



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Óptica y Optometría

MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO

La importancia del Pigmento Macular y la
medida de su densidad óptica para la
prevención del desarrollo de enfermedades
oculares degenerativas.

Presentado por Sheila Miranda Olabarrieta

Tutelado por Raquel Muñoz Martínez

Tipo de TFG: Revisión

En Valladolid a, 22 de mayo de 2016

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	1
1. PIGMENTO MACULAR.....	2
1.1 Recuerdo anatómico	2
1.2 Definición y estructura.....	3
1.3 Localización y distribución	6
1.4 Funciones del pigmento macular	7
1.4.1 Filtración de la luz azul	7
1.4.2 Función antioxidante	8
2. DENSIDAD DEL PIGMENTO MACULAR.....	9
2.1 Medida <i>IN VITRO</i>	9
2.2 Medida <i>IN VIVO</i>	10
2.2.1 Técnicas psicofísicas subjetivas	10
2.2.2 Técnicas físicas objetivas.....	11
3. PIGMENTO MACULAR Y VISIÓN.....	12
3.1 Aberración cromática	12
3.2 Deslumbramiento	13
3.3 Recuperación de los fotorreceptores al fotoestrés	13
4. PIGMENTO MACULAR Y ENFERMEDADES OCULARES DEGENERATIVAS	13
4.1 Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) ...	14
4.2 Cataratas	15
4.3 Dieta y suplementación para la prevención de enfermedades oculares degenerativas.....	16
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFÍA	19

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades oculares degenerativas son la principal causa de pérdida de agudeza visual en los países desarrollados debido al aumento de una población envejecida. Concretamente en España la esperanza de vida está en torno a los 73 años y se estima que para el año 2050 será el país más viejo del mundo, esto implica que gran parte de la población se verá afectada por estas enfermedades.¹

Recientes investigaciones sugieren que el Pigmento macular, compuesto por los carotenoides luteína, zeaxantina y meso-zeaxantina, realiza dos funciones esenciales para el mantenimiento de nuestra salud ocular, por un lado protege a la retina de la fotooxidación y por otro absorbe la luz azul de longitud de onda corta, antes de que incida sobre los fotorreceptores.^{2,3}

La Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la primera causa de pérdida de agudeza visual irreversible, por ello se han realizado, con el paso de los años, numerosos estudios para medir la densidad del pigmento macular y estudiar la posibilidad de incrementarla, ya que se cree que es un factor importante para la prevención del desarrollo de esta enfermedad.⁴

La dieta juega un papel muy importante en estas enfermedades ya que las xantofilas, luteína y zeaxantina, que componen el pigmento macular de nuestros ojos, proceden de la dieta y se encuentran concentradas en diversos alimentos de nuestra alimentación diaria cuyo consumo puede mejorar nuestra visión.⁵⁻⁷

Todos estos antecedentes justifican la revisión del tema presentada en este Trabajo Fin de Grado. Considero que los conocimientos e implicación del óptico-optometrista cada vez están tomando más valor en este campo de investigación, sobre todo en países de nuestro entorno. Sería muy importante que en España se valorara y ampliará el campo de actuación del óptico-optometrista, implicado en la salud visual de la población. Este trabajo tiene la intención de ayudar a aumentar el conocimiento sobre este tema y motivar al óptico-optometrista a poder usarlos, en el día a día de la clínica, haciéndonos crecer como profesionales.

1. PIGMENTO MACULAR

1.1 Recuerdo anatómico de la retina

La retina es una capa de tejido neuronal que recubre el interior del ojo dónde se encuentran los fotorreceptores (conos y bastones). Ésta capa está constituida a su vez por diferentes capas de células neuronales que transmiten la señal visual al cerebro a través del nervio óptico.¹

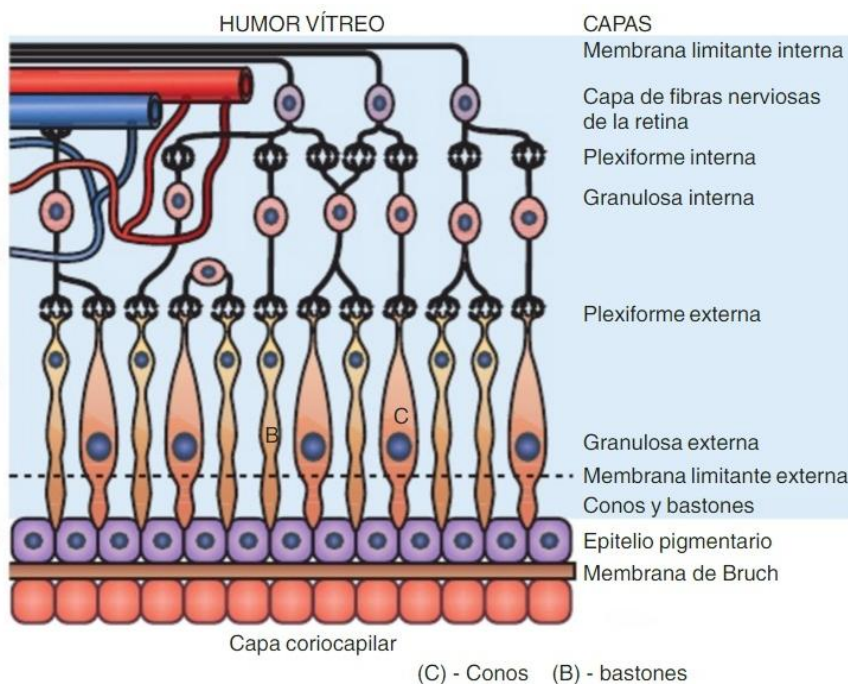


Figura 1. Capas de la retina.¹

En la parte posterior de la retina de los seres humanos, en su centro, se encuentra la mácula lútea que es una región de forma ovalada descrita por primera vez en el siglo XVIII, como la “mancha amarilla”.⁹

La mácula lútea cuenta con una extensión entre 5-6 mm de diámetro y es la responsable de una visión central aguda y clara que es necesaria para actividades diarias como leer, conducir o reconocer caras, además de aportar la capacidad de percibir el color.

En el centro de la mácula se encuentra una depresión más pigmentada llamada fovea, de una extensión de 1.5 mm de diámetro y en el centro se haya la foveola que ocupa aproximadamente 0.35 mm. Como se puede observar en la Figura 2, existen dos zonas anulares rodeando la fovea, la zona más próxima a ella se llama zona parafoveal y la parte que rodea a ésta, en un diámetro de aproximadamente 3.5 mm, se llama zona perifoveal.^{10,11}

La fovea se encuentra libre de bastones y se compone únicamente de conos que son los responsables de percibir el color. A medida que nos alejamos de esta zona la concentración de bastones comienza a aumentar.

En la foveola se produce un estrechamiento de la retina porque está formada por las células del epitelio pigmentario y los fotorreceptores tipo cono y carece de las capas interna y media de la retina. En la periferia de la foveola la retina se engruesa y reaparecen el resto de capas. Gracias a esto se consigue que esta zona sea el punto de máxima agudeza visual.¹²

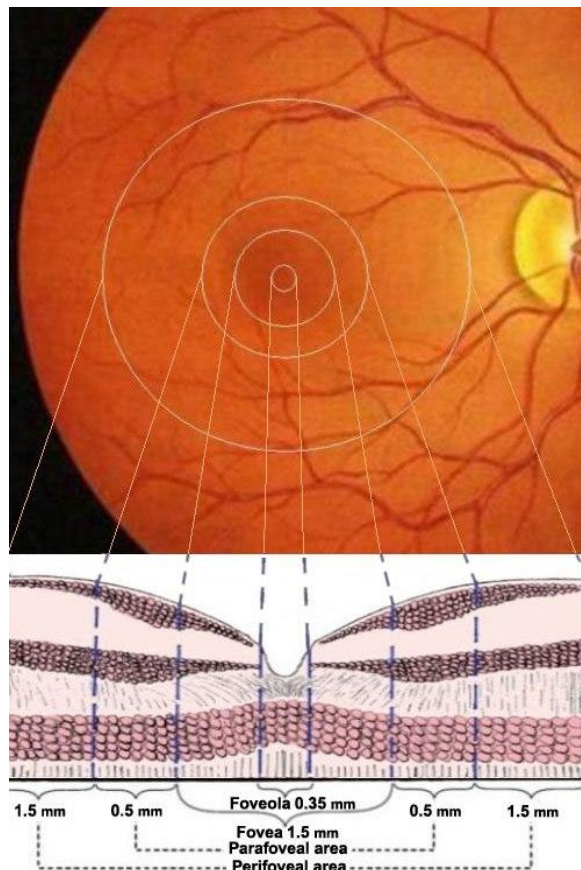


Figura 2. Retina humana con parámetros de la mácula.

Fuente: Dr. Arkadiy Davydov. *Eye Anatomy. Retina, Macula, Fovea, Foveola.* www.forbestvision.com/retina-macula-fovea-foveola (20 de marzo de 2016).

1.2 Definición y Estructura

La pigmentación amarilla de la mácula se debe a la presencia de los carotenoides luteína, zeaxantina y meso-zeaxantina, de los cuales sólo la luteína y la zeaxantina provienen de la dieta. A estos tres carotenoides es lo que hace referencia el término Pigmento Macular.¹³

Dependiendo de su polaridad, los carotenoides se pueden dividir en carotenos y xantofilas. Los carotenos son moléculas no polares que contienen sólo átomos de carbono e hidrógeno, mientras que las xantofilas son carotenoides polares que contienen al menos un átomo de oxígeno en su estructura.¹⁴

La luteína y la zeaxantina son xantofilas que cuentan con una estructura patrón de 40 carbonos, con nueve dobles enlaces conjugados en la cadena poliénica que confieren las propiedades fotoactivas a la molécula. Sus estructuras se caracterizan por la presencia de dos grupos hidroxilo en los

anillos terminales, que se cree que proporcionan la función biológica única de estas dos xantofilas, siendo más hidrófilos y mejorando sus propiedades antioxidantes.^{15,16}

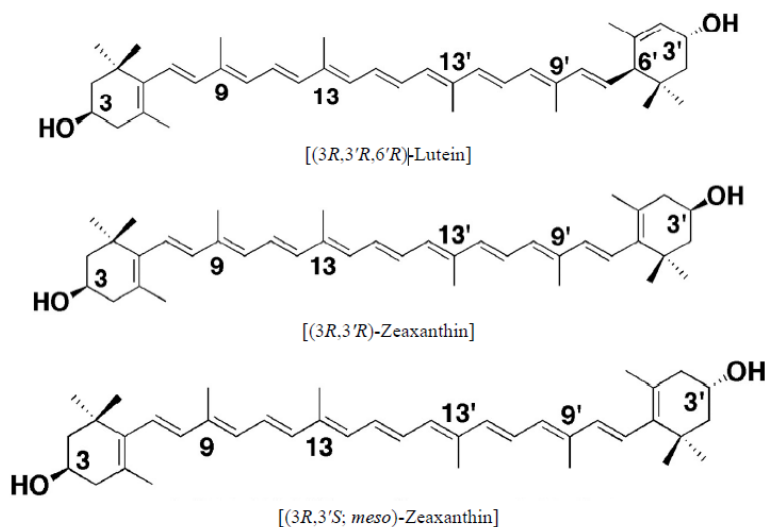


Figura 3. Estructura química de las xantofilas maculares.¹⁷

A pesar de que la luteína y la zeaxantina tienen unas estructuras químicas muy similares, su cadena conjugada C=C es lo que las diferencia, para la zeaxantina esta cadena se extiende en ambos grupos terminales cíclicos mientras que en la luteína esto no ocurre (Figura 3).¹⁸

A diferencia de la luteína y de la zeaxantina, la meso-zeaxantina es un estereoisómero de la zeaxantina que no se encuentra presente en la dieta ni en el plasma sanguíneo. Sin embargo, la meso-zeaxantina sí está presente en la retina, representando aproximadamente el 25% de los carotenoides en la mácula. Se cree que procede de la isomerización de luteína dentro de la retina, proceso que requiere solamente la migración de un doble enlace en la molécula de luteína, dejando la configuración espacial de los grupos hidroxilo inalterada.¹⁹ La similitud conformacional que tienen la luteína y meso-zeaxantina es lo que hace que haya una mayor inclinación a pensar que la luteína es el precursor de la meso-zeaxantina y no la zeaxantina. Todavía no se conoce si el proceso de conversión de luteína en meso-zeaxantina está catalizado enzimáticamente o se trata de un proceso fotoquímico.²⁰

Por otro lado, la posición del doble enlace en uno de los anillos en las moléculas de luteína y zeaxantina es lo que genera las diferencias en la distribución de estos pigmentos en la retina.

La orientación de los carotenoides no polares, en su localización transmembrana, en la bicapa lipídica de las membranas celulares es al azar. Sin embargo, en el caso de las xantofilas maculares, la presencia de los grupos hidroxilo en los extremos de su estructura hacen que tengan una orientación perpendicular en la bicapa, afectando propiedades de la membrana. Así por ejemplo, produce una disminución en su fluidez, aumenta la hidrofobicidad

interior de la membrana, afecta a la penetración de iones en ella y reduce la concentración y difusión de oxígeno. Estos cambios en las propiedades de la membrana afectarán a las reacciones químicas que se producen dentro de la bicapa lipídica haciendo que la membrana sea menos sensible a daños oxidativos.²¹⁻²³

En la membrana hay diferentes regiones encargadas de funciones especiales muy concretas, estas regiones son denominadas “dominios de membrana”, “dominios en balsa” o “balsas lipídicas”. Se cree que estos microdominios sirven para mejorar la transducción de las señales y están involucrados en la clasificación de los lípidos y el tráfico de las proteínas. Como se muestra en la Figura 4, los dominios en balsa de las membranas de los segmentos externos de los fotorreceptores contienen abundancia de lípidos con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, colesterol y xantofilas. En este dominio se encuentra la rodopsina que es la proteína principal de los segmentos externos de los fotorreceptores ya que es la encargada de la primera etapa de transducción de la señal luminosa.^{24,25}

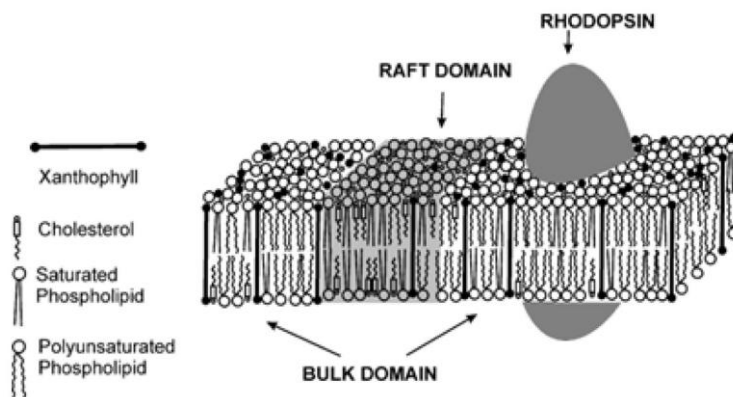


Figura 4. Dibujo esquemático de la distribución de las xantofilas maculares en las membranas de los segmentos externos de los fotorreceptores.¹⁴

Debido a esta localización de las xantofilas en microdominios de membrana en los segmentos externos de los fotorreceptores, se plantea la hipótesis de que la colocación de xantofilas maculares, fosfolípidos poliinsaturados, y la rodopsina en las membranas externas de los fotorreceptores puede mejorar la acción antioxidante de las xantofilas, es decir, que los dominios permiten la localización de xantofilas maculares en las regiones más vulnerables de las membranas de los segmentos externos de los fotorreceptores ayudando a que éstas actúen como antioxidantes de los lípidos de membrana.¹⁴

1.3 Localización y distribución

La luteína y la zeaxantina no sólo se concentran en la mácula sino también en muchos otros tejidos oculares como en el coroides, cuerpo ciliar, iris, cristalino y también se han encontrado trazas en la córnea y esclera.²⁶

En la retina humana, la concentración de carotenoides en la fovea central es alrededor de mil veces mayor que en otros tejidos y su concentración disminuye casi 100 veces con el aumento de la excentricidad, esta concentración aparece representada como un pico central (Figura 5). Así, cerca del centro de la fovea, dentro de 0.25mm, la concentración de meso-zeaxantina y zeaxantina, indicada en la gráfica como una pequeña línea curva céntrica representada por cuadrados, es el doble que de luteína con una relación luteína: zeaxantina de 1: 2. A medida que nos alejamos de la fovea, esta relación disminuye, de manera que en la zona parafoveal la relación tendrá una situación intermedia y en la parte periférica de la retina esta relación se invierte y aparece reflejada en la gráfica como una elevación en ambos extremos. A distancias superiores a 6mm de la fovea la relación luteína: zeaxantina es de entre 2:1 y 3:1.^{13,27}

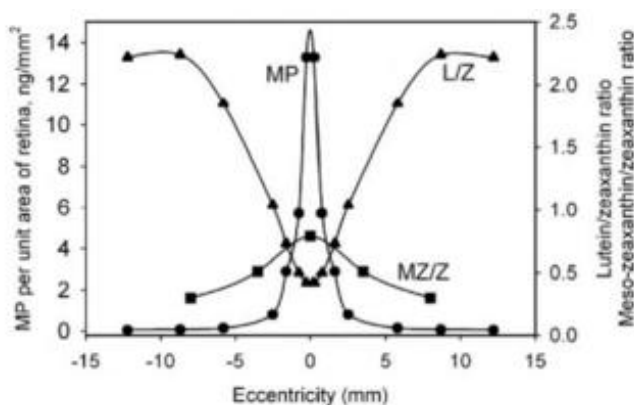


Figura 5. Variación del ratio luteína:zeaxantina y meso-zeaxantina:zeaxantina.²⁸

Mientras que en el centro foveal predomina la meso- zeaxantina, con la excentricidad, la luteína se convierte en el pigmento predominante con una cantidad decreciente de zeaxantina y unos niveles de meso- zeaxantina casi indetectables. Estas proporciones forman la base de la suposición de que la meso- zeaxantina se forma a través de la isomerización de la Luteína.¹⁹

El aumento de la proporción de luteína: zeaxantina con la excentricidad, se asoció con el incremento observado con la excentricidad en la relación bastones: conos.²⁹ También se ha demostrado una relación entre centro y periferia en los segmentos externos de los bastones independientemente de los conos, esto sugiere la posibilidad de una dependencia espacial de la absorción de la luteína y zeaxantina en los segmentos externos de los bastones o en el metabolismo de los carotenoides.³⁰

Ambas xantofilas se acumulan dentro de los segmentos externos de los fotorreceptores y en sus axones (capa plexiforme externa). Dentro de la fovea central, estos carotenoides se localizan en los axones de los conos (fibras de

Henle) y en la región perifoveal están presentes en los segmentos externos de los bastones.³⁰ En la capa plexiforme interna se encuentran niveles significativos de pigmento. Las células de Müller se cree que pueden ser un lugar para la acumulación de estas xantofilas.³¹

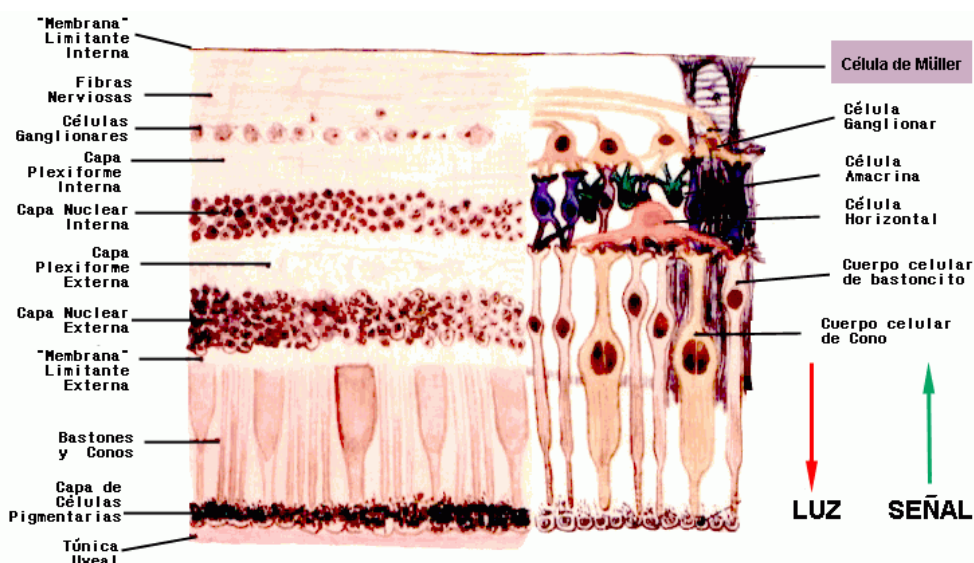


Figura 6. Capas de la retina con sus correspondientes células.

Fuente: <http://glia.freeshell.org/medicina/celulas/muller.php> (19 de mayo de 2016)

1.4 Funciones del pigmento macular

Las xantofilas del pigmento macular desempeñan un papel similar a las xantofilas de las plantas, es decir, absorben la luz azul de alta energía y actúan como antioxidantes. Otras principales funciones de estos carotenoides oculares son la reducción del deslumbramiento, reducción de la aberración cromática, mejora de la distinción del detalle fino y la mejora del contraste.

1.4.1 Filtración de la luz azul

La retina es un tejido transparente y para que la luz visible llegue a la retina externa y a los fotorreceptores e inicie la fototransducción, es necesario que atraviese la retina interna. El exceso de luz que entra en la retina puede inducir daños, por eso, el ojo ha desarrollado mecanismos naturales para filtrar la entrada de luz.³²

El sistema óptico del ojo es el encargado de la visión, está formado por la córnea, el iris, el cristalino y finalmente la retina. En la Fig. 7 puede observarse que la mayoría de la radiación ultravioleta por debajo de los 295 nm es absorbida por la córnea con valores de transmitancia casi nulos, la radiación ultravioleta B que se encuentra entre los 280–315 nm y la ultravioleta A entre 315-400 nm son absorbidas por el cristalino llegando a penetrar en la retina las radiaciones de longitud de onda más corta por debajo de los 400 nm que es dónde la curva del cristalino tiene un pequeño pico a causa de un aumento en su transmitancia. Esta luz de longitud de onda corta (440-460nm) que llega a la retina es la más energética y dañina luz azul.³³

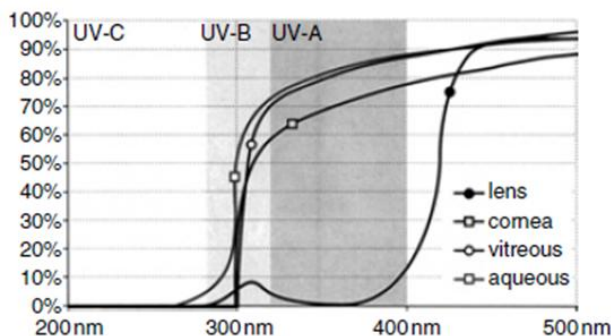


Figura 7. La transmitancia de la radiación ultravioleta en el ojo.³⁴

El espectro de absorción en los picos de mayor concentración de pigmento macular, es de 460 nm lo que hace que actúe como filtro reduciendo la sensibilidad de la mácula a la longitud de onda corta o luz azul.

La absorción de la luz azul por los pigmentos maculares tiene una gran importancia en los ojos de los jóvenes y niños ya que en ellos la transmitancia del cristalino esta cerca del 90%. Con la edad el cristalino va perdiendo transparencia y adquiere una coloración amarillenta lo que permite una mayor filtración de luz ultravioleta y azul.^{35,36}

1.4.2 Función antioxidante

La retina es vulnerable al estrés oxidativo debido a su alta demanda de oxígeno, por elevada actividad metabólica, y su alta proporción de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFA) especialmente en las membranas de los segmentos externos de los fotorreceptores localizados en la retina externa.

El efecto fotoeléctrico demuestra que una alta energía induce una corriente eléctrica en un cuerpo metálico mientras que los fotones de baja energía son incapaces de hacerlo, por lo tanto, la luz de longitud de onda corta tiene una mayor capacidad para quitar electrones de las moléculas que la luz visible de longitud de onda larga. Esto hace que la entrada en la retina de luz de longitud de onda corta y la alta actividad metabólica de la retina promuevan la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), forma más común de radicales libres en los sistemas biológicos, que pueden provocar daños irreversibles en las estructuras celulares.³⁷

Los carotenoides eliminan los radicales libres, que se caracterizan por la presencia de uno o más electrones desapareados en un átomo o en grupos de átomos, como el anión superóxido y el radical hidroxilo, y son particularmente eficientes en la neutralización de las formas energéticamente excitadas del oxígeno molecular.

El primer mecanismo de eliminación de radicales libres, implica la transferencia de energía y se denomina "extinción física", es considerado la principal vía de desactivación de oxígeno singlete. El beneficio de esta extinción física es que los carotenoides pueden actuar sin que se altere su estructura química. Consiste en la absorción de la energía de ROS, en la que los carotenoides desactivan el oxígeno singlete a triplete no reactivo, y esta energía es liberada en forma de calor regenerando su estado inicial.^{38,39}

El segundo mecanismo de eliminación de radicales libres se llama “temple químico” que se trata de una reacción entre el carotenoide y el oxígeno singlete que resulta en una autooxidación del pigmento. Cuando existe una alta concentración de carotenoides, éstos pueden perder sus propiedades, ya que no se pueden regenerar rápidamente por otro antioxidante como puede ser la vitamina C. La vitamina C oxidada reside en el citosol y se regenera gracias a la forma reducida de nicotinamida adenina dinucleótido (NADH). Como las xantofilas son capaces de atravesar la membrana, una posible característica de ellas es que pueden cooperar con la vitamina C y otros antioxidantes, esto puede permitir que sirvan como un canal radical transmembrana haciendo que se regeneren más rápidamente. En resumen, un carotenoide puede regenerarse a través de la membrana, ayudando a la extinción de los radicales en un compartimento, mientras que simultáneamente se regenera en otro.⁴⁰

Las xantofilas oculares son antioxidantes más eficaces que los carotenoides no polares. Este hecho se debe a que pueden residir perpendiculares al plano de la membrana con los grupos hidroxilo que sobresalen de la membrana celular de lípidos, y por lo tanto pueden interactuar con el ROS fuera de ella.

Como hemos indicado anteriormente la luteína y zeaxantina constituyen en la retina un filtro para la luz azul. La absorción de la luz azul por parte de los pigmentos maculares puede considerarse como una acción antioxidante pasiva, ya que permite reducir la generación de radicales libres por la luz azul y por tanto disminuir la posibilidad de reacciones oxidativas en cadena, promovidas por los radicales peroxilo generados sobre los lípidos de membrana.³⁷

2. DENSIDAD DEL PIGMENTO MACULAR

La densidad óptica del pigmento macular (DOPM) es una medida que nos proporciona la cantidad de luteína y zeaxantina de la mácula a estudiar. La capacidad que tiene el pigmento macular para absorber la luz azul es la que nos permite determinar la densidad óptica del pigmento macular. La atenuación de la luz azul por el pigmento macular se encuentra expresada en unidades de densidad óptica y los niveles típicos de DOPM se encuentran entre 0 y 1.

La medida de la densidad óptica del pigmento macular se puede realizar *in vitro* o *in vivo*.

2.1 Medida *IN VITRO*

La medición *in vitro* sólo se puede realizar con retinas extirpadas de ojos donantes que nos proporcionan la densidad óptica del pigmento macular en la retina humana *postmortem*.

Debido a que los métodos utilizados para este tipo de medida no son aplicables a los ojos de personas vivas, su utilización no se ha generalizado para la medida del pigmento macular en la clínica ni se han realizado numerosos estudios con ellos.

La técnica más utilizada para medir *in vitro* la densidad del pigmento macular es la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) que es el método estándar para identificar la cantidad y los componentes del pigmento macular. Otra técnica para la medida de la DOPM *in vitro*, es la microespectrofotometría que consiste en hacer mediciones en secciones de la retina.^{11,41-43}

2.2 Medida *IN VIVO*

Para la medida *in vivo* del pigmento macular se usan técnicas no invasivas que se pueden clasificar en psicofísicas subjetivas y ópticas objetivas según la necesidad de la colaboración del paciente.^{44,45,4}

2.2.1 Técnicas psicofísicas subjetivas

Estas técnicas requieren la participación activa y formación del sujeto. Actualmente las técnicas más utilizadas son la fotometría de parpadeo heterocromática y la fotometría de mínimo movimiento.

- **Fotometría de parpadeo heterocromática (FPH)**

Es la técnica más utilizada en la actualidad para medir la DOPM. Esta técnica está basada en las propiedades que tiene el pigmento macular en la absorción de la luz y su localización en la retina.⁴⁶

El fotómetro utilizado en esta técnica emite dos estímulos luminosos de diferentes longitudes de onda, uno de longitud de onda corta a 460nm que es absorbido por el pigmento macular y otro de longitud de onda larga de 540nm cuya absorción por parte del pigmento macular es prácticamente nula. Estos estímulos luminosos son percibidos por el sujeto como un parpadeo que irá disminuyendo a lo largo de la prueba, hasta que deja de apreciarse y el sujeto deberá apretar un pulsador cuando aprecie el estímulo. La prueba se realizará en dos fases, en la primera se estudia el área central de la retina con una fijación foveal del paciente y en la segunda fase se estudia una fijación periférica.

Entre las ventajas de esta prueba destacan el bajo coste de los instrumentos y su efectividad, sin embargo su fiabilidad depende del paciente por lo que es necesaria una explicación previa al sujeto para poder realizar la prueba.⁴⁷

- **Fotometría de mínimo movimiento (FMM)**

En esta técnica se utiliza un sistema que sirve para evaluar la visión del color. Se basa en un anillo compuesto por dos rejillas sinusoidales que varían en tiempo y espacio y se iluminan alternativamente con dos filtros que proporcionan longitudes de onda de 460nm y 580nm. Es necesaria la colaboración del paciente porque dependiendo de la luminancia que llegue, se percibirá un movimiento del anillo y tiene que diferenciar si es en sentido horario, antihorario o permanece estable. Las mediciones se realizan en varios puntos diferentes de la retina y la diferencia entre los valores obtenidos en la periferia y la fovea es lo que nos proporciona una estimación de la DOPM.^{48,49}

2.2.2 Técnicas físicas objetivas

Estos métodos no requieren la participación activa de los individuos pero es necesaria dilatación pupilar y los instrumentos que se usan son más complejos y costosos. Las pruebas más utilizadas son la reflectometría de fondo de ojo, autofluorescencia de fondo de ojo y espectroscopia de resonancia de Raman.

- **Reflectometría de fondo de ojo**

Esta técnica tiene en cuenta la luz reflejada de la retina concretamente de la membrana limitante interna y los discos de los fotorreceptores. Consiste en estimar la DOPM comparando la luz reflejada de la macula con la de la periferia de la retina. Se toman dos imágenes del fondo de ojo con distintos filtros de diferentes longitudes de onda y la superposición de ambas imágenes nos facilita la medición de la DOPM mediante un algoritmo.

La gran ventaja de esta prueba además de no ser necesaria la participación directa del paciente, es que la medida de la DOPM se puede obtener en pocos segundos. Su gran desventaja es que depende de las propiedades ópticas de los medios refractivos oculares, es decir, depende de si existen opacidades como por ejemplo cataratas.^{50,51}

- **Autofluorescencia de fondo de ojo**

Es una técnica muy novedosa que se basa en la fluorescencia natural que tiene el fondo de ojo, conocida como autofluorescencia. Esta autofluorescencia se debe a la presencia de moléculas con propiedades fluorescentes, llamadas fluoróforos, que al incidir sobre ellas una luz de longitud de onda adecuada, absorben la energía electromagnética incidente y emiten una luz de longitud de onda mayor. La lipofuscina es un pigmento con estas propiedades fluorescentes que se acumula en el epitelio pigmentario de la retina, como tiene un espectro de absorción similar al del pigmento macular y éste se encuentra antes que la lipofuscina, la luz que incide directamente sobre la fovea es absorbida primero por el pigmento macular. La medida de la DOPM se obtiene comparando la atenuación de fluorescencia emitida por la fovea y la periferia.

La ventaja de esta prueba es que no se ve afectada por la opacidad de los medios oculares y además es muy rápida. El inconveniente de la técnica es que la medida de la DOPM puede sobreestimarse por la melanina del epitelio pigmentario de la retina.^{52,53}

- **Espectroscopia de resonancia de Raman**

Esta técnica se basa en la propiedad de la luteína y zeaxantina para manifestar el fenómeno de la resonancia de Raman.⁵⁴ Este fenómeno consiste en que al incidir una fuente de luz monocromática sobre una determinada molécula ésta producirá una variación específica y conocida en la longitud de onda. Para esta prueba es necesario un láser argón de luz azul para excitar los pigmentos del área central de la macula y poder recoger las señales de resonancia con un espectrómetro para poder analizarlas.⁵⁵

3. PIGMENTO MACULAR Y VISIÓN

La distribución del pigmento macular en la retina es esencial para un buen rendimiento visual. Al presentar su mayor concentración en la mácula, permite la absorción de la luz de longitud de onda corta antes de la estimulación por la luz de los fotorreceptores, lo que favorece la visión.

La visión es un proceso complejo en el que se incluyen entre otras, la sensibilidad al contraste, el poder de resolución, la percepción de la profundidad, el reconocimiento del movimiento y la discriminación del color. La calidad visual de un ojo sano puede verse afectada por ciertas limitaciones ópticas del sistema visual como la aberración cromática, el deslumbramiento y la recuperación de los fotorreceptores al fotoestres, sin embargo, la presencia del pigmento macular es probable que disminuya el impacto que estas imperfecciones generan sobre la calidad de la imagen.

3.1 Aberración cromática

Como se había dicho anteriormente, la luz visible se compone de diferentes longitudes de onda que son refractadas en los medios ópticos, pero de todas ellas, la longitud de onda corta (luz azul) es la que más se refracta y como se muestra en la Figura 8 es la que más desenfoca la imagen. La aberración cromática aparece en los sistemas ópticos cuando distintas longitudes de ondas, a diferentes grados, producen una refracción, esto da lugar a múltiples imágenes superpuestas que generan una pérdida en la nitidez de la imagen. La suma de la aberración cromática lateral y longitudinal es lo que se conoce como aberración cromática que se percibe como una mancha azulada en el borde de un objeto lo que afecta a la calidad visual reduciendo la sensibilidad al contraste.⁵⁶

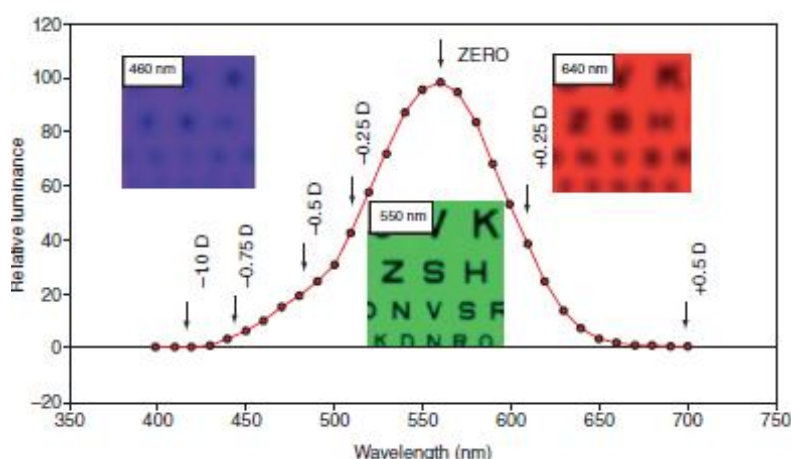


Figura 8. Efecto de la aberración cromática a través de diferentes longitudes de onda.⁵⁷

Se sabe que los filtros amarillos mejoran el contraste y como consecuencia se define mejor los límites de los objetos. El pigmento macular es una pigmentación amarilla que puede actuar como estos filtros y mejorar el rendimiento visual, de hecho, los umbrales de contraste de la visión están relacionados con la densidad del pigmento macular.⁵⁸

3.2 Deslumbramiento

Existen dos tipos de deslumbramientos:

-Deslumbramiento molesto: es causado por una fuente luminosa muy intensa. Se asocia con molestias visuales y un instinto de retirar la mirada de la fuente luminosa. Por ejemplo; el faro de los coches que vienen de frente por una carretera en la noche, especialmente si son de xenón.

-Deslumbramiento perturbador: es la capacidad de ver a través del deslumbramiento, es decir, el deslumbramiento perturba la visión de los objetos pero desaparece al cesar su causa. Afecta al contraste visual reduciendo la visibilidad. Por ejemplo; en la conducción nocturna el ojo se adapta a la luz de nuestros faros y luego resulta difícil percibir el contraste de un objeto que se encuentre en una zona más oscura.

En situaciones de baja luminosidad, donde se requiere un alto contraste, los reflejos y los deslumbramientos son mayores. La presencia del pigmento macular puede minimizar los reflejos y aumentar el umbral para la fotofobia porque absorbe la longitud de luz de onda corta.⁵⁹

Por otro lado, la estructura lineal de los carotenoides maculares, facilita la reducción del deslumbramiento mediante la absorción preferencial de la luz polarizada.⁶⁰

3.3 Recuperación de los fotorreceptores al fotoestrés

La recuperación de los fotorreceptores al fotoestrés es el tiempo necesario para recuperar la visión después de estar expuestos a una fuente de luz brillante. Este tiempo es directamente proporcional a la intensidad luminosa del deslumbramiento. En la mayoría de las situaciones esta recuperación dura entre 10 y 15 segundos y después se restaura la visión normal.

Las personas con niveles bajos de pigmento macular pueden llegar a tener un tiempo de recuperación dos veces mayor que aquellas que tienen unos niveles elevados. Esto sugiere que el pigmento macular actúa como un filtro, mejorando la recuperación al fotoestrés mediante la absorción de la luz, antes de que llegue a los fotorreceptores.^{59,61-63}

4. PIGMENTO MACULAR Y ENFERMEDADES OCULARES DEGENERATIVAS

El daño de la luz acumulada en la retina afecta a la mácula reflejándose en sus cambios morfológicos y funcionales con el envejecimiento, además de reducir la densidad de los conos y la sensibilidad de los conos a la longitud de onda corta. Este daño de la luz en la retina contribuye al desarrollo de enfermedades degenerativas.³⁷

La sensibilidad anormal a la luz, los deslumbramientos, la disminución de la sensibilidad al contraste y la lenta adaptación a la oscuridad, son muchos de los síntomas de los pacientes con enfermedades degenerativas retinianas. Estos síntomas pueden ser la causa de una falta de pigmento macular que absorbe la luz dispersa.

Preservar las propiedades antioxidantes y de absorción de la luz azul del pigmento macular es muy importante en este tipo de enfermedades, para así poder optimizar la condición visual del paciente y conservar en lo posible la visión macular a más largo plazo.

4.1 Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

La DMAE es la causa más frecuente de ceguera en países desarrollados y en vías de desarrollo. Es un proceso degenerativo de la macula que se caracteriza por la aparición de drusas blandas que son depósitos que se acumulan en la membrana de Bruch por el mal funcionamiento del epitelio pigmentario de la retina (EPR). Estos depósitos van atrofiando la mácula y hacen que el paciente pierda lentamente visión en la zona central de su campo visual.

La aparición de las drusas también es provocado por el daño foto-oxidativo y como se ha expuesto anteriormente, la alta concentración de pigmento macular protege a la mácula de este daño producido por la luz azul. Por lo que cabe esperar que altos niveles de DOPM proporcionarán al ojo una mayor protección contra la DMAE.

La relación que hay entre las xantofilas maculares y la DMAE ha sido analizada a lo largo de los años, debido a que se considera que tienen efectos beneficiosos para esta enfermedad.^{64,65}

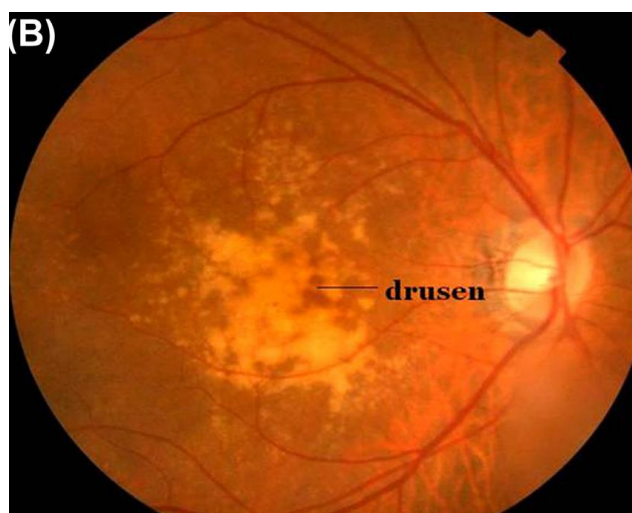


Figura 9. Fotografía de una retina con DMAE y localización de las drusas.⁶⁶

En el estudio realizado por Seddon y col. en 1994, formado por un grupo control de pacientes sanos y por un grupo de pacientes con la enfermedad, se asoció la ingesta de luteína y zeaxantina con una disminución muy significativa en el riesgo de desarrollar DMAE.⁶⁷ En un estudio anterior llevado a cabo por "Eye Disease Case-Control Study Group" en 1992 se mostró que los carotenoides en suero eran inversamente proporcionales al riesgo de la DMAE.⁶⁸ Estos estudios generaron la hipótesis de que los carotenoides de la dieta podían tener un efecto protector contra la DMAE.

En otro estudio de Bone y col. en 2001 se obtuvieron ojos donantes de pacientes con DMAE y de sujetos control para medir las concentraciones reales de luteína y zeaxantina en el área macular. Como resultado de este estudio se concluyó que los sujetos con una mayor concentración de pigmento macular eran un 82% menos propensos a tener DMAE que aquellos que tenían una concentración más baja.⁴¹

En una gran mayoría de los estudios epidemiológicos en los que se ha estudiado la relación entre la ingesta en la dieta y/o niveles en sangre de luteína y zeaxantina con DMAE, aun cuando se han obtenido resultados negativos o poco consistentes, se ha demostrado que una ingesta dietética de luteína y zeaxantina está asociada a una menor probabilidad de tener DMAE y a una mejora de la función visual en los pacientes con la enfermedad.

Uno de los ensayos más importantes realizados fue el AREDS (Age-Related Eye Disease Study) que involucró a 4.757 participantes de 55-80 años de edad. En este ensayo se demostró que la ingesta de luteína y zeaxantina previene la evolución de DMAE. Sin embargo se observó que aquellos participantes que incluían en su dieta β -carotenos, además de la luteína y zeaxantina, tenían un 18% más de probabilidad de desarrollar DMAE que aquellos que no incluyeron en su dieta el β -caroteno.⁶⁹ Esto es debido a que los carotenoides pueden competir entre sí para su absorción en el cuerpo.

Como consecuencia de este estudio surge el AREDS 2 con 4.203 participantes en el que se elimina de la suplementación dietética el β -caroteno y se reduce el zinc. El estudio ha confirmado que el β -caroteno y los ácidos grasos omega-3 no reducen el riesgo de DMAE avanzada pero sí lo hacen la luteína y zeaxantina.⁷⁰

4.2 Cataratas

La catarata es la pérdida de transparencia del cristalino debido a un acumulo de proteínas dañadas a causa de la edad y del daño oxidativo.

Los únicos carotenoides que se encuentran presentes en el cristalino son la luteína y la zeaxantina y esto sugiere una relación de protección entre la ingesta de luteína y zeaxantina y sus niveles en sangre y el riesgo de desarrollar cataratas.

Numerosos estudios han evaluado el papel protector de las xantofilas en el desarrollo y progresión de cataratas. En el estudio "Dam Eye Study" de Lyle y col. de 1999 se estudió la relación de los antioxidantes con la incidencia de cataratas. En este estudio de cohorte colaboraron 1356 adultos de 43-84 años a los que se les hizo un seguimiento durante 5 años para observar si desarrollaban cataratas y la inclusión de luteína en su dieta. El resultado del estudio indicó que aquellas personas que tenían una ingesta mayor de luteína tenían la mitad de probabilidad de desarrollar cataratas nucleares sólo entre las personas mayores de 65 años, por debajo de esta edad la probabilidad disminuía.⁷¹

El estudio retrospectivo de 372 personas de Gale y col. en 2001 indicó que a mayores concentraciones de luteína en el plasma, el tipo de catarata subcapsular posterior se reducía en 50%. Vu y col. en 2006 refuerzan esto en

un estudio poblacional de 3271 australianos demostrando que una ingesta elevada de luteína y zeaxantina disminuye el 36% de la catarata nuclear.^{72,73}

Dos ensayos importantes son el AREDS y el REACT. En el AREDS se contó con 4629 sujetos entre 55 y 80 años y se hizo un estudio de seguimiento durante seis años y medio para ver como afectaba la suplementación alimenticia. En el REACT participaron pacientes con principios de catarata senil y de manera aleatoria recibieron placebo o una suplementación. En ambos estudios los sujetos son complementados con una mezcla de antioxidantes (Vitamina C, Vitamina E y β -caroteno) durante un periodo de tiempo y al finalizar el proceso no se encuentran principios de catarata senil en ellos.^{74,75}

4.3 Dieta y suplementación para la prevención de enfermedades oculares degenerativas

Numerosos de los estudios mencionados anteriormente indican que la dieta juega un papel muy importante para aumentar la concentración del pigmento macular y prevenir enfermedades degenerativas.

El hecho de que el ser humano no tenga la capacidad para biosintetizar la luteína y la zeaxantina, hace imprescindible la obtención de estos compuestos exclusivamente de fuentes dietéticas.^{76,77}

Estos pigmentos se encuentran principalmente en las verduras de hoja verde, en la fruta y también en la yema del huevo. Los alimentos con un mayor aporte de luteína en la dieta española son las espinacas, lechugas, acelgas y naranjas, el aporte de zeaxantina se encuentra en alimentos como las patatas y de nuevo en las espinacas y las naranjas. La cantidad de luteína y zeaxantina diaria necesaria para una disminución de riesgo de la DMAE es de 6mg/día que corresponden por ejemplo a unos 100g de espinacas cocidas. El hecho de que la ingesta media por persona de estos carotenoides sea muy baja ha fomentado en países como EEUU la comercialización con suplementos alimenticios ricos en luteína y zeaxantina o utilizarlos como aditivos en alimentos.

Los complementos alimenticios, son concentraciones de nutrientes o de otras sustancias, que tienen un efecto nutricional o fisiológico y que se administran de forma simple o combinada, con la finalidad de complementar la dieta habitual. Estos complementos están comercializados de forma que permiten una dosificación adecuada del producto y deben tomarse en las pequeñas cantidades unitarias. En 2011, la Seguridad Alimentaria Europea (EFSA) estableció una cantidad de ingesta diaria admisible de 1 mg / kg de peso corporal / día de luteína derivada de estos suplementos alimenticios. La cantidad de ingesta máxima que puede tener riesgo para la salud es de entre 15-20mg/día ya que el metabolismo puede verse afectado sobre todo si hablamos de consumos a largo plazo.^{64,78}

El uso de este tipo de nutrición es beneficioso para el apoyo de tratamientos médicos, en enfermedades oculares, en el que los optometristas juegan un papel fundamental en la orientación nutricional de los pacientes, proporcionándoles asesoramiento y ayudándoles a que obtengan los suplementos de fuentes seguras y los consuman de manera apropiada. Los profesionales deberán de documentarse en los beneficios de cada producto y

detectar a los mejores fabricantes ya que el objetivo de este asesoramiento nutricional debe de ser la salud del paciente y su bienestar.⁷⁹

El optometrista puede reforzar las recomendaciones del médico para que el paciente recuerde cuales son los alimentos que tienen mayor concentración de luteína y zeaxantina facilitándole una tabla de alimentos como la de la Figura 10 para que siga una dieta rica en ellos o recordándole que existe la opción de los suplementos vitamínicos.

Verduras y hortalizas		Luteína	Zeaxantina	Frutas		
Espinacas 	Crudas	4.229	377	Aguacate 	314	n.d.
	Cocidas	6.422	564		Kiwi 	96
Acelgas 	Crudas	1.503	n.d.	Ciruela amarilla 	83	n.d.
	Cocidas	1.960	n.d.		Naranja 	68
Brécol 	Crudo	1.108	n.d.	Cerezas 	44	4
	Cocido	1.043	n.d.		Sandia 	40
Apio verde 	Crudo	860	n.d.	Melocotón 	16	31
	Cocido	1.335	n.d.		Fresón 	14
Espárrago verde 	Crudo	609	n.d.	Pera 	11	n.d.
	Cocido	738	n.d.		Plátano 	7
Judías verdes 	Crudas	365	n.d.	n.d.: no detectado; Tr: trazas.		
	Cocidas	487	n.d.			
Pimiento verde 	Crudo	341	n.d.			
	Cocido	377	n.d.			
Lechuga 	Cruda	340	n.d.			
	Zanahoria 	Cruda	288			
Coles de bruselas 		Crudas	185			
	Alcachofas 	Cocidas	468			
Apio blanco 		Crudas	163			
	Lechuga tipo iceberg 	Cocidas	275			
Apio blanco 		Crudo	163			
	Lechuga tipo iceberg 	Cruda	140			

Figura 10. Contenido de luteína y zeaxantina de algunos alimentos (en µg/100 g de parte comestible del alimento)⁷⁸

CONCLUSIONES

La medida de la densidad del pigmento macular ayuda a un diagnóstico precoz y a la prevención de enfermedades degenerativas.

El óptico-optometrista debería de incluir al menos una de las pruebas para la medida de este pigmento en su óptica, para poder aconsejar al paciente de cómo es posible modificar nutricionalmente este factor de riesgo.

Para poder aconsejar al paciente es necesario que nos eduquemos nutricionalmente para tomar buenas decisiones acerca de lo que se debe recomendar a cada paciente. La entrega a los pacientes de un simple esquema con los alimentos ricos en luteína y zeaxantina puede servir como una guía nutricional sencilla recomendada para su salud visual.

El pigmento macular no solo sirve para la prevención o mejora de enfermedades oculares degenerativas sino que, en ojos sanos, puede ayudar a mantener una visión óptima mejorando el rendimiento visual.

Es importante tener en cuenta, que como el pigmento macular actúa de filtro de la luz azul, los ojos de los jóvenes han de ser también revisados, ya que su cristalino es más transparente que el de los ancianos, por lo que dependen más de la densidad óptica del pigmento macular que tengan para poder absorber la luz azul y que ésta no dañe sus retinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez L, Hajar C. Los ancianos y las alteraciones visuales como factor de riesgo para su independencia. *Gerokomos*. 2007; 18.
2. Chucair AJ, Rotstein NP, Sangiovanni JP, et al. Lutein and zeaxanthin protect photoreceptors from apoptosis induced by oxidative stress: relation with docosahexaenoic acid. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:5168-77
3. Junghans A, Sies H, Stahl W. Macular pigments lutein and zeaxanthin as blue light filters studied in liposomes. *Arch Biochem Biophys*. 2001; 391:160–164.
4. Howells O, Eperjesi F, Bartlett H. Measuring macular pigment optical density in vivo: a review of techniques. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 249:315-347.
5. Parekh, N. Association Between Dietary Fat Intake and Age-Related Macular Degeneration in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS). *Archives of Ophthalmology*. 2009; 127:1483.
6. Zeimer M, Dietzel M, Hense H, Heimes B, Austermann U, Pauleikhoff D. Profiles of Macular Pigment Optical Density and Their Changes Following Supplemental Lutein and Zeaxanthin: New Results from the LUNA Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012; 53:4852.
7. Dawczynski J, Jentsch S, Schweitzer D, Hammer M, Lang G, Strobel J. Long term effects of lutein, zeaxanthin and omega-3-LCPUFAs supplementation on optical density of macular pigment in AMD patients: the LUTEGA study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013; 251:2711-2723.
8. Pastor Jimeno J. El examen del ojo. En: Maldonado López M, Pastor Jimeno, J. Guiones de oftalmología; Madrid: McGraw-Hill; 2012: Pag.1-14.
9. Soemmering P, Home E. An Account of the Orifice in the Retina of the Human Eye, Discovered by Professor Soemmering. To Which are Added, Proofs of This Appearance Being Extended to the Eyes of Other Animals. By Everard Home, Esq. F. R. S. *Philos Trans R Soc Lond*. 1798; 88: 332–345.
10. Bone RA, Landrum JT, Tarsis SL. Preliminary identification of the human macular pigment. *Vision Res*. 1985;25:1531–1535.
11. Snodderly DM, Brown PK, Delori FC, Auran JD. The macular pigment, I: absorbance spectra, localization, and discrimination from other yellow pigments in primate retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984;25:660–673.
12. Santiesteban Freixas R y Luis González S. Anatomía funcional del órgano visual. En: Santiesteban Freixas R et al. *Oftalmología pediátrica*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010: capítulo 4.
13. Bone RA, Landrum JT, Fernandez L and Tarsis SL. Analysis of the macular pigment by HPLC: Retinal distribution and age study. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*. 1988; 29:843-849
14. Widomska J, K Subczynski W. Why has Nature Chosen Lutein and Zeaxanthin to Protect the Retina?. *J Clin Exp Ophthalmol*. 2014;5:1-22.
15. Ahmed SS, Lott MG, Marcus DM. The macular xanthophylls. *Surv Ophthalmol*. 2005; 50:183–193.
16. Johnson EJ. The role of carotenoids in human health. *Nutr Clin Care*. 2002; 5:56–65.
17. Abdel-Aal E, Akhtar H, Zaheer K, Ali, R. Dietary Sources of Lutein and Zeaxanthin Carotenoids and Their Role in Eye Health. *Nutrients*. 2013; 5:1169-1185.
18. Mendes-Pinto MM, Sansiaume E, Hashimoto H, Pascal AA, Gall A, Robert B. Electronic Absorption and Ground State Structure of Carotenoid Molecules. *J Phys Chem B*. 2013; 117: 11015–11021.
19. Bone R, Landrum J, Friedes L, Gomez C, Kilburn M, Menendez E, Vidal I, Wang W. Distribution of Lutein and Zeaxanthin Stereoisomers in the Human Retina. *Experimental Eye Research*. 1997; 64:211-218.
20. Khachik F, de Moura F, Zhao DY, Aebischer CP, Bernstein PS. Transformations of Selected Carotenoids in Plasma, Liver, and Ocular Tissues of Humans and in Non primate Animal Models. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2002; 43:3383-3391.

21. Wisniewska A, Widomska J, Subczynski WK. Carotenoid-membrane interactions in liposomes: effect of dipolar, monopolar, and non polar carotenoids. *Acta Biochim Pol.* 2006; 53:475–484.
22. Wisniewska A, Subczynski WK. Effects of polar carotenoids on the shape of the hydrophobic barrier of phospholipid bilayers. *Biochim Biophys Acta.* 1998; 1368:235–246.
23. Subczynski WK, Wisniewska-Becker A, Widomska J. Can macular xanthophylls replace cholesterol in formation of the liquid-ordered phase in lipid-bilayer membranes? *Acta Biochim Pol.* 2012; 59:119–124.
24. Seno K, Kishimoto M, Abe M, Higuchi Y, Mieda M, et al. Light-and guanosine 5'-3-O-(thio) triphosphate-sensitive localization of a G protein and its effector on detergent-resistant membrane rafts in rod photoreceptor outer segments. *J Biol Chem.* 2001; 276:20813–20816.
25. Boesze-Battaglia K, Dispoto J, Kahoe MA. Association of a photoreceptor-specific tetraspanin protein, ROM-1, with triton X-100-resistant membrane rafts from rod outer segment disk membranes. *J Biol Chem.* 2002; 277:41843–41849.
26. Carpentier S, Knaus M, Suh M. Associations between Lutein, Zeaxanthin, and Age-Related Macular Degeneration: An Overview. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2009; 49:313-326.
27. Bone RA, Landrum JT, Hime GW, Cains A, Zamor J. Stereochemistry of the human macular carotenoids. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993; 34:2033–204
28. Schalch W, Landrum JT, Bone RA. The Eye. En: Britton G, Liaaen-Jensen S, Pfander H. *Carotenoids Volume 5: Nutrition and Health.* Basel: Birkhäuser Verlag; 2009: Pag. 301-334.
29. Snodderly DM, Handelman GJ, Adler AJ. Distribution of individual macular pigment carotenoids in central retina of macaque and squirrel monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991; 32:268–279.
30. Rapp LM, Maple SS, Choi JH. Lutein and Zeaxanthin Concentrations in Rod Outer Segment Membranes from Perifoveal and Peripheral Human Retina. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2000; 41:1200-1209.
31. Gass JD. Muller cell cone, an overlooked part of the anatomy of the fovea centralis: hypotheses concerning its role in the pathogenesis of macular hole and foveomacular retinoschisis. *Arch Ophthalmol.* 1999; 117:821–823.
32. Organisciak DT, Vaughan DK. Retinal light damage: mechanisms and protection. *Prog Retin Eye Res.* 2010; 29, 113–134.
33. Boettner EA, Wolter JR. Transmission of the ocular media. *Investigative Ophthalmology.* 1962; 1:776-783.
34. Laube T, Apel H & Koch H-R. Ultraviolet radiation absorption of intraocular lenses. *Ophthalmology.* 2004; 111:880–885.
35. Barker FM, Brainard GC, Dayhaw-Barker P. Transmission of the human lens as a function of age. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991; 32:1083.
36. Noell WK, Walker W, Kang B, Berman S. Retinal damage by visible light. *Invest Ophthalmol.* 1966; 5: 450–473.
37. Algere P, Marshall J, Seregard S. Age-related maculopathy and the impact of blue light hazard. *Acta Ophthalmologica Scandinavica.* 2006; 84:4-15.
38. Conn PF, Schalch W, Truscott TG. The singlet oxygen and carotenoid interaction. *J Photochem Photobiol B.* 1991; 11:41–47.
39. Di Mascio P, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. *Am J Clin Nutr.* 1991; 53:194S–200S.
40. Johnson, J. Do carotenoids serve as transmembrane radical channels?. *Free Radical Biology and Medicine.* 2009; 47:321-323.
41. Bone RA, Landrum JT, Mayne ST, et al. Macular pigment in donor eyes with and without AMD: a case-control study. *Invest Ophthalmol/Vis Sci.* 2001;42:235-40.
42. Bernstein PS, Khachik F, Carvalho LS, et al. Identification and quantitation of carotenoids and their metabolites in the tissues of the human eye. *Exp Eye Res.* 2001; 72:215-23.
43. Snodderly DM, Auran JD, Delori FC. The macular pigment. II. Spatial distribution in primate retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984;25:674-85.

44. Leung I, M Phil. Macular pigment: New clinical methods of detection and the role of carotenoids in age-related macular degeneration. *Optometry - Journal of the American Optometric Association*. 2008; 79:266-272.
45. Delgado Melendro C. La importancia de la dieta en la degeneración macular asociada a la edad y su relación con el pigmento macular. *Máster en Rehabilitación Visual*. Universidad de Valladolid. 2014; 13-16.
46. Smollon W, Wooten B, Hammond B. Photopigment self-screening and the determination of macular pigment absorbance using heterochromatic flicker photometry. *Experimental Eye Research*. 2015; 140:10-18.
47. Snodderly D, Mares J, Wooten B, Oxtun L, Gruber M, Ficek, T. Macular Pigment Measurement by Heterochromatic Flicker Photometry in Older Subjects: The Carotenoids and Age-Related Eye Disease Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2004; 45:531.
48. Robson A, Holder G, Moreland J, Kulikowski J. Chromatic VEP assessment of human macular pigment: comparison with minimum motion and minimum flicker profiles. *Visual Neuroscience*. 2006; 23:275-283.
49. Raphael S, MacLeod D. Mesopic luminance assessed with minimum motion photometry. *Journal of Vision*. 2011; 11:14-14.
50. Dragostinoff N, Werkmeister R, Kaya S, Weigert G, Pemp B, Sacu S, Garhöfer G, Schmidt-Erfurth U, Schmetterer L. Short- and mid-term repeatability of macular pigment optical density measurements using spectral fundus reflectance. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012; 250:1261-1266.
51. Dolz Marco R, Gallego Pinazo R, Pinazo Durán M, Díaz Llopis M. Densidad óptica de pigmento macular. *Revista de información e investigación oftalmológica de Laboratorios Thea*. 2013; 68.
52. Sauer L, Schweitzer D, Ramm L, Augsten R, Hammer M, Peters S. Impact of Macular Pigment on Fundus Autofluorescence Lifetimes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015; 56:4668.
53. Frampton G, Kalita N, Payne L, Colquitt J, Loveman E. Accuracy of fundus autofluorescence imaging for the diagnosis and monitoring of retinal conditions: a systematic review. *Health Technology Assessment*. 2016; 20:1-108.
54. Bernstein P, Yoshida M, Katz N, McClane R, Gellermann W. Raman detection of macular carotenoid pigments in intact human retina. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39:2003-2011.
55. Bernstein P, Zhao D, Sharifzadeh M, Ermakov I, Gellermann W. Resonance Raman measurement of macular carotenoids in the living human eye. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2004; 430:163-169.
56. Howarth PA, Bradley A. The longitudinal chromatic aberration of the human eye and its correction. *Vis Res*. 1986; 26:361-6.
57. Loughman J, Davison P, Nolan J, Akkali M, Beatty S. Macular pigment and its contribution to visual performance and experience. *Journal of Optometry*. 2010;3:74-90.
58. Renzi L, Snodderly DM, Hammond BR. Reduction of surround suppression and enhancement of discriminability by macular pigment. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2009; 50:1703.
59. Stringham J, Bovier E, Wong J, Hammond B. The Influence of Dietary Lutein and Zeaxanthin on Visual Performance. *Journal of Food Science*. 2010; 75:R24-R29.
60. Davies NP, Morland AB. Macular pigments: their characteristics and putative role. *Prog Ret Eye Res*. 2004; 23:533-59.
61. Stringham JM, Hammond Jr BR. The glare hypothesis of macular pigment function. *Optom Vis Sci*. 2007; 84:859-64.
62. Stringham JM, Hammond Jr BR. Macular pigment and visual performance under glare conditions. *Optom Vis Sci*. 2008; 85:82-8.
63. Stringham JM, Snodderly DM. Macular pigment reduces visual discomfort. *ARVO Abstr Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 1702.
64. Vachali P, Besch B, Bernstein P. Carotenoids and Age-Related Macular Degeneration. En: Preedy V. *Handbook of nutrition, diet and the eye*; Burlington: Elsevier Science; 2014: Pag.77-84.
65. Berendschot T, Plat J. Plant Stanol and Sterol Esters and Macular Pigment Optical Density. En: Preedy V. *Handbook of Nutrition, Diet and the Eye; diet and the eye*; Burlington: Elsevier Science; 2014: Pag.441-449.

66. Jin Y, Xi C, Qin J, Preedy VR, Yong J. Vitamin D and Age-Related Macular Degeneration. En: Preedy V. Handbook of Nutrition, Diet and the Eye; diet and the eye; Burlington: Elsevier Science; 2014: Pag.339-348.
67. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, et al. 1994. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. JAMA. 1994; 272:1413–1420.
68. Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 1992; 110:1701–1708.
69. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Arch. Ophthalmol. 2001; 119:1417– 36.
70. AREDS ORG. AREDS2.ORG. www.areds2.org [30 de Abril de 2016].
71. Lyle B, Mares-Perlman J, Klein B, Klein R, Greger J. Antioxidant Intake and Risk of Incident Age-related Nuclear Cataracts In the Beaver Dam Eye Study. American Journal of Epidemiology. 1999; 149:801-809.
72. Gale CR, Hall NF, Phillips DIW and Martyn CN, Plasma antioxidant vitamins and carotenoids and age-related cataract. Ophthalmology . 2001; 108:1992–1998.
73. Vu HT, Robman L, Hodge A, McCarty CA and Taylor HR, Lutein and Zeaxanthin and the Risk of Cataract: The Melbourne Visual Impairment Project. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006; 47:3783–3786
74. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and Beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9. Arch Ophthalmol. 2001; 119:1439–52
75. Chylack LT Jr, Brown NP, Bron A, Hurst M, K"opcke W, et al. The Roche European American Cataract Trial (REACT): a randomized clinical trial to investigate the efficacy of an oral antioxidant micronutrient mixture to slowprogression of age-related cataract. Ophthalmic Epidemiol. 2002; 9:49–80
76. Demmig-Adams B, Adams R. Eye Nutrition in Context: Mechanisms, Implementation, and Future Directions. Nutrients. 2013; 5:2483-2501.
77. Renzi L, Bovier E, Hammond B. A role for the macular carotenoids in visual motor response. Nutritional Neuroscience. 2013; 16:262-268.
78. Olmedilla B. Nutrición y salud ocular. En: Beltrán B, Blanco R, Bosch J, Cañada D, Carbajal A et al. Manual práctico de nutrición y salud; Madrid: KELLOGG ESPAÑA; 2012: Pag.377-388.
79. Anshel J. Why optometrists should include nutrition counseling in their practices. Optometry - Journal of the American Optometric Association. 2010; 81:364-366.