pathology

Ana Fernández-Araque¹, Andrea Giaquinta Aranda², Consuelo Laudo Pardos³ y Abel A. Rojo Aragüés⁴

¹Departamento de Enfermería. Universidad de Valladolid. Valladolid. ²Gerencia de Atención Primaria de Soria. Servicio de Salud de Castilla y León en Soria. Soria.

³Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología. Universidad de Valladolid. Valladolid. ⁴Servicio de Oftalmología. Hospital Santa Bárbara de Soria. Servicio de Salud de Castilla y León. Soria

Resumen

Introducción: la influencia de los antioxidantes en los procesos oculares ha tomado en los últimos años una relevancia importante por sus efectos en la salud visual. El estrés oxidativo es un factor implicado en el desarrollo de las principales patologías tales como cataratas, glaucoma y degeneración macular asociada a la edad (DMAE).

Objetivo: establecer la evidencia científica que existe sobre los distintos tipos de antioxidantes y sus efectos en procesos patológicos oculares mediante una revisión sistemática.

Métodos: búsqueda bibliográfica en MEDLINE, Scielo y Cochrane de estudios que evalúan la utilización de antioxidantes en la prevención y/o tratamiento de las enfermedades oculares. Se seleccionaron ensayos clínicos controlados y aleatorizados publicados en los últimos 7 años.

Resultados: la relación entre distintos tipos de antioxidantes, vitamina E, C, betacaroteno, zinc, luteína, antocianinas y carotenoides, sugiere una relación positiva ante el riesgo y progresión de DMAE y parámetros del glaucoma, indicando un menor riesgo de la enfermedad ante un mayor consumo de antioxidantes en la dieta. Informes iniciales sugieren un papel potencial para la modificación de la dieta en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad y glaucoma principalmente, no evidenciándose para la prevención de la catarata.

Conclusiones: promover el consumo adecuado de antioxidantes en la dieta puede prevenir y proteger frente a patologías oculares de gran prevalencia. Los antioxidantes del grupo de vitaminas son los más estudiados hasta el momento en las patologías oculares. Es necesario llevar a cabo más ensayos clínicos para establecer de forma más precisa estas relaciones.

Palabras clave:

Antioxidante.
Glaucoma.
Degeneración macular.
Cataratas.
Eficacia.

Abstract

Introduction: The influence of antioxidants on ocular processes has taken on a significant importance in recent years for its effects on visual health. Oxidative stress is a factor involved in the development of major pathologies such as cataracts, glaucoma and age-related macular degeneration (AMD).

Objective: To establish the scientific evidence that exists about the different types of antioxidants and their effects on ocular pathological processes through a systematic review.

Methods: Literature search in MEDLINE, Scielo and Cochrane for studies evaluating the use of antioxidants in the prevention and/or treatment of eye diseases. Selected randomized controlled clinical trials over the past 7 years were selected.

Results: The relationship between different types of antioxidants, vitamin E, C, beta carotene, zinc, lutein, anthocyanins and carotenoids, suggests a positive relationship with the risk and progression of AMD and glaucoma parameters, indicating a lower risk of the disease due to an increased consumption of antioxidants in the diet. Initial reports suggest a potential role for diet modification in the treatment of age-related macular degeneration and glaucoma primarily, not evidencing for the prevention of cataract.

Conclusions: Promoting adequate consumption of antioxidants in the diet can prevent and protect against highly prevalent eye diseases. The antioxidants of the group of vitamins are the most studied so far in the ocular pathologies. More clinical trials are needed to establish these relationships more precisely.

Key words:

Antioxidant.
Glaucoma. Macular degeneration.
Cataract.
Effectiveness.

Recibido: 20/09/2016
Aceptado: 04/12/2016

Fernández-Araque A, Giaquinta Aranda A, Laudo Pardos C, Rojo Aragüés AA. Los antioxidantes en el proceso de patologías oculares. Nutr Hosp 2017;34:469-478

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.420>

Correspondencia:

Ana Fernández-Araque. Departamento de Enfermería.
Campus Universitarios "Duques de Soria", s/n. 42004
Soria
e-mail: afa@enf.uva.es

INTRODUCCIÓN

Los problemas oculares presentan grandes complicaciones en la calidad de vida y aumentan las situaciones de dependencia. En el mundo hay aproximadamente 285 millones de personas con discapacidad visual. Entre las patologías oculares más importantes destacamos el glaucoma, que ha alcanzado proporciones epidémicas de hasta 66,9 millones de personas en el mundo, presentando 6,7 millones ceguera bilateral. Se estima que en el año 2020 el número de personas en el mundo afectadas por el glaucoma alcanzará los 79,6 millones (1). Otra enfermedad a destacar es la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), que se ha convertido en un problema importante de salud pública. Es una de las primeras causas de baja visión y de ceguera legal. La prevalencia aumenta con la edad, las mujeres tienen mayor riesgo de presentar formas graves de esta enfermedad (2). En España se estimó que para el 2015 unas 400.000 personas españolas sufrirían DMAE y más de 1 millón de personas pueden estar en riesgo (3). Actualmente esa cifra estimada ha llegado a 700.000 personas (1,5% de la población actual), casi el doble de la que se estimó (4).

Un reto de salud pública y para los profesionales sanitarios es realizar una detección precoz de los diagnósticos visuales a través de la medición de la presión intraocular (PIO) y realización de un fondo de ojo e incidir sobre la importancia de hábitos saludables. Entre estos últimos, cada vez toma más fuerza la influencia de los alimentos y el ejercicio. Los factores de riesgo asociados a patologías oculares como glaucoma, DMAE y cataratas no solo se centran en la edad, sexo, raza, herencia y salud cardiovascular sino también en el estado nutricional. El efecto de una alimentación equilibrada y rica en antioxidantes sobre distintos niveles de la retina, e incluso parámetros de control y seguimiento de signos y síntomas, hacen que estudios sobre su eficacia sean relevantes en distintos procesos patológicos del ojo.

El estrés oxidativo (EO) es uno de los factores implicados en las enfermedades oculares. En la DMAE el exceso de radicales libres (RL) ataca a los fotorreceptores de la retina, cuyas células están sujetas al EO por la exposición combinada a la luz y el oxígeno. El resultado final es la incapacidad del epitelio pigmentario de la retina para disminuir estas moléculas dañadas, dando lugar a acumulación de materiales de desecho en la porción basal del epitelio. Los tejidos oculares son sensibles a los efectos de los radicales libres oxigenados que causan el EO, sobre todo en el cristalino y la retina (5).

En el glaucoma, los RL que ocasionan un EO, producen un daño al ADN en la malla trabecular del ojo humano, pudiendo comprometer el flujo de salida del humor acuoso y, consecuentemente, aumentar la presión intraocular y dañar las células ganglionares de la retina (6). Las especies reactivas de oxígeno (EROx), que constituyen los radicales libres, si se acumulan, también pueden dañar a las células y a los tejidos (Tabla I). Tanto el EO como las EROx, forman parte de los mecanismos lesivos de enfermedades como el Alzheimer, Parkinson, cáncer y enfermedades del sistema visual (7).

Tabla I. Roles de los radicales libres (RL) en el organismo humano (8,9)

<i>Acciones beneficiosas</i>
Mantener el sistema inmunológico activo
Oxidación de etanol
Factor endotelial de relajación
Fagocitosis
Reacciones de oxidación, carboxilación e hidroxilación
Producción de eicosanoides
<i>Acciones nocivas</i>
Estrés oxidativo relacionado con hiperglucemia
Peroxidación de lípidos
Daño al ADN, proteínas, enzimas y carbohidratos

El objetivo es encontrar un equilibrio entre la cantidad de radicales libres y el nivel de antioxidantes en nuestro organismo (10). La influencia de los antioxidantes a través de la dieta o mediante suplementos orales puede contrarrestar los efectos nocivos de los RL. Actualmente la creciente preocupación por llevar a cabo investigaciones que muestren un posible efecto coadyuvante de antioxidantes con los tratamientos farmacológicos oculares (11) se debe, principalmente, a que han pasado de ser considerados desde simples atrapadores de RL a moléculas cuyo consumo puede suponer sinónimo de salud (12).

La influencia de ciertos antioxidantes en la salud ha quedado demostrada, como que la combinación de antioxidantes con el zinc reduce la progresión a formas avanzadas de DMAE y que una dieta rica en vitaminas C y E, carotenoides y polifenoles puede contribuir a reducir el riesgo de padecerla (13). Los polifenoles están presentes en una amplia gama de frutas, verduras y productos de origen vegetal, tales como el cacao, el té o el vino (14). La ingesta de las dietas ricas en polifenoles (fruta y verdura) también se asocia inversamente con el riesgo de varias enfermedades crónicas, tales como patologías cardíacas, cáncer y trastornos neurodegenerativos. Otros estudios han examinado el potencial de las dietas como una intervención de primera línea en la prevención y el tratamiento de patologías oculares (15,16).

Sin embargo, revisiones anteriores al presente estudio realizadas por Trumbo y cols. (17) y por Evans y cols. (18) sobre la relación entre una dieta rica en vitaminas antioxidantes (carotenoides, vitamina E y C) y minerales (selenio y zinc) y la reducción de la propensión a padecer DMAE, concluyeron que no existía evidencia suficiente que hiciera suponer una correspondencia clara entre la suplementación con vitamina E y betacarotenos y la prevención de la DMAE.

En la catarata se ha investigado si las hojas de "Cassia tora" pueden prevenir su aparición en ratas recién nacidas, sugiriendo que el consumo de estas hojas puede ofrecer una protección a la lente por su acción antioxidante, lo que plantea un nuevo enfoque terapéutico contra la catarata de forma preventiva (19). Aunque no es objeto de esta revisión los ensayos en animales, creemos que es importante esta aportación para posibles y futuras investigaciones.

Por todo ello planteamos que el efecto de los antioxidantes en el proceso patológico de las enfermedades oculares requiere de una revisión actual. El objetivo de este trabajo es, mediante una revisión sistemática, establecer una comparación entre las escasas evidencias científicas de los antioxidantes y sus efectos en procesos patológicos oculares más prevalentes: glaucoma, DMAE y cataratas.

MATERIALES Y MÉTODOS

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

La presente revisión consideró como criterios de inclusión para la selección de los estudios que fueran ensayos clínicos aleatorizados, con un seguimiento mínimo de 4 semanas. En los estudios se debían incluir personas mayores de 18 años de ambos géneros y que estuviesen relacionadas con alguna de las siguientes patologías: DMAE, glaucoma y/o catarata; utilizar al menos en un grupo de intervención (GI), en caso de existir varios, cualquier tipo de antioxidante y tener un grupo placebo (GP) en el que se interviniese de cualquier forma de administración sin antioxidante. Los estudios incluidos debieron ofrecer, como mínimo, el dato de la existencia o no de significación estadística, entre ambos grupos, y su efecto en los parámetros medidos (Tabla II).

ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA Y CALIDAD METODOLÓGICA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos de MEDLINE (PubMed; enero de 2009-noviembre 2016), Scielo y fuentes adicionales de artículos sin restricción de idioma. Se seleccionaron artículos de revisión sobre el tema, así como ensayos clínicos controlados y aleatorizados publicados que evalúen la utilización de suplementos de antioxidantes para la prevención o tratamiento de las enfermedades oculares.

Para obtener los estudios en base a los criterios establecidos anteriormente y centrándonos en nuestra estrategia de evidenciar la relación entre salud ocular y antioxidantes, hemos utilizado una

estrategia de búsqueda de las tres patologías establecidas para esta revisión (glaucoma, DMAE y catarata). Para el glaucoma fue la siguiente: *(glaucoma) OR ((glaucoma) AND antioxidants) AND clinical trial) AND controlled clinical trial) AND randomized controlled trial*. Para la DMAE: *(macular degeneration) OR ((macular degeneration) AND antioxidants) AND clinical trial) AND controlled clinical trial) AND randomized controlled trial*. Y para la catarata: *(cataract) OR ((cataract) AND antioxidants) AND clinical trial) AND controlled clinical trial) AND randomized controlled trial*.

Ante la inexistencia de estudios que utilizaran el mismo tipo de antioxidante y que, a su vez, midiesen los mismos parámetros, se optó por incluir todos los parámetros medidos. También se buscaron otros estudios aportados que aportaran revisiones sistemáticas previas, en Cochrane, y revisiones bibliográficas sobre antioxidantes en patologías oculares recientes.

La calidad metodológica de los estudios fue analizada mediante el CASPe (*Clinical Appraisal Skills Programme Español*), herramienta de lectura crítica mediante 11 preguntas relacionadas con el análisis de ensayos clínicos en las que contienen: preguntas de eliminación, preguntas de detalle en cuanto al modo de llevar a cabo el ensayo y, por último, preguntas relacionadas con los resultados y el interés del estudio (Tabla III). Los motivos exactos de su exclusión pueden verse en la tabla IV. No se pudo realizar metaanálisis por la heterogeneidad en el uso de tan variados antioxidantes en las intervenciones y los parámetros y medidas de resultado, no pudiéndose obtener una estimación global del efecto.

RESULTADOS

La estrategia de búsqueda en MEDLINE y en Scielo 75 reportaron un total de 140 estudios más 38 de otras fuentes adicionales. Tras la primera revisión de duplicidad obtuvimos 78 estudios (Fig. 1). Tras el análisis de la calidad metodológica de los mismos, obtuvimos un total de 11 estudios para nuestra revisión. De estos, 3 estudios son relevantes en los últimos años sobre antioxidantes y DMAE, 6 sobre el glaucoma y 2 sobre cataratas.

Los estudios incluidos en la revisión sistemática así como sus características más relevantes y variables recogidas en cada uno se resumen en la tabla V.

Tabla II. Listado de criterios de selección para la realización de la revisión

	Criterios de selección
Tipo de diseño	Ensayos clínicos controlados y aleatorizados
Perfil de sujetos	Raza humana Mayores de 18 años Cualquier estadio de enfermedad ocular: DMAE, glaucoma y/o cataratas Sin hospitalizar Sujetos asignados para la investigación
Periodo de tiempo	Últimos 7 años
Idioma del estudio	Sin restricción de idiomas

Tabla III. Evaluación de la calidad metodológica y el riesgo de sesgo con la escala CASPe

Estudio	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Total
Christen et al., 2015 (21)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	10
Fogagnolo et al., 2013 (22)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	10
Galbis et al., 2013 (38)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	10
Jabbarpoor et al., 2014 (39)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	11
Yoshida et al., 2013 (26)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	11
Egorov et al., 2013 (31)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	10
García et al., 2015 (29)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	10
Falsini et al., 2009 (37)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	11
Chew et al., 2013 (AREDS) (23)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	10
Chew et al., 2013 (AREDS II) (24)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	11
Murray et al., 2013 (27)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	11

(-): no; (+): sí; CASPe: criterios de calidad metodológica. P1-P2-P3: se refieren a las tres preguntas clave de la escala CASPe (claridad de la pregunta -P1, adecuación de la aleatorización -P2, y adecuación del seguimiento -P3). P4-P5-P6: se refieren a las tres preguntas de detalle (enmascaramiento -P4, similitud de los grupos al inicio del ensayo -P5, tratamiento similar de los grupos de comparación -P6). P7-P8: se refieren a los resultados (efecto del tratamiento medido -P7, precisión del efecto -P8). P9-P10-P11: se refieren a la posible ayuda de los resultados para nuestro objetivo (posibilidad de aplicar los resultados al objetivo -P9, se tuvieron en cuenta los resultados de importancia clínica -P10, los beneficios a obtener justifican los costes y riesgos -P11).

Tabla IV. Relación de estudios excluidos y razón(es) para su exclusión

Autores/as	Año	Razón(es) de exclusión
Akuffo et al. (28)	2015	No hay grupo placebo-controlado
Wu et al. (30)	2015	Se trata de un estudio de cohortes, no ensayo clínico
Volchergoski et al. (32)	2012	No se dispone del estudio completo y hay escasa información para completar los objetivos de la revisión
Kubota et al. (33)	2010	Los participantes eran de origen animal; ratas, criterio de exclusión para la revisión
Pintea et al. (34)	2011	El procedimiento es <i>in vitro</i>

EVIDENCIAS CIENTÍFICAS DE LOS ANTIOXIDANTES EN LAS ENFERMEDADES OCULARES

Vitaminas antioxidantes

La vitamina E es un antioxidante liposoluble por lo que actúa especialmente sobre los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares e inhibiendo la peroxidación de las partículas de LDL. También se encarga de retrasar el envejecimiento celular ocasionado por la oxidación, protegiendo a las células de

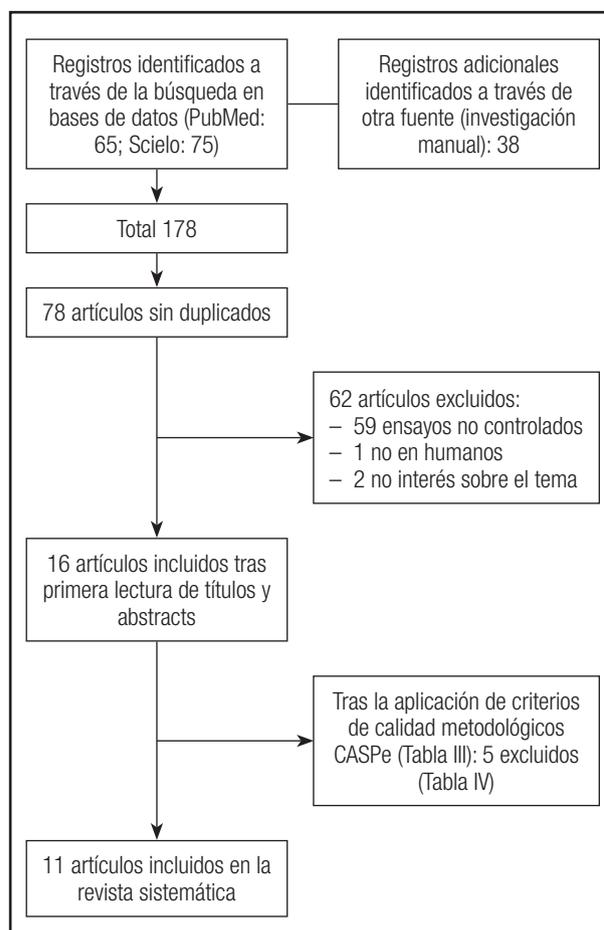


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.

Tabla V. Estudios relacionados con la eficacia de los antioxidantes en patologías oculares

Autores	Diseño/Duración	Participantes/ Edad	Grupos intervención/ antioxidantes/Placebo	Enfermedad ocular/VARIABLES estudiadas	Resultados/Valor p	Efecto
Christen et al., 2015 (21)	Ensayo clínico aleatorizado/5,6 años	11.267 / edad > 50	G1: vitamina E (400 IU/ día) GP1: con placebo G2: selenio + vitamina E (200 mg y 400 IU/día) GP2: solo selenio (200 mg/día)	Desarrollo de catarata	Diferencia no significativa entre grupos con antioxidante y placebo (p > 0,05) G1 y GP1: p = 0,37 G2 y GP2: p = 0,84	No beneficioso
Fogagnolo et al., 2013 (22)	Ensayo clínico aleatorizado/9 meses	40 / edad no disponible	G1: coenzima Q10 tras cirugía GP: solución salina sin antioxidante	Catarata: recuperación más rápida tras la cirugía de la densidad de los nervios sub-basales corneales	Diferencia significativa entre grupos tras cirugía de catarata (p < 0,02)	Beneficioso
Galbis et al., 2013 (38)	Ensayo clínico aleatorizado/3 meses	97 / edad 25-80	G1: antioxidantes (AOXs/EPUFAs) ¹ (2 cápsulas/día) GP: sin antioxidante	Glaucoma: acción de mejora de signos y síntomas de ojo seco por tratamiento de glaucoma	Diferencia significativa entre grupos con antioxidantes respecto al grupo placebo (p < 0,0002)	Beneficioso
Jabbarpoor et al., 2014 (39)	Ensayo clínico aleatorizado/1 mes	34 / edad 51-79	G1: azafrán (30 mg/día) GP: sin antioxidante	Glaucoma: acción de mejora de PIO (presión intraocular)	Diferencia significativa de la PIO en el grupo experimental en comparación con el grupo control (p = 0,001)	Beneficioso
Yoshida et al., 2013 (26)	Ensayo clínico aleatorizado/24 meses	38 / edad no disponible	G1: antocianinas de grosella negra (100 mg/día) GP: sin antioxidante	Glaucoma: acción de mejora de parámetros de control y aumento del flujo sanguíneo para el retraso de glaucoma	Diferencia significativa en el aumento de flujo sanguíneo entre grupos (p < 0,005)	Beneficioso
Egorov et al., 2013 (31)	Ensayo clínico aleatorizado/1 mes	50 / edad 18-75	G1: Mexidol 100 mg; Picamilon (150 mg /día) G2: Mexidol 300 mg; Picamilon (150 mg /día) GP: sin antioxidante solo Picamilon (150 mg/día)	Glaucoma : acción de mejora del campo visual (AV)	Diferencia significativa entre grupos con antioxidantes respecto al grupo placebo G1 y G2: p < 0,05 GP: p > 0,05	Beneficioso
García et al., 2015 (29)	Ensayo clínico aleatorizado/24 meses	117 / edad >40	G1: ICAPS ⁸² G2: OFTAN MACULA ⁸³ GP: sin antioxidante	Glaucoma: acción de mejora campo visual (CV) y espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) , pérdida de las células ganglionares maculares (CGM)	Diferencia no significativa para el CV/CFNR/CGM G1 p = 0,83; p = 0,45; p = 0,39 G2 p = 0,81; p = 0,39; p = 0,31 CP p = 0,97; p = 0,93; p = 0,99 Diferencia no significativa para todas las comparaciones (p > 0,05)	Neutro
Falsini et al., 2009 (37)	Ensayo clínico aleatorizado/6 meses	20 / edad 25-60	G1: galato de epigalocatequina (EGCG) (200 mg/día) GP: sin antioxidante	Glaucoma: acción de mejora de AV y patrón electroretinograma (PERGs)	Diferencia significativa entre grupo con antioxidante y grupo placebo (p < 0,05)	Beneficioso

(Continúa en la página siguiente)

Tabla V (Cont.). Estudios relacionados con la eficacia de los antioxidantes en patologías oculares

Autores	Diseño/Duración	Participantes/ Edad	Grupos intervención antioxidantes/Placebo	Enfermedad ocular/VARIABLES estudiadas	Resultados/Valor p	Efecto
Chew et al., 2013 (AREDS) (23)	Ensayo clínico aleatorizado/6,3 años	3.640 / edad 55-80	GI1: antioxidantes: vitamina C (500 mg) vitamina E (400 IU) y betacaroteno (15 mg)/día GI2: óxido cúprico (2 mg) + zinc (80 mg)/día GI3: antioxidantes + zinc GP4: placebo	DMAE: acción de mejora en la AV y desarrollo de la enfermedad	Disminución en la pérdida de AV ($p = 0,007$) y disminución de la progresión de la enfermedad ($p < 0,001$) para el GI1	Beneficioso
Chew et al., 2013 (AREDS II) (24)	Ensayo clínico aleatorizado/5 años	1.608 / edad 50-85	GI1: fórmula AREDS ¹ GI2: DHA ⁵ (350 mg) + EPA ⁶ (650 mg) GI3: luteína + zeaxantina + DHA + EPA GP4: placebo	DMAE: acción de mejora en la AV y desarrollo de la enfermedad	Diferencia no significativa en la progresión de la DMAE ($p > 0,05$) respecto al grupo control y no diferencias en cambio en la AV ($p > 0,40$)	Neutro
Murray et al., 2013 (27)	Ensayo clínico aleatorizado/12 meses	72 / edad media 70,5	GI: luteína (10 mg/día) GP: sin luteína	DMAE: acción de mejora de pigmento macular óptico (MPOD) y AV	Diferencia significativa con mejora de AV en el grupo de antioxidantes ($p < 0,05$) La suplementación con antioxidantes aumenta los niveles de MPOD en las primeras etapas de la DMAE ($p < 0,001$)	Beneficioso

¹Antioxidantes (AOXs/EPUFAs)*: ácido docosahexaenoico (350 mg), ácido eicosapentaenoico (42,5 mg), ácido docosapentaenoico (30 mg), vitamina A (133 mg), vitamina C (26,7 mg), vitamina E (4 mg), tiorosina (10,8 mg), cisteína (5,83 mg), el glutatión (2 mg), zinc (1,6 mg), cobre (0,16 mg), manganeso (0,33 mg), selenio (9,17 g).

²CAPS®*: vitamina A (800 mcg), vitamina B (B1: 1,4 mg, B2: 1,6 mg, B3: 18 mg, B6: 2 mg, B9: 100 mcg, B12: 1 mcg), vitamina C (60 mg), vitamina E (10 mg), luteína (6 mg), zeaxantina (0,3 mg), ácidos grasos omega-3; DHA: 96 mg, EPA: 85 mg, zinc (10 mg), selenio (40 mg), manganeso (2 mg).

³OFTAN MACULA®*: vitamina A (800 mcg), vitamina B (B1: 1,4 mg, B2: 1,6 mg, B3: 18 mg, B6: 2 mg, B9: 100 mcg, B12: 1 mcg), vitamina C (60 mg), vitamina E (6,7 mg), luteína (6 mg), zeaxantina (0,5 mg), zinc (7,5 mg), selenio (25 mcg), manganeso (1 mg).

⁴Fórmula AREDS*: vitamina C (500 mg), vitamina E (400 UI), betacaroteno (15 mg), zinc (80 mg) y cobre (2 mg, como óxido cúprico).

⁵DHA*: indica ácido docosahexaenoico.

⁶EPA*: indica ácido eicosapentaenoico.

la acción de los RL y previniendo las enfermedades crónicas. La vitamina C (ácido ascórbico), potente antioxidante hidrosoluble, entre otros, actúa sobre el sistema inmunitario, mientras que los betacarotenos actúan combinando con otras para mantener la función depurativa del óxido nítrico en las células.

Los antioxidantes suelen actuar de manera conjunta, ya que de esa forma consiguen incrementar su efecto, incluso son capaces de regenerar su efecto antioxidante cuando lo han perdido, como le sucede a la vitamina E con la vitamina C y el selenio (20).

Respecto a su utilización a largo plazo (5-6 años) para la prevención de cataratas no tiene efecto significativo (21). En otro ensayo clínico se evaluó el uso de la coenzima Q10 junto con la vitamina E de nuevo en las cataratas; durante 9 meses, asociándose la Q10 con la regeneración del nervio más rápidamente influyendo en la integridad de la superficie ocular (22). Se deduce que existe controversia en cuanto al suplemento vitamínico y catarata, aunque parece razonable mencionar que la eficacia es más notable cuando el suplemento es a corto plazo que a largo plazo ya que en este último es más neutral.

En el glaucoma, se han demostrado grandes beneficios utilizando suplementos vitamínicos A, E y C junto con otros tipos de antioxidantes, evidenciando la mejoría de los efectos adversos que sufren los pacientes con glaucoma con el tratamiento tópico hipotensor como es el ojo seco (38). Según las evidencias de estudios en humanos se encuentra un efecto protector vitamínico en cuanto al riesgo de desarrollar glaucoma y aconsejan un consumo alto de frutas y verduras (16).

En la DMAE el estudio de Chew y cols. (AREDS) (23), pudo confirmar, con un seguimiento a largo plazo entre 6 y 10 años, que con la suplementación de antioxidantes: vitamina C, vitamina E, betacaroteno y zinc, se disminuye el desarrollo de DMAE avanzada, ya que los resultados obtenidos fueron estadísticamente significativos ($p > 0,001$). También se observó una disminución en el desarrollo de pérdida de visión moderada. Sin embargo, la segunda parte de este estudio evaluó si añadiendo luteína, zeaxantina y ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) a la formulación de antioxidantes de la primera parte del estudio se disminuía aún más el riesgo de desarrollar DMAE avanzada, sin encontrar efecto, pudiendo ser este resultado atribuible a la falta de eficacia de los nutrientes añadidos en la segunda parte del estudio, pero también al uso de dosis o formas inadecuadas de dichos nutrientes (24).

Polifenoles

Los polifenoles se suman las patologías oculares, principalmente a la enfermedad del glaucoma (25). Las antocianinas tienen propiedades antitumorales, antimicrobianas y neuroprotectoras (7). Se ha demostrado que su uso tiene un efecto beneficioso para paliar la progresión del glaucoma ya que mejoran la circulación sanguínea ocular por normalizar los valores de ET-1 (endotelina-1, 10 veces más vasoconstrictor que la angiotensina II) (26).

Carotenoides

Los resultados muestran asociación entre un mayor aporte de carotenoides, mediante suplementación y una mejora en el desarrollo de la DMAE. Las dos variables estudiadas han sido la agudeza visual (AV) y la densidad del pigmento macular (DPM). Se han evidenciado efectos positivos en cuanto a la mejora de la agudeza visual con suplementos de luteína de 10 mg/día durante 12 meses en el estudio de Murray y cols., mostrando un resultado estadísticamente significativo ($p < 0,001$) (27). El estudio de Akuffo y cols., no incluido en la revisión sistemática por no contener grupo de control, evidencia una mejoría en el pigmento macular en todos los grupos de intervención con la suplementación de luteína, zeaxantina y meso-zeaxantina en personas con DMAE precoz (28). La actividad biológica de estos carotenoides en la retina se basa en dos tipos de mecanismos de acción, no excluyentes, actuar como filtros de luz azul (la zona luminosa del espectro visible de mayor energía) reduciendo su efecto oxidativo, y como antioxidante, limitando el estrés oxidativo resultante del metabolismo y de la luz. Por estos mecanismos de acción se podría explicar su papel beneficioso en relación con la DMAE, ya que entre las principales hipótesis etiológicas de esta enfermedad está la hipótesis oxidativa y la de insuficiencia vascular (en la circulación coroidal) resultando una gran protección macular.

Para el glaucoma los estudios revisados no coinciden en cuanto al aporte de carotenoides y sus efectos positivos, como ocurre con la DMAE. Las variables medidas en cada uno de los estudios difieren, por lo que mostramos cada una de ellas. La administración de suplemento de luteína (6 mg) y zeaxantina (0,5 mg) junto con otros antioxidantes en la fórmula ICAPS® muestran efectos neutros tanto en la mejora del campo visual (CV) en el grupo de intervención ($p = 0,97$) como en el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) ($p = 0,57$) y en la pérdida de las células ganglionares maculares (CGM) ($p = 0,29$) (29). Además al comparar la fórmula anteriormente nombrada con otra en la que añadían omega-3, no se evidencian diferencias significativas en cuanto a la mejora de estos parámetros de control y seguimiento del glaucoma.

Otros antioxidantes

Algunos minerales como el cobre, el manganeso, el selenio y el zinc, tienen propiedades antioxidantes; sin embargo no podemos afirmar sus efectos beneficiosos en prevención y/o control de patologías oculares ya que entre los analizados no hemos encontrado evidencias de sus beneficios (21,30). Otros estudios (31,32) muestran que el uso del antioxidante Mexidol (derivado del ácido succínico y 3-hidroxi piridina) en el tratamiento de los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto mejora la agudeza visual y el aumento progresivo de la velocidad de flujo sanguíneo arterial de la retina, por lo que disminuye el riesgo de obstrucción, y con ello, que las células se degeneren y puedan causar la pérdida de visión.

Es necesario también destacar que la utilización del resveratrol, antioxidante presente en varias plantas y especialmente en la piel de las uvas rojas, las grosellas, las moras y los cacahuets (33) y también el empleo del trans-resveratrol previene el daño retiniano debido a la exposición a la luz, con lo que normalmente previene la disfunción, el daño y la muerte celular en el ojo con DMAE (34). Tiene un efecto protector significativo frente a la citotoxicidad inducida por el peróxido de hidrógeno en el epitelio pigmentario de la retina (EPR). Se ha demostrado que reduce la acumulación intracelular de EROx inducida por peróxido de hidrógeno en las células epiteliales del cristalino en el hombre. Este también puede ser eficaz en la microcirculación del ojo debido a sus propiedades de mejora vascular. Sin embargo no han sido incluidos por no ajustarse a los criterios de inclusión.

DISCUSIÓN

A la vista de la evidencia científica recogida en los trabajos de investigación analizados, puede apoyarse la suplementación de distintos tipos de antioxidantes con efectos beneficiosos en determinadas patologías oculares, la DMAE y el glaucoma. Reafirmamos que hay que tener precaución con generalizar cualquier antioxidante ya que no todos pueden evidenciar su efecto positivo coincidiendo con lo evidenciado también por Hollman y cols. (35). Por los resultados de la revisión podemos valorar la posibilidad de que los antioxidantes a nivel ocular tengan un efecto más positivo a corto que a largo plazo (11).

Tras la revisión podemos sugerir para la disminución en la progresión del glaucoma la administración de los antioxidantes y sus efectos a distintos niveles. Podemos recomendar que la administración de antocianinas como la grosella negra con dosis de 100 mg/día durante 24 meses, puede tener un efecto beneficioso en la mejora de la función y aumento del flujo sanguíneo de la retina demostrado significativamente (26). Además sería interesante exponer que ante la cirugía filtrante de glaucoma, donde la inflamación se asocia a fibrosis y por tanto al fracaso de la misma, sería conveniente realizar futuros ensayos clínicos del papel de las antocianinas como coadyuvantes (36).

La administración de galato de epigallocatequina (EGCG) (200 mg/día durante 6 meses) mejora el patrón electroretinograma y el campo visual en el glaucoma ($p < 0,05$) (37). También la terapia combinada con el antioxidante Mexidol® (100mg /día durante 1 mes) mejora la agudeza visual, coincidiendo con otro estudio en el que emplearon el ácido succínico, cuyo derivado también es el Mexidol® (31,32).

La suplementación con vitamina A, C y E mejora los signos y síntomas del ojo seco (38) que aparecen por la administración de medicación de forma continuada para el tratamiento de esta patología ($p < 0,05$). Sin embargo no podemos recomendar dosis aproximadas por la variedad de antioxidantes y minerales empleados, pero sí podemos afirmar su influencia positiva en la disminución de la progresión del glaucoma, utilizando el test de Schimer como herramienta para observar su efectividad (38). Por el contrario, en la patología ocular de la catarata, aún no se

evidencia el uso beneficioso de la vitamina E, existiendo actualmente una controversia sobre los suplementos vitamínicos y las cataratas en cuanto al tiempo de administración, aunque parece razonable mencionar que la evidencia es más notable cuando el suplemento es a corto plazo y más neutral cuando es a largo plazo; pero no lo suficiente para poder afirmarlo (21,22).

En el glaucoma se evidencia que el azafrán tiene efecto hipotensor ocular, debido a los derivados de carotenoides, presente en el extracto del azafrán, recomendando 30 mg/días durante 1 mes (39). Además puede ser muy útil como coadyuvante en el tratamiento de la hipertensión ocular, uno de los factores de riesgo más importantes del glaucoma.

En cuanto a la DMAE, el estudio Age-Related Eye Disease Study (AREDS II) (24), del National Eye Institut, en EE. UU., clarifica que tanto la luteína y la zeaxantina, como los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3, pueden añadir una reducción adicional al riesgo de progresión de la enfermedad, ya observada con otros antioxidantes (vitaminas C, E y betacaroteno) más el zinc, cuyos resultados fueron significativos ($p < 0,001$). Aunque no se ha determinado una dosis exacta, podemos afirmar que la luteína y la zeaxantina al reducir el número de radicales libres muestran una relación con la salud ocular. A pesar de que no existe una ingesta diaria recomendada de luteína y zeaxantina, estudios recientes (27,40) muestran un beneficio saludable al suplementarse con 10 mg/día de luteína y 2 mg/día de zeaxantina produciendo un aumento general sobre la densidad óptica del pigmento macular y la agudeza visual en pacientes con DMAE con resultados estadísticos significativos ($p < 0,05$) (27).

Estos resultados pueden apoyarse con los obtenidos en otro estudio (30) de cohortes prospectivo publicado en 2015 que investigó si había asociación, entre los niveles de carotenoides (luteína y zeaxantina) y el riesgo de DMAE avanzada, concluyendo que existe asociación entre un mayor consumo en la ingesta, a través de los alimentos de luteína y zeaxantina a largo plazo, y un menor riesgo de DMAE (RR = 0,59; IC del 95%, 0,48 a 0,73; $p < 0,001$). Además, dado que otros carotenoides (β -criptoxantina, α -caroteno y β -caroteno) también se asociaron a un menor riesgo para esta enfermedad ($p < 0,001$), es recomendable promover estrategias de salud pública destinadas a aumentar el consumo de frutas y verduras ricas en carotenoides para reducir la incidencia de esta enfermedad (14,41). Actualmente, un estudio *in vitro* ha demostrado que el aporte de trans-resveratrol puede ser eficaz en la microcirculación del ojo debido a sus propiedades de mejora vasculares (34), siendo un paso importante para comenzar posibles ensayos en humanos. En conjunto los estudios científicos tanto con suplementos, como a través del consumo adecuado de alimentos ricos en antioxidantes, llegan a la conclusión su factor protector en la prevención de la DMAE.

Para finalizar este apartado debemos destacar que el uso de suplementación nutricional en oftalmología no está exento de controversias, en cuanto al tiempo de suplementación y la combinación de múltiples tipos de antioxidantes. Sin embargo, para la DMAE existe más evidencia científica, aunque centrada principalmente en dos grandes estudios (23,27). En el glaucoma

son estudios recientes los que están evidenciando la eficacia y las dosis de los antioxidantes; sin embargo consideramos que es pronto para poder recomendar a los profesionales unas pautas en cuanto a la duración. Esto último puede ser debido a la escasez de estudios existentes sobre la administración de antioxidantes y glaucoma a largo plazo (más de 5 años), que podrían mostrar otros resultados.

Otra controversia importante es la falta de estudios que comparen el mismo tipo de antioxidantes y contrasten su administración a largo plazo con parámetros, dosis y tiempo para una misma patología ocular. Para una mayor calidad, hubiera sido interesante poder trabajar con un número mayor de registros, sin embargo tampoco se pretendía ampliar el límite de años para no distorsionar la actualización y evidencia de esta revisión. De momento podemos coincidir con las recomendaciones que se inclinan a la importancia de una dieta variada, alta en frutas y vegetales, no fumar, evitar el exceso de exposición al sol y a las radiaciones ultravioletas (42), aunque ya encontramos evidencias científicas de sus efectos a nivel ocular mediante la suplementación.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La metodología de este estudio tiene como limitaciones, como por ejemplo escasa información del rol de los antioxidantes sobre la catarata, no pudiendo mostrar una evidencia concluyente para esta patología, así como la variedad de distintos tipos de antioxidantes y la falta de estudios que reproduzcan el efecto con mismas dosis, plazos de administración y mismos tipos de antioxidante. Tampoco se compara la administración del antioxidante con las edades de consumo, el grado de dependencia y la eficacia de los mismos a más largo plazo para el glaucoma y catarata concretamente. Por tanto, sugerimos la necesidad de realizar estudios más homogéneos en las distintas patologías oculares respecto al tipo de antioxidante, dosis y llevarlos a cabo a más largo plazo.

CONCLUSIONES

- La administración de antocianinas y de EGCG, con dosis superiores a 100 mg/día pueden ser útiles como coadyuvantes del glaucoma retrasando y/o disminuyendo su progresión.
- La suplementación con vitaminas A, C y E mejora la iatrogenia del tratamiento del glaucoma, aunque establecen efectos neutros en catarata y para el glaucoma con administración prolongada en 2 años. Sin embargo las vitaminas C y E, junto con los betacarotenos mejora su acción en la agudeza visual para la DMAE.
- La luteína y la zeaxantina, son los dos carotenoides más potentes con efecto beneficioso para reducir el riesgo de progresión de la DMAE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Liu Y, Allingham RR. Genetics of Glaucoma. *Glaucoma*. 2nd ed. 2014;1(6):291-9.
2. García Lozano I, López García S, Elosua de Juan I. Management of age-related macular degeneration. An update. *Revista Española de Geriátria y Gerontología* [Internet] SEGG 2012;47(5):214-9.
3. Damián J, Pastor R, Armada F, Arias L. Epidemiología de la degeneración macular asociada con la edad. Situación en España. *Atención Primaria* 2006;38(1):51-7.
4. Barcelona Macula Foundation, Research for vision [sede Web]. Barcelona [actualizada el 15 de noviembre de 2016; acceso el 16 de noviembre de 2016]. Disponible en: info@barcelonamaculafound.org
5. Johnsen-Soriano S, Genovés JM, Romero B, García-Delpech S, Muriach M, Sancho-Tello M, et al. Chronic ethanol feeding induces oxidative stress in the rat retina: treatment with the antioxidant ebselen. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* [Internet] 2007;82(12):757-62.
6. Ramdas WD, Wolfs RCW, Kiefte-de Jong JC, Hofman A, de Jong PTVM, Vingerling JR, et al. Nutrient intake and risk of open-angle glaucoma: the Rotterdam Study. *European Journal of Epidemiology* 2012;27(5):385-93.
7. Zanón-Moreno V, Pons S, Gallego-Pinazo R, García-Medina J, Vinuesa I, Vila Bou V, et al. Implicaciones del óxido nítrico y otras moléculas con potencial redox en el glaucoma primario de ángulo abierto. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* [Internet] 2008;83(6):365-72.
8. Brito VB, Folmer V, Soares JCM, Silveira ID, Rocha JBT. Long-term sucrose and glucose consumption decreases the α -aminolevulinatase activity in mice. *Nutrition* 2007;23(11-12):818-26.
9. Habib SA, Othman EM. In vitro upregulation of erythrocytes glucose uptake by *Rhaphanus sativa* extract in diabetic patients. *Biochimie* [Internet]. Elsevier Masson SAS 2012;94(5):1206-12.
10. Bussel II, Aref AA. Dietary factors and the risk of glaucoma: a review. *Therapeutic advances in chronic disease* [Internet]. SAGE Publications Ltd; 2014;5(4):188-94.
11. Gaiquinta Aranda A, Fernández Araque A, Curbelo Rodríguez R, Rojo Aragaces A. Glaucoma y antioxidantes: revisión sistemática. *Revista Mexicana de Oftalmología* 2016. DOI: 10.1016/J.MEXOFT.2016.03.007
12. Bouayed J, Bohn T. Exogenous antioxidants-Double-edged swords in cellular redox state: Health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. *Oxidative medicine and cellular longevity* [Internet] 2016;3(4):228-37.
13. Coleman H, Chew E. Nutritional supplementation in age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18(3):220-3.
14. Dueñas M, Muñoz-González I, Cueva C, Jiménez-Giron A, Sánchez-Patén F S-BC. A survey of modulation of gut microbiota by dietary polyphenols. *BioMed Research International* 2015;2015:850902. DOI: 10.1155/2015/850902.
15. Beatty S, Chakravarthy U, Nolan JM, Muldrew KA, Woodside JV, Denny F, et al. Secondary outcomes in a clinical trial of carotenoids with coantioxidants versus placebo in early age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120(3):600-6.
16. García-Medina JJ, Vinuesa-Silva I, Zanón-Moreno V, Santos-Bueso E, Pinazo-Durán MD. ¿Qué comer y qué beber en el glaucoma? Evidencias a partir de estudios en humanos. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 2014;89(3):89-91.
17. Trumbo PR, Ellwood KC. Lutein and zeaxanthin intakes and risk of age-related macular degeneration and cataracts: an evaluation using the Food and Drug Administration's evidence-based review system for health claims 1-3. *Am J Clin Nutr* 2006;84(5):971-4.
18. Evans J. Antioxidant supplements to prevent or slow down the progression of AMD: a systematic review and meta-analysis. *Eye (London, England)* [Internet] 2008;22(6):751-60.
19. Sreelakshmi V, Abraham A. Function leaves ameliorate sodium selenite induced. *Royal Society of Chemistry*; 2016. pp. 1087-95.
20. Carrión-García CJ, Guerra-Hernández EJ, García-Villanova B, Molina-Montes E. Non-enzymatic antioxidant capacity (NEAC) estimated by two different dietary assessment methods and its relationship with NEAC plasma levels. *European journal of nutrition* [Internet]. 2016 Mar 29 [cited 2016 May 29].
21. Christen WG, Glynn RJ, Gaziano JM, Darke AK, Crowley JJ, Goodman PJ, et al. Age-related cataract in men in the selenium and vitamin e cancer prevention trial eye endpoints study: a randomized clinical trial. *JAMA ophthalmology* [Internet]. 2015;133(1):17-24. 20.
22. Fogagnolo P, Sacchi M, Ceresara G, Paderni R, Lapadula P, Orzalesi N, et al. The effects of topical coenzyme Q10 and vitamin E D- α -tocopheryl poly-

- thylene glycol 1000 succinate after cataract surgery: a clinical and in vivo confocal study. *Ophthalmologica Journal International* 2013;229(1):26-31.
23. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Sperduto RD, SanGiovanni JP, Kurinij N, et al. Long-term effects of vitamins C, E, beta-carotene and zinc on age-related macular degeneration. AREDS Report No. 35. *J Ophtha* 2013;120(8):1604-11.
 24. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Sperduto RD, SanGiovanni JP, Kurinij N, et al. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS II) randomized clinical trial. *JAMA [Internet]* 2013;309(19):2005-15.
 25. Del Rio D, Rodriguez-Mateos A, Spencer JPE, Tognolini M, Borges G, Crozier A. Dietary (Poly)phenolics in human health: Structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxid Redox Signal* 2013;18(14):1818-92.
 26. Yoshida K, Ohguro I, Ohguro H. Black currant anthocyanins normalized abnormal levels of serum concentrations of endothelin-1 in patients with glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(5):480-7.
 27. Murray IJ, Makridaki M, van der Veen RLP, Carden D, Parry NRA, Berendschot TTJM. Lutein supplementation over a one-year period in early AMD might have a mild beneficial effect on visual acuity: the CLEAR study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science [Internet]* 2013;54(3):1781-8.
 28. Akuffo KO, Nolan JM, Howard AN, Moran R, Stack J, Klein R, et al. Sustained supplementation and monitored response with differing carotenoid formulations in early age-related macular degeneration. *Eye (London, England) [Internet]* Nature Publishing Group 2015;29(7):902-12.
 29. Garcia-Medina JJ, Garcia-Medina M, Garrido-Fernandez P, Galvan-Espinosa J, Garcia-Maturana C, Zanon-Moreno V, et al. A two-year follow-up of oral antioxidant supplementation in primary open-angle glaucoma: an open-label, randomized, controlled trial. *Acta Ophthalmologica* 2015;93(6):546-54.
 30. Wu J, Cho E, Willett WC, Sastry SM, Schaumberg DA. Intakes of lutein, zeaxanthin, and other carotenoids and age-related macular degeneration during 2 decades of prospective follow-up. *JAMA Ophthalmology [Internet]* 2015;133(12):1415-24.
 31. Egorov EA, Gvetadze AA, Davydova NG. Antioxidant agents in neuroprotection treatment of glaucoma. *Vestnik Oftalmologii [Internet]* 2013;129(2).
 32. Volchegorskiĭ IA, Tur EV, Soliannikova OV, Rykun VS, Berdnikova EV, Sumina MS, et al. The influence of water soluble antioxidant agent (mexidol) on optic nerve and blood flow velocity in ocular and orbital arteries in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestnik Oftalmologii* 2012;128(4).
 33. Kubota S, Kurihara T, Ebinuma M, Kubota M, Yuki K, Sasaki M, et al. Resveratrol prevents light-induced retinal degeneration via suppressing activator protein-1 activation. *Am J Pathol [Internet]* 2010;177(4):1725-31.
 34. Pinteá A, Ruginã D, Pop R, Bunea A, Socaciu C, Diehl HA. Antioxidant effect of trans-resveratrol in cultured human retinal pigment epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011;27(4):315-21.
 35. Hollman PCH, Cassidy A, Comte B, Heinonen M, Ric M. The biological relevance of direct antioxidant effects of polyphenols for cardiovascular health in humans is not established. *J Nutr* 2011;141(5):989-1009.
 36. Hee Shim S, Mo Kim J, Young Choi C, Yun Kim C, Ho Park K. Ginkgo biloba extract and Bilberry anthocyanins improve visual function in patients with normal tension glaucoma. *J Med Food* 2012;15(9):818-23.
 37. Falsini B, Marangoni D, Salgarello T. Effect of epigallocatechin-gallate on inner retinal function in ocular hypertension and glaucoma: A short-term study by pattern electroretinogram. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1223-33.
 38. Galbis-Estrada C, Pinazo-Durán MD, Cantú-Dibildox J, Marco-Ramírez C, Díaz-López M, Benítez-del-Castillo J. Patients undergoing long-term treatment with antihypertensive eye drops responded positively with respect to their ocular surface disorder to oral supplementation with antioxidants and essential fatty acids. *Clin Interv Aging* 2013;8:711-9.
 39. Jabbarpoor Bonyadi MH, Yazdani S, Saadat S. The ocular hypotensive effect of saffron extract in primary open angle glaucoma: a pilot study. *BMC Complementary and Alternative Medicine [Internet]* 2014;14:399.
 40. Peris S. La funcionalitat de la luteïna i altres pigments carotenoides. *TECA Associació Catalana de Ciències de l'Alimentació* 2008;13:30-8.
 41. Domalpally A, Mcbee W, Sperduto R. NIH Public Access 2013;119(11):2282-9.
 42. Gutierrez A, Lavandero A, Ramos M, Martínez E. Estrés oxidativo, alimentación y suplementación antioxidante en patología ocular: historia breve y visión futura. *Rev Cubana Oftalmol* 2007;20(2).