

El impacto de antioxidantes suplementarios sobre la función visual en la degeneración macular relacionada con la edad no avanzada: Un estudio clínico aleatorio comparativo con tratamiento

Kwadwo Owusu Akuffo,¹ Stephen Beatty,¹ Tunde Peto,² Jim Stack,¹ Jim Stringham,³ David Kelly,¹ Irene Leung,⁴ Laura Corcoran,¹ and John M. Nolan¹

¹Grupo de investigación del pigmento macular, Centro de Investigación Nutricional Irlanda, Escuela de Ciencias de la Salud, Instituto de Tecnología Waterford, Waterford, Irlanda

²Centro para la salud pública, Queen's University Belfast, Belfast, Reino Unido

³Laboratorio de Neurociencias Nutricionales, Departamento de Fisiología y Farmacología, Universidad de Georgia, Atenas, Georgia, Estados Unidos de Norteamérica

⁴Centro de investigación biomédica NIHR en el Moorfields Eye Hospital NHS fundación fiduciaria y el Instituto de Oftalmología UCL, Londres, Reino Unido

Correspondencia: John M. Nolan, Grupo de investigación del pigmento macular, Centro de Investigación Nutricional Irlanda, Escuela de Ciencias de la Salud, Instituto de Tecnología Waterford, campus oeste, Carriganore, Waterford, X91 K236, Irlanda; jmnolan@wit.ie.

KOA y SB son primeros autores en conjunto

Presentación: 28 de noviembre, 2016
Aceptación: 10 de septiembre, 2017

Mención: Akuffo KO, Beatty S, Peto T, et al. El impacto de antioxidantes suplementarios sobre la función visual en la degeneración macular relacionada con la edad no avanzada: un estudio clínico aleatorio comparativo con tratamiento. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:5347–5360. DOI: 10.1167/iows.16-21192

PROPÓSITO. El propósito de este estudio fue evaluar el impacto de los carotenoides maculares suplementarios (incluyendo versus no incluyendo meso-zeaxantina) en combinación con coantioxidantes sobre la función visual en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad no avanzada.

MÉTODOS. En este estudio, 121 participantes se asignaron de forma aleatoria al grupo 1 (formulación con una dosis baja [25 mg] de zinc y la incorporación de 10 mg de meso-zeaxantina para el estudio 2 de degeneración macular relacionada con la edad; n 60) o grupo 2 formulación con una dosis baja [25mg] de zinc; n 61) para el estudio 2 de degeneración macular relacionada con la edad. La función visual se evaluó usando la agudeza visual corregida, la sensibilidad al contraste (SC), deslumbramiento incapacitante, difusión retiniana, tiempo de recuperación al fotoestrés, desempeño de lectura, y el cuestionario 25 de función visual del National Eye Institute. El pigmento macular se midió al usar Fotometría intermitente heterocromática personalizada.

RESULTADOS. Hubo una mejoría estadísticamente significativa en el criterio de valoración principal (letra con SC a 6 ciclos por grado [6 cpd] a lo largo del tiempo (P 0.013), y esta mejora que se observó fue estadísticamente equiparable entre intervenciones (P 0.881). También se observaron mejorías estadísticamente significativas en varios criterios secundarios de valoración en las mediciones de la función visual (letra con SC a 1.2 y 2.4 cpd; SC mesópica y fotópica en todas las frecuencias espaciales; deslumbramiento incapacitante mesópico a 1.5, 3 y 6 cpd; deslumbramiento incapacitante fotópico a 1.5, 3, 6 y 12 cpd; tiempo de recuperación al fotoestrés; difusión retiniana; velocidad de lectura promedio y máxima a lo largo del tiempo (P< 0.05, para todos), y fueron estadísticamente equiparables entre intervenciones (P>0.05, para todos). Se observaron incrementos estadísticamente significativos en el pigmento macular en todas las excentricidades a lo largo del tiempo (P <0.0005, para todas), y el grado de aumento fue estadísticamente equiparable entre intervenciones (P>0.05).

CONCLUSIONES. El suplemento antioxidante en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad no avanzada dio como resultado incrementos significativos en el pigmento macular y mejorías en la SC y otras mediciones de la función visual. Estudio clínico, <http://www.isrctn.com/ISRCTN13894787>.

Palabras clave: estudio clínico aleatorio, luteína, zeaxantina, meso-zeaxantina, pigmento macular, degeneración macular relacionada con la edad, función visual, agudeza visual, sensibilidad al contraste, pigmento macular, NEI VFQ-25, tiempo de recuperación al fotoestrés, desempeño de lectura, deslumbramiento incapacitante, difusión retiniana.

DMRE es una enfermedad multifactorial que se caracteriza por un espectro de cambios degenerativos en la mácula, dando como resultado finalmente el deterioro de la visión central en muchos casos. Debido al crecimiento y envejecimiento de la población mundial, el número de personas que sufren de DMRE continúa en aumento. Wong et al.¹ se estimó que la prevalencia de cualquier DMRE (a nivel mundial) es 8.7% en aquellos que oscilan entre los 45 y 85 años y se predijo que el número de personas afectadas con DMRE mundialmente será de 288 millones para el 2040. En la República de Irlanda, la prevalencia actual de (cualquier) DMRE entre personas de 50 años o más se estima en 7.2%.² Más allá del sufrimiento personal

de aquellos afectados con DMRE avanzada, lo que incluye pérdida de la visión central y eventos clínicos adversos asociados como incremento en el riesgo de caídas, depresión, soledad, suicidio, etc.³ La creciente prevalencia de DMRE representa una gran carga socioeconómica para la sociedad y para los proveedores de atención médica.⁴ Para satisfacer este reto, se necesitan explorar estrategias preventivas, que retrasen y que mejoren la visión de la DMRE no avanzada, y trabajo previo en ojos con y sin la enfermedad indican que vale la pena buscar la mejora de la nutrición ocular en este esfuerzo.⁵



Meso-zeaxantina (MZ), zeaxantina (Z), y luteína (L) representan los tres carotenoides constituyentes que recuperan el pigmento macular (PM), un pigmento amarillo que se encuentra en la mácula. Sus propiedades anatómicas (localización central y pre receptorial), bioquímicas (antioxidante y antiinflamatorio), y ópticas (filtración de la luz [azul] de longitud de onda corta) hace de estos compuestos el candidato ideal para mejorar la visión y proteger contra la DMRE y su progresión.⁵ El estudio sobre la enfermedad ocular relacionada con la edad (AREDS) que se publicó en el mes de mayo de 2013, examinó el papel de un suplemento con dos PM constituidos por carotenoides maculares (L y Z, en combinación con coantioxidantes) en pacientes con DMRE intermedia.⁶ El criterio de valoración principal (POM; progresión a DMRE avanzada) en AREDS2 falló para revelar el efecto benéfico de la L y Z suplementarias.⁷ Sin embargo, en un análisis secundario, donde la información que se dividió entre aquellos suplementados con L y Z versus aquellos no suplementados con estos carotenoides maculares, demostró un efecto benéfico en términos de progresión a la forma avanzada de la enfermedad, en especial con aquellos con un consumo dietético bajo de estos carotenoides.⁷ Es importante resaltar que el estudio AREDS2 se diseñó e impulsó para investigar el impacto de la suplementación con carotenoides maculares más coantioxidantes sobre la morfología de la DMRE y la agudeza visual, en tanto que el presente estudio (Estudio de suplementación para el enriquecimiento retiniano central 2 [CREST] DMRE - CREST reporte 2) se diseñó e impulsó para investigar el cambio en la función (visual) psicofísica, en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) no avanzada., tras la suplementación con el carotenoide macular más los coantioxidantes.

En términos de la evaluación de la función visual en pacientes con enfermedad retiniana (incluyendo la DMRE), varios estudios examinaron el impacto de la suplementación con carotenoides maculares.⁸ En efecto, estudios recientes reportaron resultados favorables en la función visual (v.g., sensibilidad al contraste [SC] y deslumbramiento incapacitante [GD] en pacientes con DMRE y otras enfermedades retinianas, tras suplementarse con los carotenoides maculares al usar la formulación de MZ:L:Z en una proporción (mg/d) de 10:10:2.^{9,10} Sin embargo, debido a la naturaleza exploratoria de esos estudios, se justificó un estudio doble enmascarado aleatorio controlado (RCT) con la metodología apropiada. Originalmente, el estudio CREST para DMRE planeó un diseño placebo controlado, pero tras la publicación del AREDS2, el Comité de Monitorización de Datos y Seguridad del CREST (DSMC) recomendó que el diseño se modificara para reflejar el nuevo estándar de cuidado y que, en consecuencia, el grupo placebo sería reemplazado con una fórmula de AREDS2 que contuviera una dosis más baja de zinc (25 mg). En el protocolo que se modificó, escogimos una dosis más baja de zinc (25 mg) porque el estudio AREDS2 no encontró un efecto de eficacia hipotensora al reducir el zinc de 80 mg a 25 mg ya sea en la agudeza visual o en la progresión de la DMRE.⁷

En resumen, el CREST para DMRE se diseñó y condujo para investigar el impacto de la suplementación de carotenoides maculares con coantioxidantes sobre la función visual en pacientes con DMRE no avanzada durante un período de 2 años (ISRCTN13894787).¹¹ También investigamos si la incorporación de 10 mg de MZ a la formulación de las dosis estándares de AREDS2 de L y Z y en combinación con coantioxidantes ofrecía ventajas/desventajas en términos de un amplio conjunto de medidas de función visual y respuesta al PM.

MÉTODOS.

Diseño del estudio

Detalles del diseño y la metodología del CREST se reportaron en otra parte y se resumen aquí brevemente.¹¹ La aprobación ética se otorgó por el comité ético de investigación del Waterford Institute of Technology (número de referencia 12/CLS/ 02), Waterford, Irlanda, y el Comité de Ética del Consejo de Investigación Europeo (número de referencia 281096). Como se explicó previamente, tras el reporte AREDS2, el protocolo CREST se modificó de un diseño placebo

controlado a un doble enmascarado, ensayo clínico comparativo con tratamiento, ECA (ISRCTN13894787) en el cual los participantes se asignaron de forma aleatoria a dos grupos paralelos, cada uno recibiendo suplementos activos como se describe a continuación: grupo 1, 10 mg/d MZ, 10 mg/d L, y 2 mg/d Z más 500 mg/d de vitamina C, 400 unidades internacionales (UI)/d de vitamina E, 25 mg/d zinc, y 2 mg/d cobre ((Macushield Gold [Alliance Pharma PLC & Alliance Pharmaceuticals Ltd, Chippenham Wiltshire, Inglaterra, RU]; Macuhealth Plus [MacuHealth Limited Partnership, Birmingham, MI, EUA]); y grupo 2, 10 mg/d L, 2 mg/d Z más 500 mg/d de vitamina C, 400 UI/d de vitamina E, 25 mg/d zinc, y 2 mg/d cobre (fórmula AREDS2 con una dosis más baja de zinc [25 mg] preparada específicamente para el CREST para DMRE y sin disponibilidad a nivel comercial). El grupo 2 de intervención, por consiguiente, representa el estándar de cuidado (fórmula AREDS2 con una dosis más baja de zinc [25 mg]), en tanto que el grupo 1 también representa el mismo estándar de cuidado, pero con la incorporación de 10 mg de MZ. Todos los cambios del protocolo se aprobaron por el DSMC y el Comité de Ética de Investigación del Waterford Institute of Technology, Waterford, Ireland, y el Comité de Ética del Consejo de Investigación Europeo (Saint-Josse-ten-Noode, Bruselas, Bélgica). Así mismo, los cambios del protocolo se publicaron en el portal de registro del Estándar Internacional de ECA (www.isrctn.com/ISRCTN13894787) y en la metodología publicada¹¹ para este proyecto. Se instruyó a los participantes de cada grupo para tomar el estudio de intervención diariamente con un alimento por 2 años. El estudio se llevó a cabo en el Grupo de investigación del pigmento macular, Centro de Investigación Nutricional Irlanda (Waterford, Irlanda) de noviembre de 2013 (primera visita del primer participante) a mayo 2016 (última visita del último participante).

Aleatorización e Intervención

Los participantes se asignaron de forma aleatoria a los grupos de intervención usando aleatorización en bloque (tamaño del bloque: 4 y proporción de la aleatorización 1:1). La secuencia de aleatorización se generó por el estadístico del estudio (J.S.), y un farmacéutico (C.K.) que realizaron la asignación aleatoria a los grupos de intervención con base en esta secuencia de aleatorización en la Clínica Whitfield, Waterford, Irlanda. El investigador del estudio (K.O.A) recibió, del farmacéutico, una caja de suplementos para cada participante, y lo etiquetó solamente con el número de identificación del participante. Solamente al finalizar el estudio, después de una revisión enmascarada de la base de datos y siguiendo las indicaciones del DSMC del CREST, se reveló la secuencia de aleatorización al investigador del estudio y a otros analistas de datos.

Participantes

Los criterios de inclusión para el estudio fueron los siguientes: degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) no avanzada. (1 a 8 sobre la escala de severidad de 11 pasos de AREDS¹² en al menos un ojo [el ojo del estudio], confirmado por el Moorfields Eye Hospital Reading Centre, Londres, RU, un centro de clasificación retiniano acreditado); agudeza visual corregida (AVC) de 6/12 (20/40) o mejor en el ojo del estudio; no más de cinco dioptrías de refracción de equivalente esférico en el ojo de estudio; sin consumo previo de suplementos que contengan carotenoides maculares (L y/o Z y/o MZ); sin otra patología retiniana que la DMRE; y sin diabetes mellitus (por autoinforme). El ojo de estudio podría ser el ojo derecho o izquierdo. Si ambos ojos presentaron degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) no avanzada, se escogía el ojo con la mejor AVC como el ojo de estudio. Sin embargo, si cada ojo tenía la misma AVC y degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) no avanzada., se seleccionaba el ojo derecho. Cada participante proveyó consentimiento informado por escrito de su disposición para participar en el estudio, y los procedimientos del análisis. adheridas a los postulados de la Declaración de Helsinki. La evaluación clínica se condujo al inicio y a intervalos semestrales durante un período de

2 años por el investigador del estudio (K.O.A) quien estuvo capacitado en todos los aspectos del protocolo CREST. Se clasificaron fotografías retinianas de modo enmascarado en el Moorfields Eye Hospital Reading Centre, adheridos a la escala de severidad de 11 fases del AREDS.

Valoraciones

El POM cambió en la SC a los 6 ciclos por grado (cpd) tras 24 meses de suplementación (SC por letra a 6 cpd). Se utilizó la cartilla de prueba 2000PRO (Thomson Software Solutions, Hatfield, RU) para evaluar el POM. Se escogió como nuestro criterio de valoración principal la SC por letra (en lugar de la gradilla de SC) a 6 cpd porque esta medición es cercana a la cima de la función de la sensibilidad al contraste, y cualquier mejoría en la SC se evalúa mejor en esta frecuencia espacial. Además, la información piloto estuvo disponible solamente sobre la SC por letra (no en gradilla de SC) y esto fundamentó nuestra selección en el presente estudio. Las mediciones de los criterios secundarios de valoración incluyeron cambios en la SC a las otras frecuencias espaciales, AVC, GD, tiempo de recuperación al fotoestrés (TC), PM, difusión retiniana, agudeza de lectura, velocidad de lectura, función visual subjetiva (Cuestionario de función visual 25 del National Eye Institute [NEI VFQ-25]), y morfología de la DMRE. Para medir la AVC y la SC por letra, se usó un monitor Hewlett-Packard LV916AA2211 (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA, EUA; resolución 1920 31080, luminancia 250 cd/m², proporción de contraste dinámico 3,000,000:1). Previo a su uso para la prueba de visión, el dispositivo se calibró de acuerdo con el manual de instrucciones de Thomson Software Solutions. Además, todas las pruebas de visión se condujeron en la misma habitación durante el transcurso del estudio.

Cumplimiento e información de eventos adversos.

El cumplimiento se evaluó al contactar a los participantes vía telefónica, por medio de conteo de cápsula, y por análisis de carotenoides en la sangre al final del estudio. Se hicieron llamadas de forma regular a los participantes para cerciorarse si habían experimentado cualquier signo/síntoma inusual durante el transcurso del estudio. Se documentaron los eventos adversos potenciales o percibidos y se reportaron al DSMC.

Análisis estadístico

Un reporte previo describió el tamaño de la muestra y el poder de cálculo para este estudio.¹¹ Con base en un efecto de tamaño de 0.15 unidades logCS (una línea sobre la cartilla de letras para SC) para el POM, y una prueba bilateral al nivel de 5% de significación, se estimó que se necesitaban 56 participantes por grupo de intervención para lograr el poder del 80% para la comparación de los dos grupos de intervención. Un ojo (el ojo del estudio) de cada participante conformó la unidad de análisis. El análisis estadístico se realizó al usar el programa IBM SPSS Statistics para Windows, versión 22.0 (Armonk, NY, EUA). Todos los análisis se condujeron por protocolo. Sin embargo, también se realizó el análisis de intención de tratar (ITT), y aquí se reportaron las discrepancias entre el análisis ITT y por protocolo. No se condujeron análisis intermedios durante el transcurso del estudio.

Las diferencias al inicio entre los grupos de intervención se evaluaron usando muestras independientes de pruebas t para las variables de intervalo y el análisis de la tabla de contingencia usando las pruebas de chi-cuadrado para las variables categóricas.

Muchos de los criterios de valoración en este estudio fueron cambios (a lo largo del tiempo) en variables de intervalo (v.g., SC, PM). Para comparar los efectos de los dos grupos de intervención (sobre cada intervalo del criterio de valoración, a lo largo del tiempo), usamos evaluaciones múltiples análisis de varianza, con el tiempo como un factor intraparticipantes y grupo de intervención como un factor entre participantes. En el análisis ITT, la última observación que se registró se usaba cuando la información del participante se perdía.

Las pruebas de significación, para todas las comparaciones de los

grupos de intervención en el intervalo de los criterios de valoración, fueron bilaterales, y se usó el 5% de nivel de significación. No corregimos pruebas múltiples, ya que estábamos ansiosos por evitar errores tipo II.

RESULTADOS.

La lámina 1 muestra el diagrama CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials),¹³ que resume el diseño del estudio CREST, la inclusión de los participantes, la aleatorización, el seguimiento, y el número de participantes que se incluyeron en el análisis del estudio. En este estudio, al inicio se incluyeron 121 participantes con 98 participantes que completaron la evaluación final a los 24 meses. Las características al inicio (ver Tabla 1) fueron estadísticamente equiparables entre las intervenciones, excepto por la SC por letra (1.2 y 2.4 cpd) y la SC fotópica a 3 cpd. Las pérdidas durante el seguimiento después de 2 años de suplementación con antioxidantes fueron estadísticamente equiparables entre intervenciones ($P=0.680$, chi-cuadrado Pearson).

Criterio de valoración principal

El análisis de cambios de las evaluaciones múltiples en la SC por letra a 6 cpd (POM) se presenta en la Tabla 2 (según el protocolo). Hubo una mejoría estadísticamente significativa en el POM durante el período del estudio ($P0.013$ para el tiempo-efecto), pero no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de intervención ($P0.881$ para el tiempo X efecto de interacción de grupo). De este modo, no hay evidencia de que los dos grupos de intervención sean distintos con relación a la mejora en esta medición. la lámina 2 ilustra gráficamente estos hallazgos.

Criterio secundario de valoración

Otras valoraciones de la función visual desde el inicio hasta los 24 meses. Los resultados de los análisis de las evaluaciones múltiples, para otras variables de la función visual, se muestran también en la Tabla 2. Hubo una mejoría estadísticamente significativa ($P<0.05$, para tiempo-efecto) en la mayoría de las mediciones de la función visual (75%; 24 de los 32 criterios de valoración relacionados con la visión) durante el período del estudio, que incluyen la SC, TC, difusión retiniana, y GD, y de nuevo estas mejorías fueron estadísticamente equiparables entre los grupos de intervención ($P>0.05$). Hubo una excepción; GD mesópica a 3 cpd ($P0.040$ para el tiempo X efecto de interacción de grupo), el cual mejoró a un límite significativamente mayor de alcance en el grupo 2. Sin embargo, en el análisis ITT posterior, la disparidad entre intervenciones en términos de GD mesópica a 3 cpd no fue significativa ($P0.132$ para el tiempo X efecto de interacción de grupo). Las láminas 2, 3 y 4 ilustran gráficamente estos hallazgos.

Hallazgos de la sensibilidad al contraste clínicamente significativos

Los números y las proporciones de los pacientes que presentaron cambios clínicamente significativos (una línea o más sobre una cartilla de SC por letra) se presentan en la Tabla 3, donde es evidente (especialmente para la SC a 1.2 y 2.4 cpd, pero también para el POM) que el porcentaje de participantes mostró una mejoría clínicamente significativa en la SC a lo largo del tiempo que excede enormemente el porcentaje que mostró un deterioro clínicamente significativo, y que esta observación es verdad para cada grupo de intervención.

Pigmento Macular del inicio a los 24 meses. Hubo un incremento estadísticamente significativo en el PM para todas las excentricidades durante el transcurso del estudio ($P<0.0005$, para todos los tiempo-

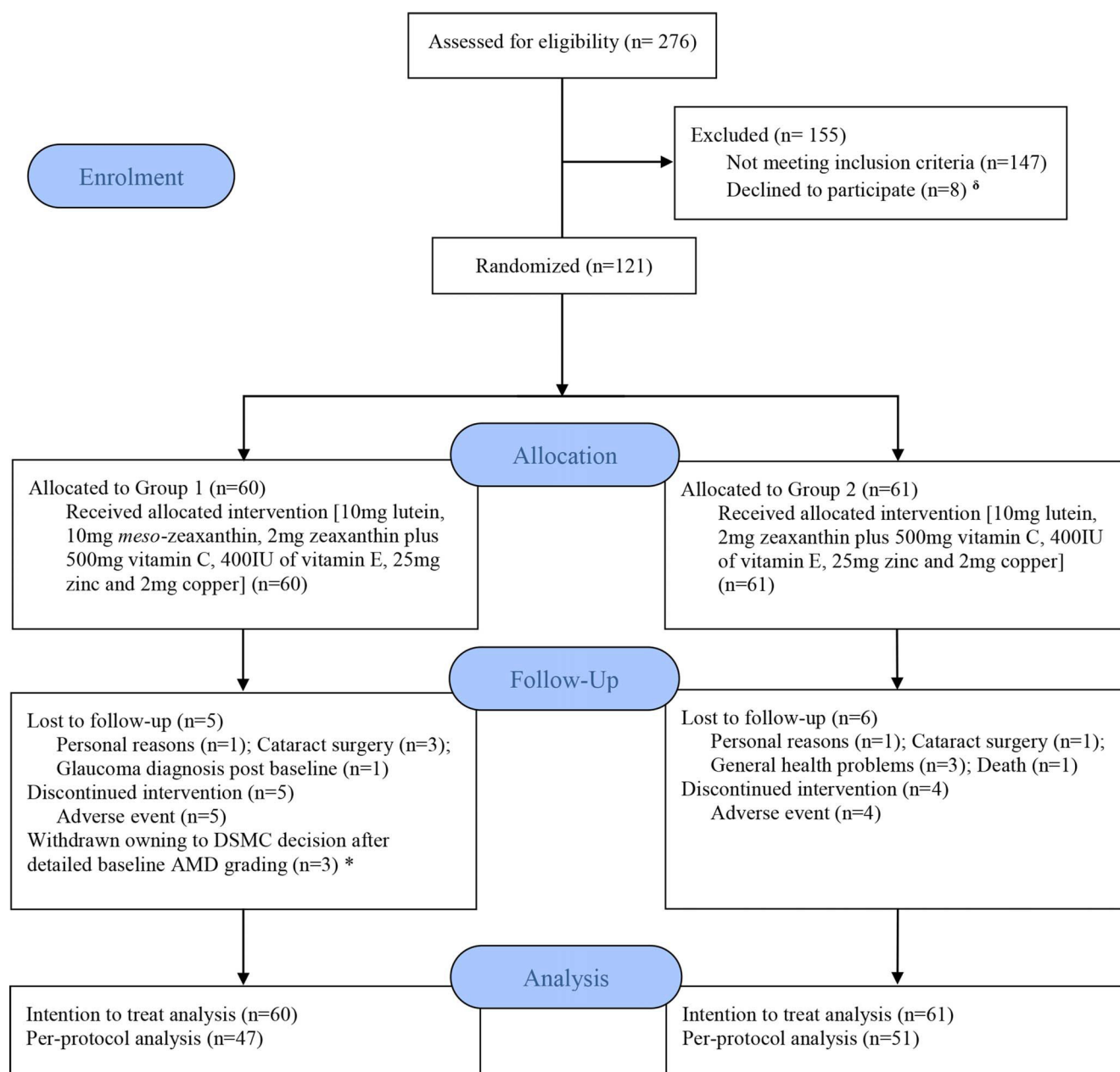


LÁMINA 1. Diagrama de flujo del CONSORT para CREST para DMRE. d, los participantes declinaron colaborar debido a razones personales, dificultades de transportación, o cirugía de catarata; *, los participantes inicialmente se incluyeron con base en la clasificación no asignada de fotografías retinianas que se obtuvieron en la consulta de selección, confirmando la elegibilidad por el Moorfields Eye Hospital Reading Centre. Sin embargo, las clasificaciones asignadas al inicio de las fotografías retinianas que se mostraron a algunos participantes tenían clasificaciones de DMRE > 8 en la escala de severidad de 11 pasos de AREDS y, por consiguiente, estos participantes se excluyeron con base en una decisión de la DSMC.

efecto), pero este incremento fue estadísticamente equiparable entre grupos de intervención ($P > 0.05$ para el tiempo X efecto de interacción de grupo en todas las excentricidades retinianas; Tabla 4). La lámina 5 ilustra gráficamente estos hallazgos.

Suero carotenoides al inicio hasta los 24 meses. Hubo un incremento estadísticamente significativo en las concentraciones de suero de L, Z, y MZ durante el transcurso del estudio ($P < 0.0005$, para todo el tiempo-efecto; Tabla 4). El análisis en las evaluaciones múltiples del cambio en las concentraciones del suero L a lo largo del tiempo no mostraron diferencias significativas entre los grupos de intervención ($P 0.111$ para el tiempo X efecto de interacción de grupo). Los incrementos en las concentraciones de suero Z que se observaron fueron significativamente mayores en el grupo 2 cuando se compararon con el grupo 1 ($P 0.005$ para el tiempo X efecto de interacción de grupo). Se observaron incrementos significativos en las concentraciones de suero MZ en el grupo 1, pero no en el grupo

2 ($P < 0.0005$ para el tiempo X efecto de interacción de grupo. En términos de los incrementos que se observaron en el total (compuesto) de las concentraciones del suero de carotenoides maculares (v.g., L, Z, y MZ conjunto), esta medición se incrementó significativamente a lo largo del tiempo, y no se observaron diferencias significativas entre los grupos de intervención ($P 0.241$ para el tiempo X efecto de interacción de grupo). La lámina 6 ilustra gráficamente estos hallazgos.

Clasificación de DMRE al inicio hasta los 24 meses. La tabla 5 muestra, dentro de cada grupo de intervención, la transición entre estas clasificaciones desde el inicio hasta la última consulta del estudio a los 24 meses. Notablemente, ningún participante del Grupo 1 (la intervención que contenía MZ) y solo un participante del Grupo 2 progresaron a DMRE avanzada durante el período del estudio.

Cumplimiento

TABLA 1. Características al inicio por grupo de intervención en el estudio CREST DMRE (por protocolo)

Variables	Grupo 1, <i>n</i> = 57*	Grupo 2, <i>n</i> = 61†	Sig.
Demografía, estilo de vida y salud.			
Edad, y	65.09 ± 8.59	64.34 ± 9.50	0.657
Índice de masa muscular, kg/m ²	28.27 ± 4.30	27.78 ± 4.57	0.551
Presión arterial, mm Hg			
Sistólica	142.07 ± 20.98	138.00 ± 24.35	0.334
Diastólica	82.65 ± 11.21	79.12 ± 9.81	0.070
Sexo			
Masculino	18 (45.0)	22 (55.0)	0.607
Femenino	39 (50.0)	39 (50.0)	
Educación			
Primaria	7 (43.8)	9 (56.3)	0.766
Secundaria	29 (51.8)	27 (48.2)	
Superior	21 (45.7)	25 (54.3)	
Fumar			
Nunca	29 (50.0)	29 (50.0)	0.933
Pasado	23 (46.9)	26 (53.1)	
Actual	5 (45.5)	6 (54.5)	
Historia familiar DMRE			
Sí	16 (53.3)	14 (46.7)	0.406
No	31 (44.3)	39 (55.7)	
Enfermedad cardiovascular			
Sí	5 (50.0)	5 (50.0)	0.804
No	50 (47.6)	55 (52.4)	
Hipertensión			
Sí	17 (48.6)	18 (51.4)	0.970
No	40 (48.2)	43 (51.8)	
Clasificaciones DMRE			
1-3	13 (43.3)	17 (56.7)	0.528
4-8	44 (50.0)	44 (50.0)	
Puntaje dieta	26.90 ± 12.00	26.26 ± 12.03	0.776
Suero de carotenoides*			
Suero L, l/mol/l	0.35 ± 0.20	0.34 ± 0.22	0.710
Suero Z, l/mol/l	0.07 ± 0.05	0.07 ± 0.05	0.639
Suero MZ, l/mol/l	0.00 ± 0.01	0.01 ± 0.02	0.205
Densitómetro pigmento macular*			
0.258	0.79 ± 0.24	0.72 ± 0.26	0.179
0.58	0.65 ± 0.22	0.60 ± 0.21	0.204
1.08	0.45 ± 0.16	0.45 ± 0.17	0.927
1.758	0.32 ± 0.12	0.31 ± 0.15	0.933
Visión			
Agudeza visual corregida, VAR			
Ojo del estudio	100.04 ± 5.83	100.08 ± 5.62	0.965
Ojo contralateral	94.63 ± 10.95	95.92 ± 12.20	0.549
Sensibilidad al contraste por letra, LogCS			
1.2 cpd	1.77 ± 0.17	1.85 ± 0.16	0.007
2.4 cpd	1.76 ± 0.21	1.83 ± 0.18	0.045
6 cpd, POM	1.49 ± 0.25	1.56 ± 0.21	0.108
9.6 cpd	1.23 ± 0.30	1.32 ± 0.25	0.082
15.15 cpd*	0.86 ± 0.35	0.94 ± 0.29	0.160
Sensibilidad al contraste mesópica, LogCS			
1.5 cpd	1.53 ± 0.22	1.61 ± 0.21	0.065
3 cpd	1.62 ± 0.23	1.68 ± 0.18	0.106
6 cpd	1.21 ± 0.35	1.33 ± 0.35	0.065
12 cpd	0.78 ± 0.27	0.85 ± 0.28	0.132
18 cpd	0.33 ± 0.12	0.32 ± 0.11	0.749

TABLA 1. Continuación

Variables	Grupo 1, n = 57*	Grupo 2, n = 61†	Sig.
Sensibilidad al contraste fotópica, LogCS			
1.5 cpd	1.46 ± 0.19	1.52 ± 0.16	0.061
3 cpd	1.72 ± 0.22	1.80 ± 0.19	0.047
6 cpd	1.58 ± 0.31	1.68 ± 0.31	0.079
12 cpd	1.19 ± 0.38	1.27 ± 0.35	0.279
18 cpd	0.51 ± 0.34	0.62 ± 0.34	0.081
Deslumbramiento incapacitante mesópico, LogCS			
1.5 cpd	0.91 ± 0.32	0.99 ± 0.29	0.193
3 cpd	1.11 ± 0.37	1.19 ± 0.32	0.241
6 cpd	0.93 ± 0.25	0.93 ± 0.23	0.977
12 cpd	0.66 ± 0.15	0.63 ± 0.11	0.355
18 cpd	0.30 ± 0.00	0.31 ± 0.04	0.336
Deslumbramiento incapacitante fotópico, LogCS			
1.5 cpd	1.40 ± 0.21	1.46 ± 0.17	0.082
3 cpd	1.67 ± 0.22	1.73 ± 0.18	0.130
6 cpd	1.51 ± 0.32	1.58 ± 0.31	0.210
12 cpd	1.11 ± 0.36	1.19 ± 0.36	0.206
18 cpd	0.52 ± 0.35	0.56 ± 0.31	0.583
Difusión retiniana	1.30 ± 0.18	1.33 ± 0.25	0.381
Tiempo de recuperación al fotoestrés, s	15.98 ± 8.72	15.97 ± 7.99	0.996
Desempeño de lectura			
Agudeza de lectura, LogRAD	0.12 ± 0.13	0.09 ± 0.12	0.165
Velocidad de lectura promedio, p/min	154.48 ± 26.82	156.45 ± 27.53	0.694
Velocidad máxima de lectura, p/min	199.61 ± 31.58	201.56 ± 34.44	0.749
Cuestionario 25 National Eye Institute			
Puntaje de visión en general	87.80 ± 9.96	90.38 ± 9.22	0.147

La información que se despliega es desviación estándar promedio \pm para los enteros y porcentajes, n(%) para datos categóricos; los porcentajes que se muestran son porcentajes de fila. Sig., significación establecida a $P < 0.05$. Educación, nivel más alto de educación; Fumar, Nunca (<100 cigarrillos en su vida), Pasado (fumó ≤ 100 cigarrillos en su vida y ninguno el año pasado), actual (fumó ≥ 100 cigarrillos en toda su vida y por lo menos uno el año pasado). *, n = 57 en el grupo 1 y/o n = 61 en el grupo 2 ya que ciertas pruebas/mediciones no se obtuvieron. VAR, escala de agudeza visual. VAR 100 50 LogMAR, una puntuación de 100 corresponde con 20/20 (6/6); LogCS, unidades del logaritmo de sensibilidad al contraste. Historia familiar de DMRE significa tener un pariente de primer grado, esto es, padre o hermano, con DMRE en la escala de 11 fases de AREDS. Puntuación de régimen alimentario, consumo dietético estimado de luteína y zeaxantina usando el "cuestionario L/Z" que desarrolló la Profesora Elizabeth Johnson, de la Tufts University. Se midió el pigmento macular usando el densitómetro macular (Macular Metrics Corp.). Se analizó el suero de carotenoides maculares mediante HPLC. Se midió la agudeza visual corregida con la cartilla de pruebas 2000 Xpert (Thomson Software Solutions). Se midió la sensibilidad al contraste por letra usando la cartilla de pruebas 2000 Xpert (Thomson Software Solutions). Se midió la sensibilidad al contraste mesópica y fotópica usando el Analizador de visión funcional. (Stereo Optical Co.). Se midió el deslumbramiento incapacitante mesópico y fotópico usando el Analizador de visión funcional. (Stereo Optical Co.). Se midió la difusión retiniana usando el Oculus C-Quant (Oculus GmbH, Wetzlar, Alemania) y se registró en logaritmos (que se valoraron como fiables cuando la desviación estándar estimada (ESD) era de 0.08 y $Q \leq 1$). El tiempo de recuperación al fotoestrés se midió evaluando la recuperación después de 10 segundos de exposición a un reflector de tungsteno de 300 watts (lámpara ARRI 300 Plus; ARRI Lighting Solutions GmbH, Berlín, Alemania) con un filtro dicróico de vidrio de paso bajo. Se evaluó el desempeño de lectura usando la versión en inglés de una cartilla de lectura de Radner estandarizada a una distancia de 40 cm con corrección de lectura. La agudeza de lectura se registró con el logaritmo de determinación de agudeza (LogRAD). La siguiente fórmula se usó para calcular la puntuación de LogRAD: El total logRAD de sílabas leídas de forma incorrecta fueron $X0.005$. La velocidad de lectura (el tiempo que se emplea en leer el número de palabras en una oración) se midió en palabras por minuto (p/min) con un cronómetro para cada oración estandarizada (14 palabras \times 60 segundos divididos por el tiempo de lectura en segundos). Las puntuaciones de visión en general del cuestionario de 25 preguntas de función visual del National Eye Institute oscilaron de cero (peor) a 100 (mejor).

* Grupo 1, 10 mg/d MZ, 10 mg/d L, y 2 mg/d Z más 500 mg/d vitamina C, 400 UI/d de vitamina E, 25 mg/d zinc, y 2 mg/d cobre.

† Grupo 2, 10 mg/d L, 2 mg/d Z, más 500 mg/d vitamina C, 400 UI/d de vitamina E, 25 mg/d zinc, y 2 mg/d cobre.

El cumplimiento del estudio de intervención (medida por el conteo de cápsulas) no fue significativamente diferente entre los grupos de intervención durante el transcurso del estudio (P0.342 para el tiempo \times efecto de interacción de grupo). Así mismo, la evaluación del suero carotenóide indicó buen cumplimiento al estudio de intervención (ver Lám. 6).

Eventos Adversos

La distribución de eventos adversos potenciales o percibidos que se reportaron durante el transcurso del estudio se muestran en la tabla 6. Algunos participantes reportaron más de un evento adverso. La proporción de participantes que experimentaron cualquier evento adverso fue estadísticamente similar entre intervenciones: 15 (26%) de 57 del grupo 1 y 10 (16%) de 61 del grupo 2 (P 0.187, prueba chi-

cuadrado de Pearson). No se reportaron eventos adversos serios en relación con el estudio de intervención en ninguno de los grupos durante el transcurso del estudio.

DISCUSIÓN

Este ECA se diseñó para comparar el impacto de dos formulaciones de carotenoides maculares diferentes, en combinación con coantioxidantes, sobre la función visual en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) no avanzada. El estatus de la DMRE de los participantes se clasificó usando la escala de severidad de 11 fases de AREDS12 e incluyó solo ojos

TABLA 2. Análisis de evaluaciones múltiples de las valoraciones de la función visual al inicio hasta los 24 meses en el estudio el CREST para DMRE por los grupos de intervención

Variable	N	Grupo 1*					Grupo 2†				Tiempo		Tiempo X Grupo
		Al inicio		24 Meses			Al inicio		24 Meses		Efecto	Interacción	
		Media	DS	Media	DS	N	Media	DS	Media	DS	Sig.	Sig.	
Visión													
Agudeza visual corregida, VAR	46	101.22	5.16	100.91	5.80	51	100.78	5.08	101.31	5.20	0.746	0.233	
Sensibilidad al contraste por letra, LogCS													
1.2 cpd	46	1.79	0.17	1.89	0.20	51	1.86	0.14	1.91	0.16	<0.0005	0.058	
2.4 cpd	46	1.78	0.22	1.86	0.22	51	1.85	0.16	1.91	0.18	<0.0005	0.582	
6 cpd, POM	46	1.53	0.24	1.57	0.29	51	1.58	0.18	1.61	0.23	0.013	0.881	
9.6 cpd	46	1.29	0.28	1.31	0.30	51	1.36	0.21	1.38	0.26	0.154	0.925	
15.15 cpd	46	0.92	0.33	0.95	0.34	51	0.96	0.27	1.01	0.33	0.082	0.747	
Sensibilidad al contraste mesópica, LogCS													
1.5 cpd	46	1.55	0.22	1.62	0.24	51	1.63	0.21	1.70	0.23	0.007	0.982	
3 cpd	46	1.63	0.24	1.76	0.27	51	1.69	0.18	1.84	0.27	<0.0005	0.523	
6 cpd	46	1.25	0.35	1.48	0.45	51	1.34	0.34	1.49	0.42	<0.0005	0.228	
12 cpd	46	0.81	0.29	0.94	0.36	51	0.87	0.28	0.96	0.35	0.002	0.605	
18 cpd	46	0.33	0.13	0.39	0.23	51	0.31	0.08	0.41	0.25	<0.0005	0.369	
Sensibilidad al contraste fotópica, LogCS													
1.5 cpd	46	1.47	0.19	1.60	0.23	51	1.53	0.16	1.64	0.21	<0.0005	0.862	
3 cpd	46	1.75	0.23	1.84	0.23	51	1.82	0.18	1.91	0.21	<0.0005	0.986	
6 cpd	46	1.63	0.28	1.74	0.39	51	1.70	0.29	1.81	0.34	<0.0005	0.934	
12 cpd	46	1.25	0.37	1.34	0.43	51	1.30	0.33	1.34	0.37	0.015	0.468	
18 cpd	46	0.56	0.36	0.71	0.44	51	0.65	0.34	0.69	0.36	0.008	0.174	
Deslumbramiento incapacitante mesópico, LogCS													
1.5 cpd	46	0.98	0.32	1.08	0.44	51	1.01	0.29	1.20	0.45	<0.0005	0.172	
3 cpd	46	1.19	0.36	1.22	0.43	51	1.22	0.30	1.38	0.41	0.001	0.040	
6 cpd	46	0.97	0.27	1.05	0.35	51	0.94	0.23	1.09	0.35	<0.0005	0.222	
12 cpd	46	0.67	0.16	0.68	0.22	51	0.64	0.12	0.69	0.18	0.133	0.412	
18 cpd	46	0.30	0.00	0.32	0.10	51	0.31	0.04	0.31	0.08	0.197	0.486	
Deslumbramiento incapacitante fotópico, LogCS													
1.5 cpd	46	1.43	0.21	1.55	0.26	51	1.47	0.18	1.55	0.24	<0.0005	0.364	
3 cpd	46	1.70	0.22	1.82	0.25	51	1.74	0.18	1.83	0.24	<0.0005	0.542	
6 cpd	46	1.56	0.31	1.65	0.40	51	1.61	0.29	1.70	0.34	0.001	0.987	
12 cpd	46	1.18	0.34	1.26	0.41	51	1.23	0.33	1.31	0.38	0.011	0.913	
18 cpd	46	0.58	0.37	0.60	0.39	51	0.57	0.31	0.62	0.33	0.179	0.646	
Difusión retiniana, Logs	41	1.29	0.18	1.25	0.19	43	1.33	0.20	1.26	0.16	0.004	0.359	
Tiempo de recuperación al fotoestrés, s	46	16.93	9.19	12.47	6.79	51	16.00	8.51	10.96	6.05	<0.0005	0.757	
Desempeño de lectura													
Agudeza de lectura, LogRAD	46	0.09	0.12	0.09	0.08	51	0.07	0.10	0.06	0.10	0.637	0.759	
Velocidad de lectura promedio, p/min	46	154.61	27.11	189.89	26.53	51	158.75	27.00	192.82	28.54	<0.0005	0.765	
Velocidad máxima de lectura, p/min	46	200.44	32.25	244.00	35.02	51	204.74	33.40	245.38	37.90	<0.0005	0.606	
Cuestionario 25 National Eye Institute													
Puntaje de visión en general	46	89.24	7.95	89.27	9.61	50	90.83	9.66	91.93	7.01	0.408	0.434	

N, participantes con información en todas las consultas del estudio: Sig., la significación se estableció a $P < 0.05$. Valores de P que se obtuvieron del análisis de evaluaciones múltiples de varianza. Se midió la agudeza visual corregida con la cartilla de pruebas 2000 Xpert (Thomson Software Solutions). Se midió la sensibilidad al contraste por letra usando la cartilla de pruebas 2000 Xpert (Thomson Software Solutions). Se midió la sensibilidad al contraste mesópica y fotópica usando el Analizador de visión funcional. (Stereo Optical Co.). Se midió el deslumbramiento incapacitante mesópico y fotópico usando el Analizador de visión funcional. (Stereo Optical Co.). Se midió la difusión retiniana usando el Oculus C-Quant (Oculus GmbH, Wetzlar, Alemania) y se registró en logaritmos (que se valoraron como fiables cuando la desviación estándar estimada (ESD) era de 0.08 y $Q \leq 1$). El tiempo de recuperación al fotoestrés se midió evaluando la recuperación después de 10 segundos de exposición a un reflector de tungsteno de 300 watts (lámpara ARRI 300 Plus) con un filtro dicróico de vidrio de paso bajo. Se evaluó el desempeño de lectura usando la versión en inglés de una cartilla de lectura de Radner estandarizada a una distancia de 40 cm con corrección de lectura. La agudeza de lectura se registró con el logaritmo de determinación de agudeza (LogRAD). La siguiente fórmula se usó para calcular la puntuación de LogRAD: El total logRAD de sílabas leídas de forma incorrecta fueron $X0.005$. La velocidad de lectura (el tiempo que se emplea en leer el número de palabras en una oración) se midió en palabras por minuto (p/min) con un cronómetro para cada oración estandarizada (14 palabras $X60$ segundos divididos por el tiempo de lectura en segundos). Las puntuaciones de visión en general del cuestionario de 25 preguntas de función visual del National Eye Institute oscilaron de cero (peor) a 100 (mejor).

* Grupo 1, 10 mg/d MZ, 10 mg/d L, y 2 mg/d Z más 500 mg/d vitamina C, 400 UI/d de vitamina E, 25 mg/d zinc, y 2 mg/d cobre.

† Grupo 2, 10 mg/d L, 2 mg/d Z, más 500 mg/d vitamina C, 400 UI/d de vitamina E, 25 mg/d zinc, y 2 mg/d cobre.

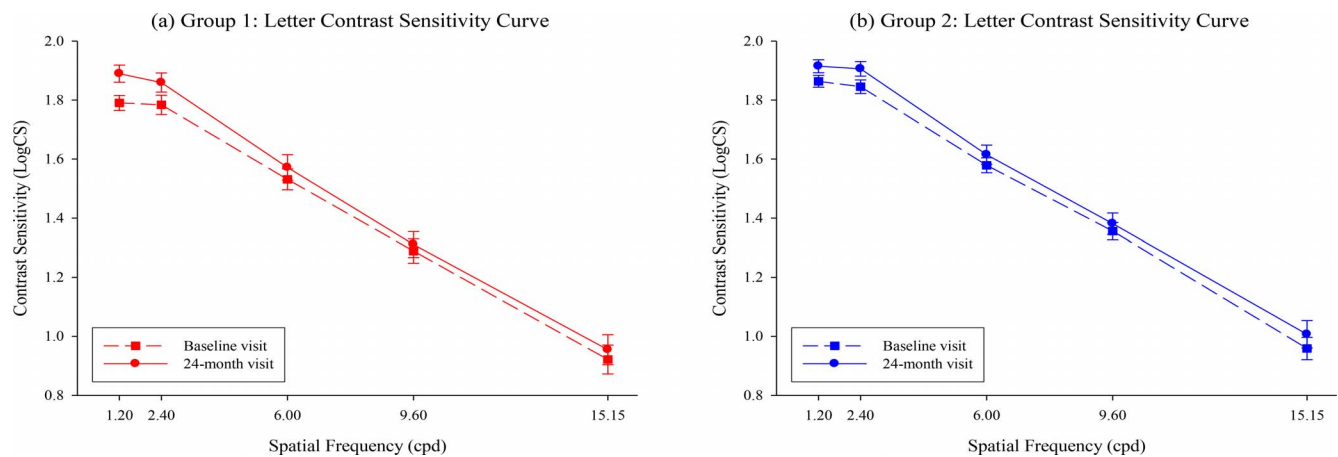


LÁMINA 2. Función de sensibilidad al contraste por letra usando la cartilla de pruebas 2000 PRO (Thomson Software Solutions) en el estudio CREST para DMRE. Grupo 1, 10 mg/d MZ, 10 mg/d L, y 2 mg/d Z más 500 mg/d vitamina C, 400 UI/d de vitamina E, 25 mg/d zinc, y 2 mg/d cobre; Grupo 2, 10 mg/d L, 2 mg/d Z más 500 mg/d vitamina C, 400 UI/d de vitamina E, 25 mg/d zinc, y 2 mg/d cobre. Barras de error representan el error estándar de la media.

con clasificación del 1 al 8 al inicio (referido como degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) no avanzada. para el propósito del presente estudio). No incluimos los ojos con atrofia geográfica no central (DMRE grado 9 sobre la escala de severidad de 11 fases AREDS). Dado el razonamiento plausible de que biológicamente beneficia, en términos de visión y de aumento del PM, es más probable abarcar participantes con la enfermedad temprana (antes de

que ocurra un daño irreversible, tal como el de atrofia geográfica no central [clase 9 escala de severidad de 11 pasos AREDS]), a propósito, reclutamos ojos en una etapa temprana de la enfermedad. Reportamos mejorías en un rango de mediciones de la función visual (v.g., SC, GD, TC, velocidad de lectura) tras la suplementación con los carotenoides maculares en combinación

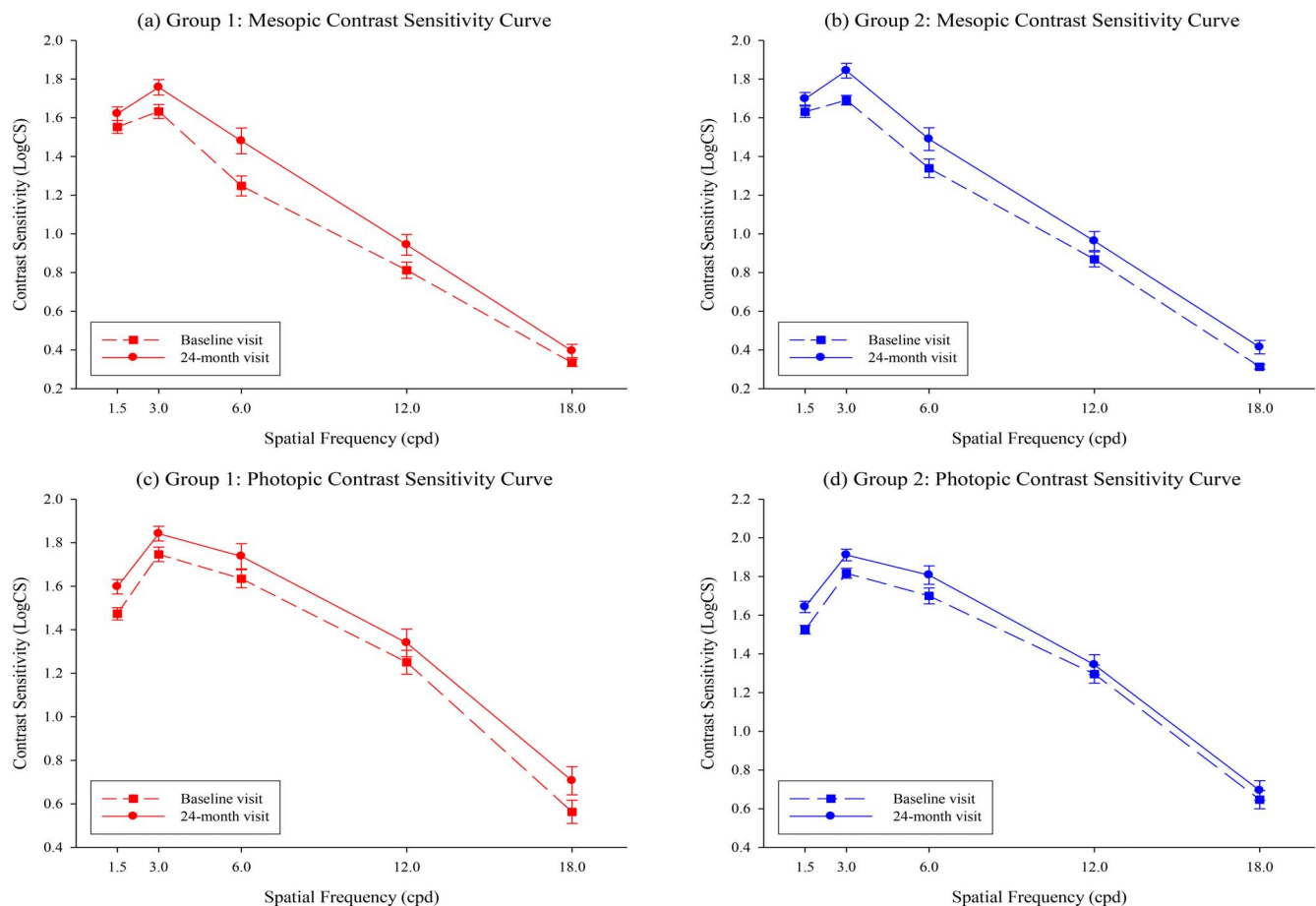


LÁMINA 3. Sensibilidad al contraste mesópica y fotópica usando el Analizador de visión funcional (Stereo Optical Co., Chicago, IL, EUA) en el estudio CREST para DMRE. Grupo 1, 10 mg/d MZ, 10 mg/d L, y 2 mg/d Z más 500 mg/d vitamina C, 400 UI/d de vitamina E, 25 mg/d zinc, y 2 mg/d cobre; Grupo 2, 10 mg/d L, 2 mg/d Z más 500 mg/d vitamina C, 400 UI/d de vitamina E, 25 mg/d zinc, y 2 mg/d cobre. Barras de error representan el error estándar de la media.

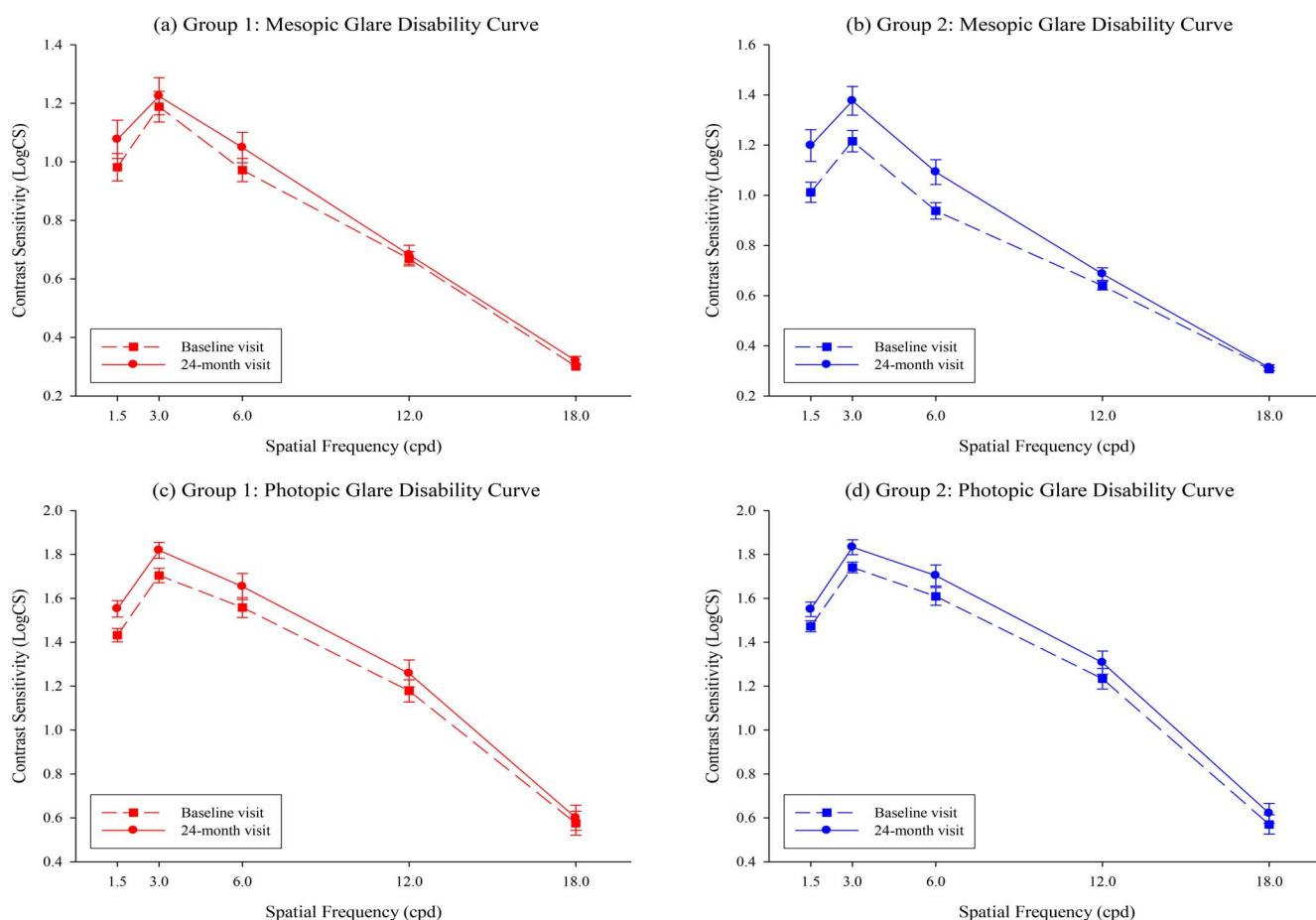


LÁMINA 4. Deslumbramiento incapacitante mesópico y fotópico usando el Analizador de visión funcional. (Stereo Optical Co.) en el estudio CREST para DMRE. Grupo 1, 10 mg/d MZ, 10 mg/d L, y 2 mg/d Z más 500 mg/d vitamina C, 400 UI/d de vitamina E, 25 mg/d zinc, y 2 mg/d cobre; Grupo 2, 10 mg/d L, 2 mg/d Z más 500 mg/d vitamina C, 400 UI/d de vitamina E, 25 mg/d zinc, y 2 mg/d cobre. Barras de error representan el error estándar de la media.

con coantioxidantes, y nuestros resultados son consistentes con los estudios previos.^{9,14,15}

Una posible explicación para el papel que juega el PM al optimizar la SC reside sobre la hipótesis de visibilidad del PM, el cual establece que este pigmento preceptorial mejora la visualización de los detalles del objetivo mediante la absorción de la neblina azul.¹⁶

La neblina azul es una experiencia subjetiva y su causa es la dispersión de la luz de longitud de onda corta dominante en el aire (luz azul), la cual da como resultado una luminancia velada cuando observamos los objetos a una distancia.¹⁶ El PM acentúa la luminancia de un objeto en relación con su fondo al atenuar el impacto de esta dispersión (velada) de la longitud de onda corta visible de luz azul sobre la

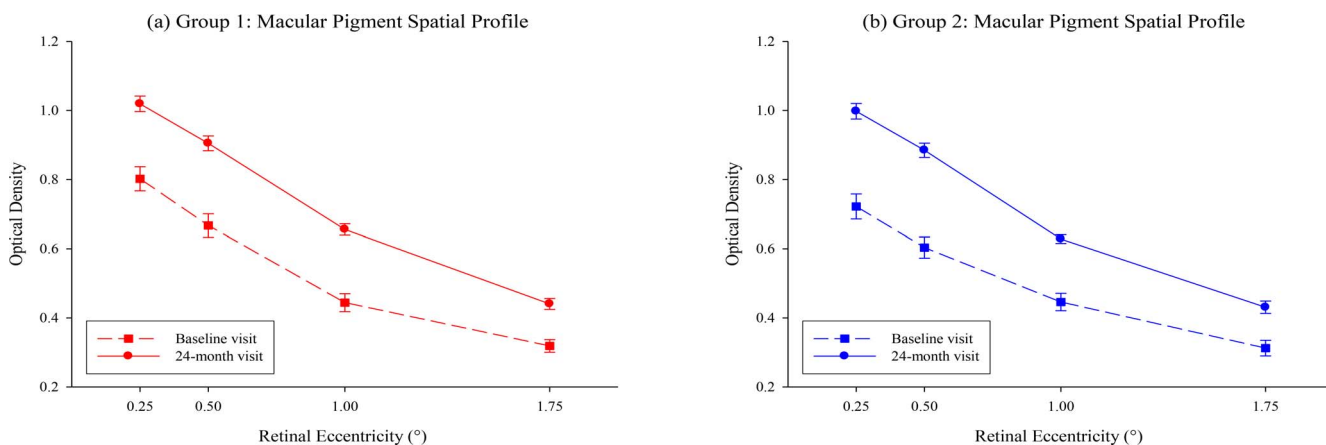


LÁMINA 5. Respuesta del pigmento macular en el estudio del CREST para DMRE. Grupo 1, 10 mg/d MZ, 10 mg/d L, y 2 mg/d Z más 500 mg/d vitamina C, 400 UI/d de vitamina E, 25 mg/d zinc, y 2 mg/d cobre; Grupo 2, 10 mg/d L, 2 mg/d Z más 500 mg/d vitamina C, 400 UI/d de vitamina E, 25 mg/d zinc, y 2 mg/d cobre. Se midió el pigmento macular usando el densitómetro macular (Macular Metrics Corp., Providence, RI, EUA). Barras de error representan el error estándar de la media.

TABLA 3. Cambio en la sensibilidad al contraste de ± 1 línea de SC

Variable	% Presentación Clínica Mejoría		% Presentación Clínica Deterioro	
	Grupo 1*	Grupo 2†	Grupo 1*	Grupo 2†
SC por letra 1.2 cpd	34.8	19.6	2.2	3.9
SC por letra 2.4 cpd	26.1	21.6	4.3	3.9
SC por letra 6 cpd	26.1	21.6	13	11.8

La significación clínica, la cual para los propósitos actuales definimos como una línea o más sobre la cartilla de SC por letra. Se midió la sensibilidad al contraste por letra usando la cartilla de pruebas 2000 PRO (Thomson Software Solutions).

* Grupo 1, 10 mg/d MZ, 10 mg/d L, y 2 mg/d Z más 500 mg/d vitamina C, 400 UI/d de vitamina E, 25 mg/d zinc, y 2 mg/d cobre.

† Grupo 2, 10 mg/d L, 2 mg/d Z, más 500 mg/d vitamina C, 400 UI/d de vitamina E, 25 mg/d zinc, y 2 mg/d cobre.

solo diferencias evidentes de luminancia que se requieren para la perceptibilidad y, por consecuencia, amplían el rango visual.¹⁷ En efecto, la hipótesis de visibilidad se probó de forma empírica y se apoya de dos estudios que demostraron el efecto benéfico del PM a este respecto bajo condiciones simuladas de neblina azul.^{18,19} Más allá de este efecto óptico, los carotenoides maculares podrían influenciar de forma favorable los mecanismos inhibitorios laterales²⁰ y podrían de ese modo contribuir a las mejorías que se observaron en la SC tras la suplementación.

Cabe resaltar que creemos que las mejorías que se observaron en la SC en este estudio son clínicamente significativas. Recientemente, Maynard et al.²¹ demostraron que, cuando se comparan ojos saludables de la misma edad, los pacientes con DMRE no avanzada presentaron una SC significativamente peor (reflejando un deterioro de 0.007 log SC/año), consistente con los hallazgos de una revisión importante de Neelam et al.²² En términos de desempeño visual, la agudeza visual es una medición de la habilidad para identificar objetos de forma correcta (de diferentes tamaños) a un contraste al 100%, en tanto que la SC es una medición de la habilidad para detectar/identificar objetos (de diferentes tamaños [frecuencias espaciales]) a diferentes contrastes (v.g., borroso). Además, la SC (no así la AVC) puede predecir de forma efectiva lo bien que los pacientes ven los objetos típicos del día a día, el cual tiene implicaciones importantes para la calidad de vida.²³ Por consiguiente, una buena agudeza visual en la presencia de una SC pobre (v.g., catarata no avanzada) da como resultado reportes de

TABLA 5. Cambio en la morfología de la DMRE en el estudio del CREST para DMRE mediante grupo de intervención

Visita de estudio	Intervención	Baja Riesgo	Alta Riesgo	Avanzada DMRE	Total
Al inicio	Grupo 1,	13	44	0	57
	Grupo 2†	17	44	0	61
24 meses	Grupo 1,	11	35	0	46
	Grupo 2†	11	38	1	50

Bajo riesgo, Clasificación DMRE 1 a 3 sobre la escala de 11 pasos de AREDS; alto riesgo, Clasificación de la DMRE de 4 a 8 en la escala de 11 fases de AREDS; DMRE avanzada, clasificación de la DMRE de 9 a 11 en la escala de 11 fases de AREDS.

* Grupo 1, 10 mg/d MZ, 10 mg/d L, y 2 mg/d Z más 500 mg/d vitamina C, 400 UI/d de vitamina E, 25 mg/d zinc, y 2 mg/d cobre.

† Grupo 2, 10 mg/d L, 2 mg/d Z, más 500 mg/d vitamina C, 400 UI/d de vitamina E, 25 mg/d zinc, y 2 mg/d cobre.

afecciones visuales, ²⁴ particularmente para las tareas y los objetos del mundo real,²³ pero permanece la siguiente pregunta: ¿qué grado de cambio en la SC tendrá impacto clínicamente significativo para el paciente?

Para la AV, el cambio de una línea (0.1 log MAR) se considera clínicamente significativa.²⁵ Para la SC, la información disponible indica que un cambio de 0.1 log en el porcentaje límite del contraste que se requiere para la detección de un objeto/patrón es igualmente (si no más) devastador para el desempeño visual que el deterioro de una línea de AVC.^{23,26} En resumen, el límite de contraste es el que se requiere para ver el objeto de forma confiable; al límite recíproco se le llama sensibilidad, que se expresa como un porcentaje (v.g., ver contraste de Michelson).²⁷ Por ejemplo, para frecuencias espaciales que están cerca de la cima de la función de la sensibilidad al contraste (v.g., 4-6 ciclos/grado), los pacientes más jóvenes y de mediana edad tienen límites de contraste de, en promedio, alrededor de 2.5%. Un deterioro de 0.1 unidad log de este valor brinda un límite de contraste de 3.2%, que se clasifica como deficiencia visual.²⁸ Además, los límites de contraste > 5% se asocian con el incremento de accidentes de manejo.²⁸ En consecuencia, un decremento/incremento en la SC de unidad log es considerada clínicamente significativa, en este estudio, 19.6% a 34.8% de los participantes presentaron por lo menos esta magnitud de mejoría en las tres frecuencias espaciales, en tanto que este la magnitud del deterioro se demostró en solo 2.2% del 13% de los participantes en las mismas tres frecuencias espaciales.

TABLA 4. Análisis de evaluaciones múltiples de las valoraciones del pigmento macular y el suero carotenoides al inicio hasta los 24 meses en el estudio CREST para DMRE por el grupo de intervención

		Grupo 1*				Grupo 2†				Tiempo	TiempoXGrupo	
		Al inicio		24 Mecas		Al inicio		24 Mecas		Efecto	Interacción	
Variables	N	Media	DS	Media	DS	N	Media	DS	Media	DS	Sig.	Sig.
El pigmento macular.												
0.25°	45	0.80	0.23	1.02	0.15	50	0.72	0.25	1.00	0.16	<0.0005	0.247
0.5°	45	0.67	0.23	0.90	0.14	50	0.60	0.22	0.88	0.15	<0.0005	0.334
1.0°	45	0.44	0.17	0.66	0.11	50	0.45	0.18	0.63	0.09	<0.0005	0.444
1.75°	45	0.32	0.12	0.44	0.10	50	0.31	0.16	0.43	0.13	<0.0005	0.924
Suero de carotenoides												
Suero L, µmol/l	41	0.34	0.16	1.40	0.83	47	0.33	0.21	1.72	1.06	<0.0005	0.111
Suero Z, µmol/l	40	0.07	0.04	0.14	0.07	46	0.07	0.05	0.19	0.11	<0.0005	0.005
Suero MZ, µmol/l	40	0.00	0.01	0.10	0.08	46	0.00	0.01	0.00	0.01	<0.0005	<0.0005
Suero TC, µmol/l	40	0.41	0.20	1.65	0.96	46	0.40	0.26	1.91	1.18	<0.0005	0.241

Se midió el pigmento macular usando el densitómetro macular (Macular Metrics Corp.). Se analizó el suero de carotenoides maculares mediante HPLC. El total de carotenoides representa el total (compuesto) de las concentraciones del suero carotenoides macular (v.g., L, Z, y MZ combinados). N, participantes con información en todas las consultas del estudio. Sig., significación establecida a $P < 0.05$.

* Grupo 1, 10 mg/d MZ, 10 mg/d L, y 2 mg/d Z más 500 mg/d vitamina C, 400 UI/d de vitamina E, 25 mg/d zinc, y 2 mg/d cobre.

† Grupo 2, 10 mg/d L, 2 mg/d Z, más 500 mg/d vitamina C, 400 UI/d de vitamina E, 25 mg/d zinc, y 2 mg/d cobre.

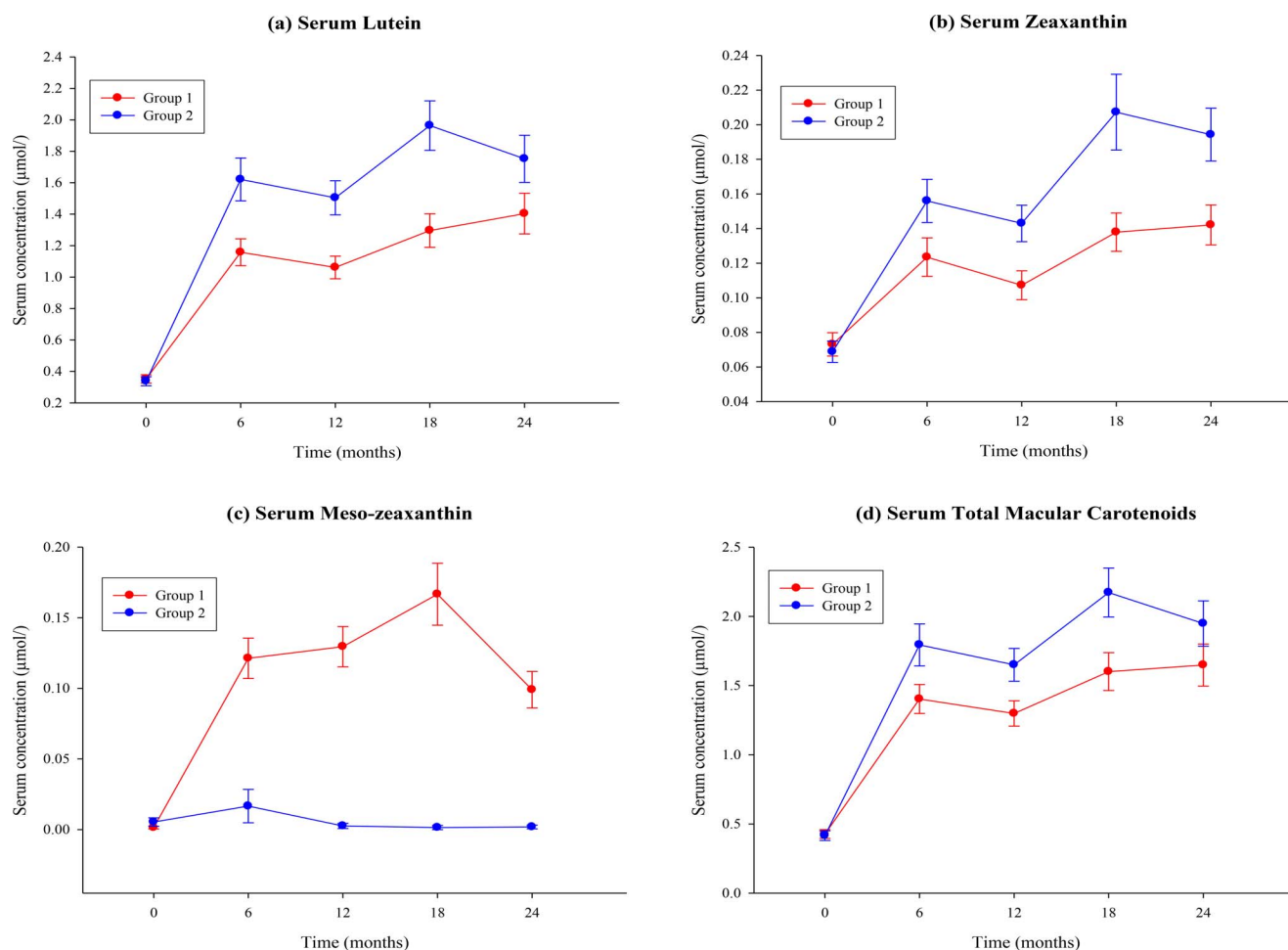


LÁMINA 6. Respuesta del suero carotenóide en el estudio del CREST para DMRE. Grupo 1, 10 mg/d MZ, 10 mg/d L, y 2 mg/d Z más 500 mg/d vitamina C, 400 UI/d de vitamina E, 25 mg/d zinc, y 2 mg/d cobre; Grupo 2, 10 mg/d L, 2 mg/d Z más 500 mg/d vitamina C, 400 UI/d de vitamina E, 25 mg/d zinc, y 2 mg/d cobre. Se analizó el suero de carotenoides maculares mediante HPLC. El suero de los carotenoides maculares representa la incorporación de concentraciones de suero con luteína, zeaxantina, y meso-zeaxantina que se obtuvieron en cada consulta del estudio. Barras de error representan el error estándar de la media.

GD, se define como la reducción en la función visual a causa de una fuente de deslumbramiento, que da como resultado una pérdida de contraste retiniano secundario a la difusión retiniana.^{29,30} Clínicamente, GD se puede medir al evaluar el impacto de una fuente de deslumbramiento sobre la función visual (AVC o SC) o mediante la medición de la difusión retiniana.³⁰ Cabe mencionar, que la Comisión Internacional de la Iluminación define GD en términos de difusión retiniana.²⁹ Para los propósitos de este estudio, se midió el GD usando cada uno de estos métodos (v.g., al medir la SC bajo condiciones de deslumbramiento [en ambas condiciones, mesópicas y fotópicas] al usar el Analizador de visión funcional y al medir la difusión retiniana usando el Oculus C-Quant). Los mecanismos propuestos para explicar las mejoras que se observaron en la SC tras el aumento del PM en pacientes con (DMRE) no avanzada aplican también a las mejoras observadas en la GD dentro de su población, pero con la posibilidad de un elemento adicional, que relaciona la hipótesis del deslumbramiento del PM.³¹ La hipótesis del deslumbramiento establece que el aumento del PM debería mejorar la GD y TC mediante sus propiedades de filtración óptica (luz azul).³¹ Cabe mencionar, que el espectro de absorción del PM³² representa un tercio del espectro visible, y las longitudes de onda responsables por la GD son aquellas en el rango de absorción del PM.³¹ por consiguiente, y dado que el PM filtra la luz de onda corta a un nivel prerreceptorial, de ese modo se reduce el impacto adverso de la difusión retiniana (causada por la fuente de deslumbramiento) que emite una luminancia velada sobre la retina, las mejoras que se observan en la SC bajo condiciones de deslumbramiento (GD) no deben de sorprender.³¹ También, las mejoras en TC tras la suplementación podrían explicarse, por

lo menos en parte, por la hipótesis de deslumbramiento del PM.³¹ En resumen, el PM atenúa la luz de onda corta de la fuente de deslumbramiento antes de que alcance a los fotorreceptores, de ese modo reducen su impacto en el blanqueamiento del fotorreceptor, y, por consiguiente, reducen el tiempo de recuperación (v.g., el tiempo que toma que se restaure la visión).

La mejoría que se observa en la velocidad de lectura como una consecuencia de la suplementación podría atribuirse a factores (neurocognitivos) visuales y/o no visuales. En términos de factores visuales, la velocidad de lectura es una función de la SC espacial y temporal,³³ y ya examinamos los mecanismos a través de los cuales la suplementación con antioxidantes dio como resultado una mejora en dos aspectos de la visión espacial (SC y GD). En términos de visión temporal, se mostró que el PM está relacionado de forma positiva a la frecuencia de la fusión crítica de parpadeo y a la función de la SC temporal completa que se midió en la fóvea pero no en la parafovea.³⁴ Además, los carotenoides maculares suplementarios mostraron incrementar los límites de frecuencia de la fusión crítica de parpadeo y el tiempo de reacción visomotriz en participantes jóvenes y saludables.³⁵ De este modo, el PM podría mejorar la velocidad de lectura mediante sus efectos sobre la visión temporal (v.g., incrementar las velocidades de procesamiento temporal). En efecto, Stringham y Stringham³⁶ sugirieron que los mecanismos visuales temporales compensan el PM óptico propiedades de filtración al reducir el ingreso temporal del sistema de conos de longitud de onda corta e incrementar el proceso temporal por medio del sistema de conos de longitud de onda mediana y larga. Estos aspectos de visión temporal podrían mejorar tras la suplementación con los carotenoides

TABLA 6. Distribución de los eventos adversos en el estudio CREST para DMRE por grupo de intervención

Eventos Adversos	Grupo 1, n=57*	Grupo 2, n=61†
Cualquier evento adverso	15	10
Ocular		
Ojos llorosos	1	1
Visión borrosa transitoria	1	0
Ojos arenosos	1	0
Dolor ocular	1	
Ojos rojos	1	0
No Ocular		
Náusea	2	3
Cansancio	2	1
Vómito	3	0
Piel con comezón	1	1
Sabor metálico en la boca	1	1
Sarpullido por calor	0	2
Síndrome de intestino irritable	1	0
Micción nocturna	1	0
Dolores de cabeza	1	0
Incremento de peso	1	0
Riñón hiperactivo	0	1
Calambres en las piernas	1	0
Dolor de rodilla	1	0
Brazos y piernas enrojecidas e inflamadas	0	1
Mareo	1	0
Rigidez en el cuello	1	0
Dolores abdominales	0	1
Pancreatitis	0	1
Palpitaciones	1	0
Alteración del sueño	1	0
Cara inflamada	0	1
Alucinaciones	0	1
Tobillo inflamado	0	1
Pérdida del apetito	0	1

Información expresada como número de participantes. Algunos participantes reportaron más de un evento adverso.

* Grupo 1, 10 mg/d MZ, 10 mg/d L, y 2 mg/d Z más 500 mg/d vitamina C, 400 UI/d de vitamina E, 25 mg/d zinc, y 2 mg/d cobre.

† Grupo 2, 10 mg/d L, 2 mg/d Z, más 500 mg/d vitamina C, 400 UI/d de vitamina E, 25 mg/d zinc, y 2 mg/d cobre.

maculares³⁵ y podrían llevar a mejorías posteriores en la velocidad de lectura.

Los cuestionarios de calidad de vida asociada a la visión se conocen por correlacionar mediciones subjetivas de la función visual (v.g., SC y la velocidad de lectura),³⁷ y, por consiguiente, es probable que las mejorías en estos parámetros den como resultado una mejora en la calidad de vida. Scilley et al.³⁸ reportó que las personas con DMRE no avanzada tienen buena agudeza visual, pero es probable que tengan problemas de manejo durante la noche, tareas que involucran la visión cercana, y GD cuando se compara con personas sin enfermedad retiniana (controles de edad comparados con la salud retiniana normal). La agudeza visual, la SC, y la velocidad de lectura se conocen como determinantes de la calidad de vida asociada a la visión en pacientes con DMRE no avanzada,³⁹ y que se refleja en los hallazgos de Los Angeles Latino Eye Study, donde la lesiones por DMRE no avanzada (v.g., drusas de diferente suavidad y anomalías pigmentarias) se asociaron con una calidad de vida asociada a la visión baja según los auto-reportes.⁴⁰ Por consiguiente, las mejorías que se observan en los parámetros de la función visual (en el presente estudio) a las que impacta de forma favorable sobre la calidad de vida de los pacientes con DMRE no avanzada. Sin embargo, nuestra relación calidad de vida-visión (NEI VFQ-25) no mostró ninguna mejoría estadísticamente significativa tras la suplementación con carotenoides maculares (en combinación con coantioxidantes), y

sospechamos que un número mayor de participantes se requerirán para hacerlo con este tipo de instrumento. Por ejemplo, para detectar una diferencia de dos puntos entre intervenciones en el puntaje general del NEI VFQ-25 (asumiendo un 5% de nivel de significancia, 80% poder, y prueba bilateral), la muestra que se requiere podría ser de 3 136 participantes (1 568 por grupo de intervención).⁴¹

Los profesionales del cuidado ocular deberían estar conscientes de los beneficios visuales que se observan en los pacientes con DMRE no avanzada como resultado de la suplementación con carotenoides maculares (y coantioxidantes) en el corto, mediano y largo plazo, y la indicación para recomendar este tipo de suplementos no debería limitarse para reducir el riesgo de la progresión de la enfermedad a largo plazo. También, y de forma notable, el mayor aumento del PM y las mejorías en la función psicofísica se realizan en pacientes con DMRE no avanzada después de 24 meses de suplementación sostenida, y podría ser que las mejorías que se observaron en este estudio (con duración de 24 meses) subestimar las mejorías visuales que los pacientes pueden esperar.⁹ Debido a que la función psicofísica está comprometida en la DMRE no avanzada de una forma que es proporcional con el estado de DMRE no avanzada y dado que la DMRE es una enfermedad progresiva, nuestros hallazgos de las mejorías visuales en una condición donde el deterioro visual se espera, es tan interesante como bienvenido. Si la función visual psicofísica puede mejorarse en una condición progresiva (como con la DMRE no avanzada), es tentador hacer la hipótesis de que las mejorías en la función psicofísica anuncien una regresión de los cambios morfológicos que los sustentan. Sin embargo, se requieren estudios más largos con un número más grande de pacientes con DMRE no avanzada, y con un seguimiento regular de PM y la función psicofísica, así como cambios morfológicos, para confirmar o refutar esta hipótesis.

Es posible que algunas de nuestras mejorías reportadas en las mediciones psicofísicas de la función visual (v.g., la velocidad de lectura) sean debido a los efectos de aprendizaje, pero debido a que no tuvimos grupo placebo (el cual representa una limitación para nuestro estudio) es difícil cerciorarse a qué nivel (si es que hubiera alguno). Es también importante señalar que la velocidad de lectura no fue un criterio de valoración principal en este estudio. Sin embargo, debido a los largos períodos de tiempo entre las consultas del estudio, sentimos que estos efectos de aprendizaje son mínimos. Debería de apreciarse que estas mejorías, por ejemplo, la velocidad de lectura, se observaron en pacientes que sufrían de una condición asociada con un deterioro visual progresivo y en un momento de vida cuando la velocidad del procesamiento neural declina.

Cabe mencionar, que los niveles que se reportaron de PM al inicio podrían considerarse altos.⁴² Esto sugiere que el presente estudio fue representativo de una población muy bien alimentada y esto pudo, de hecho, haber dado como resultado, el subestimar los beneficios de la suplementación que podrían haberse visto en una población menos nutrida (como lo fue el caso en los análisis del subgrupo de la cohorte de AREDS2).⁴³

En este estudio, medimos el PM usando dos dispositivos; específicamente el Densitómetro (Macular Metrics) y el Spectralis HRA-OCT MultiColor (Heidelberg Engineering, GmbH, Heidelberg, Alemania). En un reporte previo, usando la información del presente estudio, encontramos que las mediciones del PM al usar estos dos dispositivos de manera impresionante no son concordantes, aunque cada uno de estos dos dispositivos son capaces de detectar cambios estadísticamente significativos en el PM a lo largo del tiempo, en un determinado ojo, tras la suplementación con carotenoides constituyentes del PM.⁴⁴ Además, otro estudio reciente encontró que la medición del PM usando el Spectralis se afecta por la catarata.⁴⁵ De este modo, en el presente estudio, que incluyó pacientes con una variedad de severidad en la opacificación del cristalino, elegimos (tras consejo del DSMC) usar las mediciones del PM obtenidas del Densitómetro, que son más sólidas ante la catarata.^{46,47}

Las fortalezas de este estudio incluyen su diseño aleatorizado, controlado y doble enmascarado, la gama de parámetros de funciones visuales que se evaluaron, el hecho de que el PM se midió y monitoreó

usando una técnica establecida y validada, y la determinación de respuestas serológicas y que la DMRE se clasificó de una forma enmascarada por medio de un centro de lectura acreditado. Finalmente, el estudio se supervisó por un DSMC independiente.

La limitación del estudio (aunque ligera) es la imposibilidad para alcanzar el tamaño de la muestra prevista de 56 participantes por grupo; los tamaños de las muestras fueron 51 y 46. Sin embargo, debido a que elegimos usar el análisis de evaluaciones múltiples de varianza, y no las muestras independientes de la prueba t sobre las que el tamaño de la muestra original se basó, nuestras pruebas estadísticas (del tiempo y del tiempo 3 del efecto de la interacción del suplemento) se basaron en la distribución de la t con más de 90 grados de libertad, esto es, estas pruebas se realizaron de forma adecuada.

Otra limitación del estudio es la ausencia de un brazo placebo. Sin embargo, como se indicó, el protocolo del estudio original tuvo un verdadero placebo, pero ese protocolo debe revisarse sobre las razones de la ética, seguimiento la publicación de los hallazgos de AREDS2. No medimos las concentraciones de suero de ninguno de los coantioxidantes (vitamina C, E, zinc y cobre) en este ECA. Sin embargo, si reportamos la respuesta del suero de los carotenoides maculares, lo que fue importante en la evaluación de cumplimiento, y que nos permitió investigar si los participantes estaban respondiendo a los nutrientes de interés. Evaluar las concentraciones de coantioxidantes puede brindarnos comprensión en las interrelaciones/interacciones entre estos compuestos y los carotenoides maculares, y los estudios a futuro podrían considerar el adoptar tal tipo de enfoque. La rectificación para los múltiples análisis no se realizó en el presente estudio. Por consiguiente, es posible que algunos de nuestros resultados significativos reportados podrían atribuirse a errores tipo 1. Sin embargo, muchos de los valores de P que se reportaron en este estudio podrían aún ser significativos después del ajuste de Bonferroni.

En resumen, la suplementación con una fórmula que contenga los carotenoides maculares (con o sin MZ), en combinación con coantioxidantes, dan como resultado mejoras en la sensibilidad al contraste y otras mediciones de la función visual en pacientes con DMRE no avanzada.

Reconocimientos

Los autores agradecen a la Farmacia Clínica Whitfield, en Waterford, Irlanda, por su apoyo con la aleatorización y asignación de la intervención (Catherine Kelly [Jefe de Farmacia] y Lisa O'Brien [Técnico farmacéutico]). Agradecen también al Moorfields Eye Hospital Reading Centre, de Londres, Reino Unido, por la clasificación de las fotografías retinianas financiadas a Tunde Peto e Irene Leung por el Instituto Nacional de Investigación Sanitaria del Centro de Investigación Biomédica en la Clínica Oftalmológica Moorfields y al University College del Instituto de Oftalmología de Londres. Agradecen también a Elizabeth Johnson de la Universidad Tufts en Boston, Massachusetts, Estados Unidos, por el permiso para usar el "cuestionario L/Z" para estimar el consumo dietético de luteína y zeaxantina en este estudio. Agradecen también al Comité de Monitorización de Datos y Seguridad CREST (James Loughman [Presidente y científico visual], Ailbhe Whyte [Médico Oftalmólogo], Michael Harrison [Miembro del Comité de Ética de investigación], y Frank Leonard [Estadístico]) por su apoyo y guía durante el los ensayos del estudio de suplementación para el enriquecimiento retiniano central.

Apoyados por la Beca 281096 del Consejo de Investigación Europeo.

Presentación: K.O. Akuffo, None; S. Beatty, None; T. Peto, None; J. Stack, None; J. Stringham, None; D. Kelly, None; I. Leung, None; L. Corcoran, None; J.M. Nolan, None

Referencias

- Wong WL, Su X, Li X, et al. Prevalencia mundial de degeneración macular relacionada con la edad y proyección de la carga de morbilidad para el 2020 y 2040: revisión sistemática y metanálisis. *Lancet Global Health*. 2014;2:e106–e116.
- Akuffo KO, Nolan J, Stack J, et al. Prevalencia de degeneración macular relacionada con la edad en la República de Irlanda. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:1037–1044.
- Williams RA, Brody BL, Thomas RG, Kaplan RM, Brown SI. El impacto psicosocial de la degeneración macular. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:514–520.
- Brown GC, Brown MM, Sharma S, et al. La carga de la degeneración macular relacionada con la edad: un análisis basado en los valores de la medicina. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2005;103:173–184.
- Bernstein PS, Li B, Vachali PP, et al. Luteína, zeaxantina, y mesozeaxantina: la ciencia básica y clínica subyacente en la intervenciones nutricionales con base en carotenoides contra la enfermedad ocular. *Prog Retin Eye Res*. 2016;50:34–66.
- Chew EY, Clemons T, SanGiovanni JP, et al. El Estudio de la Enfermedad Ocular Relacionada con la Edad 2 (AREDS2): diseño del estudio y características iniciales (AREDS2 reporte número 1). *Ophthalmology*. 2012;119:2282–2289.
- Estudio de la Enfermedad Ocular Relacionada con la Edad 2 Grupo de Investigación. Luteína, zeaxantina y ácidos grasos Omega 3 para la degeneración macular relacionada con la edad: el estudio clínico aleatorio de la enfermedad ocular relacionada con la edad 2 (AREDS2). *JAMA*. 2013;309:2005–2015.
- Liu R, Wang T, Zhang B, et al. Suplementación con Luteína y zeaxantina y su asociación con la función visual en la degeneración macular relacionada con la edad. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:252–258.
- Akuffo KO, Nolan JM, Howard AN, et al. Suplementación sostenida y respuesta monitoreada con distintas formulaciones carotenoideas en la degeneración macular relacionada con la edad temprana. *Eye (Lond)*. 2015;29:902–912.
- Crosby-Nwaobi R, Hykin P, Peto T, Sivaprasad S. Estudio exploratorio evaluando los efectos de la suplementación carotenoidea macular en varias enfermedades retinianas. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:835–844.
- Akuffo KO, Beatty S, Stack J, et al. Estudios de suplementación para el enriquecimiento retiniano central (CREST): diseño y metodología de los estudios controlados aleatorios CREST. *Ophthalmic Epidemiol*. 2014;21:111–123.
- Davis MD, Gangnon RE, Lee LY, et al. Escala de severidad del Estudio de la Enfermedad Ocular Relacionada con la Edad para la degeneración macular relacionada con la edad: AREDS reporte núm. 17. *Arch Ophthalmol*. 2005;123: 1484–1498.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D. Declaración CONSORT 2010: directrices actualizadas para el reporte de los estudios aleatorios del grupo paralelo. *Trials*. 2010;11:32.
- Ma L, Yan SF, Huang YM, et al. Efecto de la luteína y zeaxantina sobre el pigmento macular y la función visual en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad temprana. *Ophthalmology*. 2012;119: 2290–2297.
- Huang YM, Dou HL, Huang FF, Xu XR, Zou ZY, Lin XM. Efecto de la luteína y zeaxantina suplementarios sobre el suero, la pigmentación macular, y el desempeño visual en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad temprana. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:564738.
- Wooten BR, Hammond BR. Pigmento macular: influencias sobre la agudeza visual y la visibilidad. *Prog Retin Eye Res*. 2002;21:225–240.
- Hammond BR Jr, Fletcher LM. Influencia de los carotenoides dietéticos luteína y zeaxantina sobre el desempeño

- visual: aplicación al beisbol. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:1207S–1213S.
18. Fletcher LM, Engles M, Hammond BR Jr. Visibilidad a través de la neblina atmosférica y su relación con el pigmento macular. *Optom Vis Sci.* 2014;91:1089–1096.
 19. Hammond BR Jr, Wooten BR, Engles M, Wong JC. La influencia del filtrado de los carotenoides maculares sobre la sensibilidad al contraste medida bajo condiciones simuladas de neblina azul. *Vision Res.* 2012;63:58–62.
 20. Stringham JM, O'Brien KJ, Stringham NT. La suplementación con carotenoides maculares mejora la sensibilidad al contraste e inhibición lateral. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:2291–2295.
 21. Maynard ML, Zele AJ, Feigl B. Sensibilidad al contraste mesópica de Pelli-Robson y MP-1 microperimetría en el envejecimiento saludable y degeneración macular relacionada con la edad. *Acta Ophthalmol.* 2016;94: e772–e778.
 22. Neelam K, Nolan J, Chakravarthy U, Beatty S. Función psicofísica en la maculopatía relacionada con la edad. *Surv Ophthalmol.* 2009; 54:167–210.
 23. Owsley C, Sloane ME. Sensibilidad al contraste, agudeza, y la percepción de objetos del “mundo real”. *Br J Ophthalmol.* 1987;71: 791–796.
 24. Charalampidou S, Loughman J, Nolan J, et al. Indicadores de pronóstico y criterios de valoración para la remoción quirúrgica de catarata sintomática no avanzada. *Arch Ophthalmol.* 2011; 129:1155–1161.
 25. Kaiser PK. Evaluación prospectiva de la valoración de la agudeza visual: una comparación de las cartillas de Snellen versus la de ETDRS en la práctica clínica (una tesis AOS). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2009; 107:311–324.
 26. Leat SJ, Legge GE, Bullimore MA. ¿Qué es baja visión? Una reevaluación de definiciones. *Optom Vis Sci.* 1999;76:198–211.
 27. Pelli DG, Bex P. *La medición de la sensibilidad al contraste.* *Vision Res.* 2013;90:10–14.
 28. Owsley C, McGwin G Jr. Deficiencia visual y manejo. *Surv Ophthalmol.* 1999;43:535–550.
 29. Vos JJ. Discapacidad de deslumbramiento, un reporte sobre la situación actual. *Commission Internationale de l'Eclairage J.* 1984;3:39–53.
 30. Mainster MA, Turner PL. Causas del deslumbramiento, consecuencias y retos clínicos después de un siglo de estudio oftálmico. *Am J Ophthalmol.* 2012;153:587–593.
 31. Stringham JM, Hammond BR Jr. La hipótesis del deslumbramiento de la función del pigmento macular. *Optom Vis Sci.* 2007;84:859–864.
 32. Snodderly DM, Brown PK, Delori FC, Auran JD. El pigmento macular. I. Espectros de la absorbancia, ubicación y discriminación de otros pigmentos amarillos en retinas de primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984;25:660–673.
 33. Legge GE, Rubin GS, Luebker A. Psicofísica de la lectura - V. El papel del contraste en la visión normal. *Vision Res.* 1987;27: 1165–1177.
 34. Renzi LM, Hammond BR Jr. La relación entre los carotenoides maculares, luteína y zeaxantina, y la visión temporal. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2010;30:351–357.
 35. Bovier ER, Hammond BR. Un estudio aleatorio placebo controlado sobre los efectos de la luteína y la zeaxantina sobre la velocidad de procesamiento visual en sujetos jóvenes y saludables. *Arch Biochem Biophys.* 2015;572:54–57.
 36. Stringham NT, Stringham JM. Los mecanismos visuales temporales podrían mediar la compensación para el pigmento macular. *Perception.* 2015;44:1400–1415.
 37. Orr P, Rentz AM, Margolis MK, et al. Validación del Cuestionario 25 de la función visual del National Eye Institute (NEI VFQ-25) en la degeneración macular relacionada con la edad. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:3354–3359.
 38. Scilley K, Jackson GR, Cideciyan AV, Maguire MG, Jacobson SG, Owsley C. Maculopatía temprana relacionada con la edad y dificultad visual auto reportada en la vida cotidiana. *Ophthalmology.* 2002;109:1235–1242.
 39. Maguire M. Características iniciales, el cuestionario de 25 reactivos de la función visual del National Eye Institute, y sus asociaciones en las complicaciones del Estudio Preventivo de Degeneración Macular Relacionado con la Edad (CAPT). *Ophthalmology.* 2004;111: 1307–1316.
 40. Choudhury F, Varma R, Klein R, Gauderman WJ, Azen SP, McKean-Cowdin R. La degeneración macular relacionada con la edad y la calidad de vida en Latinos: El Estudio oftalmológico de latinos de Los Ángeles, LALES. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134:683–690.
 41. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD. Desarrollo del cuestionario de 25 reactivos de la función visual del National Eye Institute. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1050–1058.
 42. Akuffo KO, Nolan JM, Peto T, et al. Relación entre el pigmento macular y la función visual en sujetos con degeneración macular relacionada con la edad temprana. *Br J Ophthalmol.* 2016; 101:190–197.
 43. Chew EY, Clemons TE, SanGiovanni JP, et al. Análisis secundario de los efectos de luteína/zeaxantina sobre la progresión de la degeneración macular relacionada con la edad: AREDS2 reporte núm. 3. *JAMA Ophthalmol.* 2013;132:142–149.
 44. Akuffo KO, Beatty S, Stack J, et al. Cumplimiento de la medición del pigmento macular usando una fotometría intermitente heterocromática personalizada y fondo de ojo autofluorescente en la degeneración macular relacionada con la edad. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:8207–8214.
 45. Akuffo KO, Nolan JM, Stack J, et al. El impacto de la catarata, y su remoción quirúrgica, sobre las medidas del pigmento macular usando el dispositivo multicolor del Heidelberg Spectralis HRA OCT para la medición del PM y el efecto del Spectralis en la catarata. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:2552–2563.
 46. Ciulla TA, Hammond BR Jr, Yung CW, Pratt LM. Densidad óptica del pigmento macular antes y después de la extracción de la catarata. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:1338–1341.
 47. Nolan JM, O'Reilly P, Loughman J, et al. Aumento del pigmento macular tras la implantación de la lente intraocular con filtro de luz azul al momento de la cirugía de catarata. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:4777–4785.