

UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

FACULTAD DE FARMACIA.

GRADO DE ÓPTICA Y OPTOMETRÍA.

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública.



TRABAJO FIN DE GRADO.

EFICACIA DE LOS SUPLEMENTOS NUTRICIONALES, PARA
DETENER LA PROGRESIÓN Y PREVENIR LA DEGENERACIÓN
MACULAR ASOCIADA A LA EDAD (DMAE).

Paula Agredano Vera.

Tutor: Juan Ramón Lacalle Remigio.



UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

FACULTAD DE FARMACIA.

GRADO DE ÓPTICA Y OPTOMETRÍA.

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública.

TRABAJO FIN DE GRADO.

Revisión Bibliográfica.

EFICACIA DE LOS SUPLEMENTOS NUTRICIONALES, PARA
DETENER LA PROGRESIÓN Y PREVENIR LA DEGENERACIÓN
MACULAR ASOCIADA A LA EDAD (DMAE).

Fecha de presentación: 19 de Julio de 2021.

Paula Agredano Vera.

Tutor: Juan Ramón Lacalle Remigio.

*A mi familia y amigos,
por apoyarme en esta experiencia,
por confiar en mí y recordarme,
que todo esfuerzo tiene su recompensa.*

*A todos los profesores que me han ayudado a mejorar,
en especial a mi tutor Juan Ramón Lacalle Remigio,
por su dedicación y esfuerzo
y sus acertados consejos. Gracias.*

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	4
2. ABSTRACT.....	5
3. INTRODUCCIÓN	6
3.1. Definición de la degeneración macular asociada a la edad.....	6
3.2. Etiología.....	7
3.3. Clasificación de la degeneración macular asociada a la edad.....	7
3.4. Vitaminas y minerales antioxidantes que pueden contribuir con la prevención y la progresión de la DMAE.....	8
3.5. Justificación de la revisión.....	10
4. OBJETIVO.....	11
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
5.1. Pregunta PICO	12
5.2. Criterios de inclusión.....	12
5.3. Fuentes de búsqueda.....	13
5.4. Estrategia de búsqueda y selección de estudios.....	13
5.5. Evaluación de la calidad de los estudios.....	14
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	17
7. CONCLUSIONES	28
8. REFERENCIAS.....	29

1. RESUMEN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE), es una de las enfermedades oculares que más causa ceguera en los países desarrollados. Esta degeneración macular hace que los pacientes empiecen a perder la visión central poco a poco. El mayor problema de esta enfermedad es que no cuenta con un tratamiento curativo, lo que quiere decir que es una enfermedad crónica; por lo que la única opción, es encontrar diferentes fármacos o terapias para ralentizar la progresión de la enfermedad. A lo largo de los años se han ido barajando diferentes alternativas para poder frenar los signos y los síntomas de esta degeneración macular. Una de las alternativas más estudiadas en la actualidad es el poder que tiene la administración de suplementos nutricionales antioxidantes para el retraso de la progresión y la prevención de la enfermedad. En la siguiente revisión sistemática, trataremos de valorar diferentes ensayos clínicos recientes, para obtener una conclusión sobre los efectos que provocan estos nutrientes sobre la DMAE en estos últimos años. Utilizando diferentes estrategias de búsquedas en la base de datos Pubmed.

Una vez realizada la adquisición de los ensayos clínicos, analizamos los resultados obtenidos para ver si la ingesta de vitaminas C y E, zinc, ácidos grasos omega-3, betacarotenos, luteína y zeaxantina; entre otros suplementos; resulta beneficiosa para los pacientes que sufren DMAE; ya sea en estadios tempranos o tardíos (húmeda o atrófica). También, tratamos de justificar el posible beneficio que tendría la toma de estos nutrientes, para personas sanas que tengan antecedentes familiares con DMAE o tengan factores de riesgo para padecer esta degeneración.

2. ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) is one of the most common eye diseases causing blindness in developed countries. This macular degeneration causes patients to gradually begin to lose central vision. The biggest problem with this disease is that there is no curative treatment, which means that it is a chronic disease, so the only option is to find different drugs or therapies to slow down the progression of the disease. Over the years, different alternatives have been considered to slow down the signs and symptoms of macular degeneration. One of the most studied alternatives at present is the power of antioxidant nutritional supplements to delay the progression and prevent the disease. In the following systematic review we will try to evaluate different recent clinical trials in order to reach a conclusion on the effects of these nutrients on AMD in recent years. Using different search strategies in databases such as Pubmed.

Once the clinical trials have been acquired, we will analyse the results obtained to see if the intake of vitamins C and E, zinc, omega-3 fatty acids, beta-carotenes, lutein and zeaxanthin, among other supplements, is beneficial for patients suffering from AMD, whether in early or late stages (wet or atrophic). We also sought to justify the potential benefit of taking these nutrients for healthy people with a family history of AMD and risk factors for AMD.

3. INTRODUCCIÓN

La DMAE, es una de las enfermedades que causan ceguera con más frecuencia, sobre todo, en los países desarrollados. Hasta ahora, no tenemos un tratamiento curativo para dicha enfermedad. Pero cada vez se realizan una mayor cantidad de estudios sobre la eficacia que tendría suministrar determinadas sustancias nutricionales para frenar la enfermedad o procurar evitar su aparición a través de la modificación de la dieta. Algunos pacientes afortunados, son candidatos para optar por un tratamiento con láser, esto solo sucede en ocasiones determinadas y no implica que la enfermedad haya desaparecido. (García Layana, 1998).

Hoy en día, se considera muy importante realizar un análisis de los factores de riesgo relacionados con la DMAE, para poder aplicar un tratamiento profiláctico en la mayor brevedad posible, para evitar su aparición.

3.1. Definición de la degeneración macular asociada a la edad.

La DMAE, afecta principalmente a la región macular, es decir, a la parte central de la retina. En la primera etapa suelen aparecer drusas, que son depósitos lipídicos que se almacenan debajo del epitelio pigmentario de la retina (EPR). Estos depósitos suelen ser de color amarillento y pueden modificar el EPR. Cuando la enfermedad avanza, puede producirse una atrofia total del epitelio en zonas puntuales. En algunos casos, pueden desarrollarse nuevos vasos, bajo el EPR y a su vez, esto puede provocar hemorragias en la retina (Evans and Lawrenson, 2017a).

En las primeras fases de la enfermedad, los pacientes no suelen tener sintomatología; pero al llegar a fases más avanzadas, empiezan a perder parte de su visión central de forma progresiva (Evans and Lawrenson, 2017a).

3.2. Etiología.

Desconocemos actualmente cuál es la causa de la aparición de la DMAE. Se han propuesto diferentes factores etiológicos, como son la predisposición genética, los factores ambientales y la edad avanzada de los pacientes.

Los pacientes con mayor edad son más propensos a sufrir la enfermedad, ya que, a mayor edad, podrían producirse mayor número de lesiones en el tejido debilitado e incluso, aumentar su gravedad y bilateralidad. Sin embargo, factores como el sexo, la raza o el nivel socio económico no han sido considerados factores significativos para el desarrollo de la enfermedad.

También, se ha propuesto que ciertos genes pueden intervenir en la aparición de la enfermedad, lo que explica la agregación familiar de casos de DMAE.

No tenemos evidencias concluyentes sobre la relación de ciertos factores sistémicos o enfermedades y la DMAE. Aunque, esto podría influir en algunos pacientes. Entre estos factores se encuentran; el tabaquismo, las dietas ricas en grasas, el consumo de alcohol, el consumo de estrógenos, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y las enfermedades cardiovasculares.

Sin embargo, estos factores de riesgo, por separado, no tendrían por qué ser determinantes a la hora de desarrollar la enfermedad. Una combinación de ellos sí que podría dar lugar a desarrollar DMAE (Navarro Alemany, 2009).

3.3. Clasificación de la degeneración macular asociada a la edad.

Podemos encontrar varios tipos de DMAE, dependiendo de los signos y síntomas de los pacientes.

DMAE temprana: En esta variante de la enfermedad es habitual encontrar drusas en la retina e incluso alteraciones en el EPR.

A la fase de la enfermedad que pasa de DMAE temprana a tardía se le llama intermedia.

DMAE tardía: Suele aparecer en etapas más avanzadas de la enfermedad. A su vez ésta se clasifica dos tipos.

- I. DMAE atrófica: Constituye el 85% de las degeneraciones maculares tardías, tal y como lo reporta el artículo (Evans and Lawrenson, 2017a). Se caracteriza por la pérdida lenta de la visión central, conservando la periférica y también por sus lesiones atróficas.
- II. DMAE húmeda: Se produce a causa de un crecimiento anormal de neovasos, de origen coroideo. Cuando la membrana de Bruch se rompe; estos vasos se sitúan debajo del EPR e incluso entre el espacio restante entre el EPR y las otras capas de la retina. Esta neovascularización podría dar lugar a una cicatriz fibrosa y esta a su vez a una degeneración disciforme senil (Evans and Lawrenson, 2017a).

3.4. Vitaminas y minerales antioxidantes que pueden contribuir con la prevención y la progresión de la DMAE.

1.- Los Carotenoides son algunos de los fitoquímicos de colores más importantes que se presentan como isómeros, y son responsables de los colores brillantes de una variedad de frutas y verduras. (Khoo et al, 2011).

- Betacaroteno: El betacaroteno, es un pigmento y a su vez, una provitamina capaz de convertirse en vitamina A, cuando el cuerpo lo necesita. Se encuentra en verduras y frutas como la zanahoria o la calabaza. Además, tiene función antioxidante y antiinflamatoria (3).
- Luteína y Zeaxantina: Estos pigmentos amarillos, anaranjados y antioxidantes se encuentran presente en alimentos de consumo cotidiano, como frutas y verduras. Estos pigmentos maculares evitan que la luz azul llegue a las estructuras de la retina (4). La luteína y la zeaxantina son los principales carotenoides que se encuentran como pigmentos de color en la retina del ojo humano. Estos pigmentos actúan proporcionando protección a los tejidos oculares frente a la luz ultravioleta. De esta forma podría prevenir el posible daño oxidativo de las células maculares y evitar también el desarrollo de DMAE (5).

2.- Vitaminas

- Vitamina E. Es una vitamina antioxidante y liposoluble, que protege al tejido corporal del daño causado por los radicales libres. Además, mantiene fuerte al

sistema inmune. Es posible que tenga un papel importante en afecciones relacionadas con el envejecimiento como la DMAE (6).

- Vitamina C. Es una vitamina hidrosoluble y antioxidante, necesaria para el crecimiento y el desarrollo normal de todas las partes del cuerpo. El aporte procede del consumo de alimentos ricos en esta vitamina ya que el cuerpo no la produce ni la almacena (7).

3.- Zinc. Es el segundo oligoelemento más abundante de nuestro cuerpo después del hierro. Es necesario para que el sistema inmunitario funcione correctamente. Participa en el crecimiento y la división de las células, en el metabolismo de los carbohidratos y en la cicatrización. Las proteínas animales son ricas en este oligoelemento (8).

4.- Omega 3. Los ácidos grasos poliinsaturados, proceden de la dieta, porque no los sintetiza el cuerpo humano. Tienen diversas funciones como fortalecer a las neuronas o evitar problemas cardiovasculares. Se encuentran en pescados, semillas, frutos secos y aceites (9).

5.- Suplementos AREDS y AREDS2. Son suplementos dietéticos que están formados por muchos de los minerales, vitaminas y ácidos grasos nombrados anteriormente. Su ingesta podría resultar beneficiosa para la ralentización de la progresión de algunas patologías oculares, como la DMAE. Aun así, estos suplementos siguen siendo objeto de estudio. Estos suplementos, fueron estudiados por dos ensayos clínicos. El primer Estudio de Enfermedades Oculares Relacionadas con la Edad (AREDS), fue llevado a cabo, por el National Eye Institute y finalizó en 2001. Gracias a él, se demostró la eficacia de esta suplementación; ya que, es capaz de reducir el riesgo en un 25% de que los pacientes con DMAE progresen a fases avanzadas, protegiendo así su visión central.

Después de 10 años, se realizó un segundo estudio; AREDS2. Se realizaron diversas pruebas con nutrientes antioxidantes que no se incluyeron en el estudio del 2001 como la luteína, zeaxantina y ácidos grasos omega-3. Los pacientes seleccionados de este estudio tomaron este suplemento todos los días durante 5 años. Esta suplementación reducía al 18% aproximadamente el desarrollo de DMAE avanzada. El estudio sostiene que agregar luteína y zeaxantina a la fórmula AREDS y eliminar los betacarotenos proporcionará seguridad y eficacia a todos los pacientes con DMAE. Otra ventaja, de este tipo de suplementos es que sus efectos tienen bastante durabilidad (10).

3.5. Justificación de la revisión.

Cabe destacar que, aun habiendo una gran cantidad de suplementos minerales y vitamínicos para prevenir o frenar la enfermedad, las evidencias científicas no son concluyentes, y a veces contradictorias con otros estudios. Eso hace necesario que se realicen revisiones sistemáticas sobre esta cuestión.

En el pasado se han realizado varias revisiones (Evans and Lawrenson, 2017a) y (Evans and Lawrenson, 2017b), pero la aparición de nuevos estudios sobre estos suplementos justifica una actualización de aquellas revisiones. Ese es el propósito de este trabajo de fin de grado.

4. OBJETIVO

El objetivo principal de este trabajo es revisar sistemáticamente las evidencias científicas publicadas sobre la eficacia de la ingesta de suplementos nutricionales, ya sean vitaminas o minerales, para prevenir o retrasar el progreso de la degeneración macular asociada a la edad durante estos últimos años.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Pregunta PICO

Para enmarcar la búsqueda, en primer lugar, he planteado la siguiente pregunta de investigación.

¿Es eficaz la ingesta de suplementos de vitaminas y minerales antioxidantes para detener la progresión o prevenir la aparición de la degeneración macular asociada a la edad?

Esta pregunta incluye los siguientes elementos de la revisión.

- **Pacientes:** Personas sanas con antecedentes de la enfermedad o pacientes con degeneración macular asociada a la edad en sus diferentes estadios: inicial o tardía.
- **Intervención:** Tratamiento con suplementos nutricionales de vitaminas y minerales antioxidantes.
- **Comparación:** El tratamiento control será el placebo.
- **Resultado:** Medición de la densidad de pigmentos maculares y control de la integridad retiniana.

5.2. Criterios de inclusión.

5.2.1. Tipo de estudio.

Ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas.

5.2.2. Tipo de participantes.

Pacientes con DMAE en todas sus fases (temprana, intermedia y tardía) y pacientes sin DMAE, pero con antecedentes familiares que puedan desencadenar el desarrollo de la enfermedad.

5.2.3. Tipo de intervención.

En este trabajo se incluyen ensayos en los cuales se administraban varias vitaminas y minerales antioxidantes de forma aislada o de forma

combinada y se comparaban con la toma de placebo o de ningún tratamiento. Las vitaminas y minerales utilizados, tienen componentes antioxidantes o componentes relevante para la función visual. Los principales suplementos nutricionales están compuestos por: vitamina E y C, carotenoides (betacarotenos, luteína y zeaxantina), selenio, zinc, ácidos grasos omega-3 y algunos alimentos como el azafrán.

5.2.4. Tipo de resultados medidos.

Los resultados que se midieron en los pacientes participantes, y considerados para la revisión son:

-La progresión de la DMAE temprana, intermedia y tardía (neovascular o atrófica)

-La progresión de la pérdida de visión

-La prevención de desarrollar DMAE en pacientes con antecedentes personales.

5.3. Fuentes de búsqueda.

Se utilizaron búsquedas electrónicas. Las búsquedas se hicieron consultado la base de datos Pubmed (11).

5.4. Estrategia de búsqueda y selección de estudios.

Se estableció la siguiente estrategia de búsqueda:

“(Age-related macular degeneration AND prevention AND progression AND supplements)”. Para centrar la búsqueda de ensayos clínicos y revisiones sistemáticas, se optó por seleccionar los filtros; “Clinical trial” y “Systematic review”.

Además, para la obtención del texto completo de los artículos seleccionados también se utilizó el filtro “Full text” de Pubmed. El número de resultados se mantuvo al utilizar este filtro.

En un segundo paso, seleccioné los ensayos que por su título o resumen contenían las palabras clave como “DMAE”, “supplementation”, “progression”, “prevention”.

Como en la búsqueda localicé dos revisiones sistemáticas muy completas (Evans and Lawrenson, 2017a) y (Evans and Lawrenson, 2017b), limité la búsqueda a los ensayos clínicos publicados desde 2017 hasta la actualidad. Utilicé la siguiente estrategia:

“(Age-related macular degeneration AND (antioxidant OR vitamin OR carotene OR selenium OR tocopherol))”. También, fueron utilizados los filtros nombrados anteriormente como; “Clinical trial” y “Full text”.

Las búsquedas, la selección de las publicaciones, la lectura y revisión fueron realizadas únicamente por la autora del trabajo.

5.5. Evaluación de la calidad de los estudios.

Para evaluar la calidad de los ensayos clínicos seleccionados y la fiabilidad de sus resultados. Apliqué un instrumento desarrollado por la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo de cada uno de los ensayos aleatorios(Higgins et al., 2016).

Esta evaluación consiste en responder a una serie de preguntas relacionadas con el proceso de aleatorización de los ensayos, las desviaciones con respecto a la intervención asignada o de la adherencia a la intervención, la pérdida de datos de resultados, la medición de los resultados, y por último, la selección de los resultados publicados. Éstas están separadas en 5 dominios. A cada pregunta que se encuentra dentro de los dominios se responde con: sí (S), posiblemente sí (PS), posiblemente no (PN), no (N) y sin información (S.I.).

A continuación, se muestra la tabla utilizada para la evaluación de estos ensayos:

Dominio 1: Proceso de aleatorización	Respuesta
1.1 ¿Se generó una secuencia aleatoria de asignación?	S –PS –PN –N - S.I.
1.2 ¿Se ocultó la asignación aleatoria a los participantes (pacientes y personal) hasta que se les incluyó y asignó a un brazo de tratamiento?	S –PS –PN –N - S.I.
1.3 ¿Hay diferencias basales entre los brazos de tratamiento que indiquen que hay un problema con la aleatorización?	S –PS –PN –N - S.I.
Dominio 2a: Desviaciones con respecto a la intervención asignada	Respuestas
2.1 ¿Conocían los participantes (pacientes) el tratamiento que se les había asignado durante el estudio?	S –PS –PN –N - S.I.
2.2 ¿Conocían el personal asistencial y quienes administraban la intervención cuál era el tratamiento que se les había asignado a los pacientes durante el estudio?	S –PS –PN –N - S.I.
Solamente si la respuesta a 2.1 o 2.2 es S -PS	
2.3 ¿Hubo desviaciones de la intervención asignada a causa del contexto del ensayos?	S –PS –PN –N - S.I.
2.4 Si 2.3 es S –PS, ¿Es posible que esas desviaciones han afectado el resultado?	S –PS –PN –N - S.I.
2.5 Si 2.4 es S –PS, ¿Estas desviaciones de las intervenciones asignadas se repartieron equilibradamente entre los grupos?	S –PS –PN –N - S.I.
2.6 ¿Se hizo un análisis adecuado para estimar el efecto de la asignación a la intervención?	S –PS –PN –N - S.I.
2.7 Si 2.6 es PN –N –S.I., ¿Hay un posible impacto sustancial (en los resultados) del fallo al analizar a los participantes en el grupo al que se les asignó aleatoriamente?	S –PS –PN –N - S.I.
Dominio 2b: Desviaciones de la adherencia a la intervención	Respuestas
2.1 ¿Conocían los participantes (pacientes) el tratamiento que se les había asignado durante el estudio?	S –PS –PN –N - S.I.
2.2 ¿Conocían el personal asistencial y quienes administraban la intervención cuál era el tratamiento que se les había asignado a los pacientes durante el estudio?	S –PS –PN –N - S.I.
Solamente si la respuesta a 2.1 o 2.2 es S -PS	
[Si aplicable] 2.3 Si 2.1 o 2.2 es S –PS: ¿Hubo intervenciones no incluidas en el protocolo que se administraran de forma equilibrada entre los grupos de intervención o tratamiento?	S –PS –PN –N - S.I.
[Si aplicable] 2.4 Si 2.3 es S –PS, ¿Es posible que hubiera fallos al implementar las intervenciones que hayan afectado el resultado?	S –PS –PN –N - S.I.
[Si aplicable] 2.5 ¿Hubo falta de adherencia a las intervenciones asignadas que podrían haber afectado a los resultados en los pacientes?	S –PS –PN –N - S.I.
2.6 Si 2.3 es N –PN -S.I., o 2.4 o 2.5 son S –PS: ¿Se hizo un análisis adecuado para estimar el efecto de la adherencia a la intervención?	S –PS –PN –N - S.I.
Dominio 3: Pérdidas de datos de resultados	Respuestas
3.1 ¿Se disponían de los datos de todos, o casi todos, los participantes aleatorizados?.	S –PS –PN –N - S.I.

3.2 Si 3.1 es N –PN –N.I.: ¿Hay evidencia de que los resultados no estaban sesgados por la existencia de valores perdidos?	S –PS –PN –N - S.I.
3.3 Si 3.2 es N -PN: ¿Podrían variar la distribución de los valores perdidos, dependiendo del valor real de la medida?	S –PS –PN –N - S.I.
3.4 Si 3.3 es S –PS –S.I.: ¿Es probable que varíe la distribución de los valores perdidos, dependiendo del valor real de la medida?	S –PS –PN –N - S.I.
Dominio 4: Medición de los resultados	Respuestas
4.1 ¿Era inadecuado el método para medir el resultado?	S –PS –PN –N - S.I.
4.2 ¿Pueden existir diferencias entre los grupos de tratamiento con respecto al método de medida o de valoración?	S –PS –PN –N - S.I.
4.3 Si 4.1 y 4.2 es N -PN: ¿Conocían los evaluadores de los resultados la intervención que recibieron los participantes en el estudio?	S –PS –PN –N - S.I.
4.4 Si 4.3 es S –PS: ¿Podría haber influido el conocimiento de la intervención administrada en la valoración del resultado?	S –PS –PN –N - S.I.
4.5 Si 4.4 es S –PS –S.I.: ¿Es probable que el conocimiento de la intervención recibida influyera sobre la valoración del resultado?	S –PS –PN –N - S.I.
Dominio 5: Selección de los resultados publicados	Respuestas
5.1 ¿Se analizaron los datos de acuerdo con un plan de análisis especificado previamente y escrito antes de que se revelasen (desenmascarasen) los datos para analizarlos?	S –PS –PN –N - S.I.

Tabla 1. Preguntas de la evaluación de calidad de los resultados.

Una vez contestadas todas las preguntas con cada estudio, podemos estudiar la calidad de cada uno de ellos, teniendo en cuenta sus respuestas.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Figura 1 se resume el proceso de búsqueda y selección de artículos.

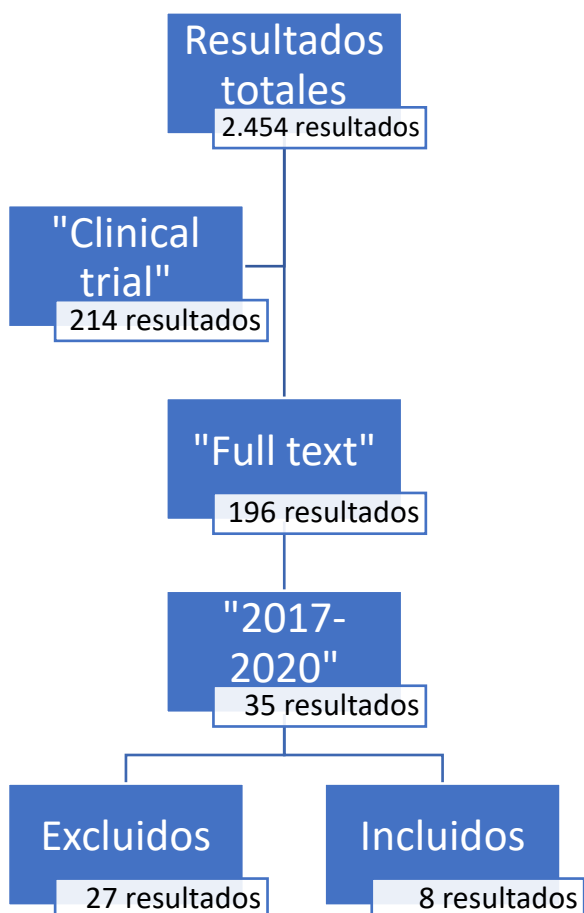


Figura 1. Resultado de los ensayos escogidos.

Para la realización de este trabajo se ha tomado como referencia los artículos (Evans and Lawrenson, 2017a) y (Evans and Lawrenson, 2017b). Estos autores, llevaron a cabo dos revisiones bibliográficas, en las cuales se incluyó información hasta el año 2017. A partir de dicho año, ampliaremos la información encontrada hasta la actualidad.

Los datos más relevantes de los diez artículos recolectados, los recojo en la Tabla 2 y Tabla 3, con la información sobre la eficacia de las sustancias antioxidantes descritas en cada artículo.

❖ Datos relevantes de los artículos seleccionados como referencia.

Identificación.	Tipo de estudio.	Suplemento/s nutricionales analizados.	Nº de participantes y edad.	Distribución del estudio.	Tipo de DMAE.	Método de medida.	Duración del tratamiento y de seguimiento.	Eficacia de los suplementos estudiados.
(Evans and Lawrenson, 2017a)	Revisión sistemática.	Vitamina E y C, beta-carotenos, luteína, zeaxantina y suplementos multivitamínicos.	Desde ensayos con 941 participantes hasta grupos de 55.614 personas (Hombres y mujeres).	Dos grupos, en el que uno de ellos era el grupo control (placebo) y el otro el grupo al que se le administraba el suplemento.	Pacientes sanos y con DMAE.	Fondo de ojo y medición de la densidad de pigmento macular y sensibilidad al contraste entre otros.	Desde 4 a 12 años.	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamina E : No eficacia. • Beta-caroteno: No eficacia. • Vitamina C: Eficacia dudosa. • Luteína: Eficacia dudosa. • Zeaxantina: Eficacia dudosa.
(Evans and Lawrenson, 2017b)	Revisión sistemática.	Suplementos multivitamínicos como; Zinc, vitamina E, luteína y zeaxantina.	Desde ensayos con 110 participantes, hasta grupos de 3.791 personas.(Hombres y mujeres).	Dos grupos, en el que uno de ellos era el grupo control (placebo) y el otro el grupo al que se le administraba el suplemento.	Pacientes con DMAE temprana, moderada y tardía.	Fondo de ojo y medición del pigmento macular y sensibilidad al contraste, entre otros.	Desde 9 meses a 6 años.	<ul style="list-style-type: none"> • Zinc: No eficacia. • Luteína y zeaxantina: No eficacia. • Vitamina E: No eficacia.

Tabla 2. Información relevante de los artículos de referencia.

❖ Datos relevantes sobre los artículos seleccionados para la ampliación de la información.

Identificación.	Tipo de estudio.	Suplemento/s nutricionales analizados.	Duración del tratamiento.	Nº de participantes y edad.	Distribución del estudio.	Tipo de DMAE.	Métodos de medida.	Duración del seguimiento.	Eficacia de los suplementos estudiados.
(Akuffo et al., 2017)	Ensayo aleatorizado, doble ciego.	Zinc y la meso-zeaxantina.	2 años.	121 pacientes de los cuales 98 terminó el tratamiento. Edad media de 65 años.	Grupo 1: zinc y meso-zeaxantina. Grupo 2: zinc.	DMAE temprana.	Evaluación de la función visual, sensibilidad al contraste(CS), densidad de pigmentos maculares(fotometría de parpadeo heterocromática personalizada).	Intervalo de 6 meses hasta los 2 años.	<ul style="list-style-type: none"> • Zinc: No eficacia. • Zinc y meso-zeaxantina: Eficaz.
(Parravano et al., 2019)	Estudio prospectivo, doble ciego, monocéntrico y aleatorizado.	Macuprev® (luteína, zeaxantina, N-acetilcisteína, bromelina, vitamina D 3, vitamina B 12, ácido alfa-lipoico, rutina, vitamina C, óxido de zinc, Vaccinium myrtillus, antocianósidos,	6 meses.	30 pacientes de 68.50 ± 8.79 años.	Grupo 1: Mauprev. Grupo 2: placebo.	DMAE intermedia o moderada.	El electroretinograma multifocal (mfERG) y la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) se evaluaron al inicio del estudio y después de 6 meses.	Una vez pasado los 6 meses de tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> • Macuprev: Eficacia dudosa.

		Ganoderma lucidum).							
(Sawa et al., 2020)	Ensayo prospectivo, de comparación de grupos paralelos, aleatorizado y doble ciego.	Luteína.	6 meses.	39 pacientes con edad media de 70 años.	Grupo 1: Cápsula de suplemento de luteína formada por ésteres de ácidos grasos de cera de abejas. Grupo 2: Cápsula compuesta de glicerol.	DMAE unilateral.	Densidad de pigmentos maculares (método de autofluorescencia de dos longitudes de onda. Sensibilidad al contraste.	Una vez pasado los 6 meses de tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> Luteína: No eficacia.
(Broadhead et al., 2019)	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Antioxidante (azafrán).	3 meses.	100 participantes de más de 50 años.	Grupo 1: azafrán. Grupo 2; placebo.	DMAE moderada o leve.	AV, cambios en la latencia y densidad de respuesta del electroretinograma multifocal (mfERG).	Durante los 3 meses de tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> Azafrán: Eficaz. AREDS Y Azafrán: Eficaz.
(Forte et al., 2017)	Ensayo prospectivo, aleatorizado.	Epiluteína y luteína.	2 meses.	40 participantes. De 64 años de media.	Grupo 1: epiluteína y luteína. Grupo 2: luteína.	DMAE temprana.	Examen oftalmológico completo, medición de la densidad de pigmentos maculares y realización de una tomografía de coherencia óptica(OCT).	El seguimiento se realizó al mes de haber administrado el suplemento y en la finalización del tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> Epiluteína y luteína: Eficaz. Luteína: Poca eficacia.

(Azar et al., 2017)	Ensayo multicéntrico prospectivo, aleatorizado, doble enmascarado.	Visucam ® 200: luteína y zeaxantina.	8 meses.	126 participantes. De 75 años de media.	Grupo 1: pacientes sanos. Grupo 2: pacientes con DMAE. A su vez, la mitad de los pacientes de cada grupo recibieron un suplemento alimenticio con o sin carotenoides.	DMAE tardía, neovascular unilateral.	Examen visual completo, densidad de pigmentos maculares, fondo de ojo.	1 año.	<ul style="list-style-type: none"> Luteína y zeaxantina: No eficacia.
(Piatti et al., 2020)	Ensayo prospectivo, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo.	Vitaminas C y E, carotenoides y ácidos grasos omega-3.	2 años.	80 participantes de entre 55-80 años.	Grupo 1: vitaminas, carotenoides y ácidos grasos omega-3. Grupo 2: placebo.	DMAE intermedia.	Exploración del fondo de ojo y AV.	Durante los dos años de tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> Vitamina C y E, carotenoides, omega-3: Eficaz.

(Merle et al., 2017)	Ensayo clínico prospectivo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	AGPI omega-3.	1 año.	120 participantes de edades comprendidas entre 40-70 años.	Grupo 1: Omega-3. Grupo 2: Placebo.	Sujetos sanos con al menos uno de los padres tratados por DMAE neovascular.	Densidad de pigmentos maculares (se midió con un analizador de retina Heidelberg) y la concentración de omega-3 en plasma.	Una vez pasado el año de tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> • Omega-3: Eficaz.
----------------------	---	---------------	--------	--	--	---	---	---------------------------------------	--

Tabla 3. Información relevante de los ensayos clínicos seleccionados.

La mayoría de los ensayos incluidos en esta revisión utilizan suplementos multivitamínicos; menos en el caso de tres ensayos que estudian la eficacia por separado de la luteína y los ácidos grasos omega-3. También, se incluye un ensayo que estudia la eficacia del azafrán como alimento.

Cabe destacar que todos los ensayos obtuvieron valores satisfactorios en los 5 dominios, por lo que no se consideró el hecho de descartar ninguno por la poca fiabilidad en sus datos, métodos de medición o resultados. Como se presenta en la Tabla 4.

Ensayos								
Dominios	(Akuffo et al., 2017)	(Parravano et al., 2019)	(Sawa et al., 2020)	(Broadhead et al., 2019)	(Forte et al., 2017)	(Azar et al., 2017)	(Piatti et al., 2020)	(Merle et al., 2017)
1.	<i>1.1:</i> S	<i>1.1:</i> S	<i>1.1:</i> S	<i>1.1:</i> S	<i>1.1:</i> S	<i>1.1:</i> S	<i>1.1:</i> S	<i>1.1:</i> S
	<i>1.2:</i> S.I.	<i>1.2:</i> S	<i>1.2:</i> S	<i>1.2:</i> S	<i>1.2:</i> S	<i>1.2:</i> S	<i>1.2:</i> S	<i>1.2:</i> PS
	<i>1.3:</i> N	<i>1.3:</i> S.I.	<i>1.3:</i> PN	<i>1.3:</i> S.I.	<i>1.3:</i> S.I.	<i>1.3:</i> S.I.	<i>1.3:</i> PN	<i>1.3:</i> S.I.
2a	<i>2.1:</i> N	<i>2.1:</i> N	<i>2.1:</i> N	<i>2.1:</i> N	<i>2.1:</i> N	<i>2.1:</i> N	<i>2.1:</i> N	<i>2.1:</i> N
	<i>2.2:</i> N	<i>2.2:</i> N	<i>2.2:</i> N	<i>2.2:</i> N	<i>2.2:</i> N	<i>2.2:</i> N	<i>2.2:</i> N	<i>2.2:</i> N
2b	<i>2.1:</i> N	<i>2.1:</i> N	<i>2.1:</i> N	<i>2.1:</i> N	<i>2.1:</i> N	<i>2.1:</i> N	<i>2.1:</i> N	<i>2.1:</i> N
	<i>2.2:</i> N	<i>2.2:</i> N	<i>2.2:</i> N	<i>2.2:</i> N	<i>2.2:</i> N	<i>2.2:</i> N	<i>2.2:</i> N	<i>2.2:</i> N
3	<i>3.1:</i> PS	<i>3.1:</i> PS	<i>3.1:</i> PS	<i>3.1:</i> PS	<i>3.1:</i> PS	<i>3.1:</i> PS	<i>3.1:</i> PS	<i>3.1:</i> S
4	<i>4.1:</i> N	<i>4.1:</i> N	<i>4.1:</i> N	<i>4.1:</i> N	<i>4.1:</i> N	<i>4.1:</i> N	<i>4.1:</i> N	<i>4.1:</i> N
	<i>4.2:</i> PN	<i>4.2:</i> N	<i>4.2:</i> N	<i>4.2:</i> N	<i>4.2:</i> N	<i>4.2:</i> N	<i>4.2:</i> N	<i>4.2:</i> S.I.
	<i>4.3:</i> N	<i>4.3:</i> S.I.	<i>4.3:</i> N	<i>4.3:</i> S.I.	<i>4.3:</i> S.I.	<i>4.3:</i> S.I.	<i>4.3:</i> S.I.	<i>4.3:</i> S
								<i>4.4:</i> S.I.
								<i>4.5:</i> S.I.
5	<i>5.1:</i> PS	<i>5.1:</i> PS	<i>5.1:</i> S.I.	<i>5.1:</i> S.I.	<i>5.1:</i> PS	<i>5.1:</i> PS	<i>5.1:</i> PS	<i>5.1:</i> PS

Tabla 4. Resultado de la evaluación de calidad de los diferentes ensayos.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos anteriormente analizaremos de forma grupal los efectos de los suplementos más utilizados en los ensayos clínicos seleccionados. Además, analizaremos con cautela las lagunas de información encontradas en la revisión realizada.

Las dos revisiones sistemáticas (Evans and Lawrenson, 2017a) y (Evans and Lawrenson, 2017b) que se tomaron como referencia hasta el año 2017, no tuvieron resultados satisfactorios en la mayoría de los nutrientes y suplementos utilizados. En esta nueva revisión comprobamos si la eficacia de estos suplementos ha cambiado.

En cuanto a la prevención de la enfermedad, ni la vitamina E, ni los beta-carotenos tendrían ningún beneficio para los pacientes. Sin embargo, no se tiene tanta evidencia de que ocurra lo mismo con la vitamina C, la luteína y la zeaxantina. Teniendo en cuenta los resultados de los ensayos, hemos podido comprobar, que hoy en día tampoco podríamos demostrar, que la vitamina C, la luteína y la zeaxantina previnieran la enfermedad. Por lo tanto, sería recomendable realizar diferentes ensayos clínicos administrando solo vitamina C o suplementos de luteína y zeaxantina. En el estudio (Azar et al; 2017), se administró luteína y zeaxantina a pacientes con DMAE tardía y no a pacientes sanos para evitar la aparición de la enfermedad, por lo que, podría ser un nuevo objeto de estudio.

En la segunda revisión bibliográfica que estudia los efectos de estos suplementos y nutrientes en personas con DMAE, se demostró, que no existían evidencias de que se retrasara la progresión de la enfermedad en los pacientes que lo consumían. Además, se encontraron varios estudios que sostenían que la ingesta excesiva de estos suplementos podría provocar efectos nocivos en los pacientes, por lo que, se deberían realizar ensayos de larga duración consumiendo el tratamiento para evaluar, si los beneficios superan los inconvenientes y efectos secundarios.

La nueva revisión bibliográfica realizada en el presente trabajo que incluye los efectos preventivos y progresivos; dará algunas nociones sobre cuáles son los nutrientes y suplementos vitamínicos más utilizados actualmente y cuáles son sus efectos.

- Efectos sobre la progresión de la DMAE.

En primer lugar, se obtuvo una buena cantidad de ensayos clínicos que incluían en los estudios a pacientes que sufrían DMAE en sus diferentes estadios.

Los ensayos que estudian la progresión de la enfermedad en fases tempranas, como (Akuffo et al; 2017) y (Forte et al; 2017), lograron encontrar varias combinaciones de nutrientes que darían resultados efectivos en estos pacientes. La ingesta de zinc junto con betacarotenos hará que los pacientes tengan mejor sensibilidad al contraste y mayor densidad de pigmentos maculares (Akuffo et al; 2017). Lo mismo ocurre, con la combinación de epiluteína con luteína, ya que, produjo también un aumento de densidad de pigmentos maculares. Este aumento fue menor en los pacientes que solo consumieron luteína (Forte et al; 2017). Por lo tanto, para pacientes con DMAE en sus estadios iniciales sí que sería beneficioso la toma de sustancias como zinc, betacaroteno, epiluteína y luteína.

También, se encontraron estudios que estudiaban la progresión de la DMAE intermedia y tardía. En uno de ellos, se administró un suplemento llamado Macuprev®.

Macuprev®, está compuesto por diferentes nutrientes y minerales como; luteína, zeaxantina, vitamina D₃, vitamina B₁₂, vitamina C y óxido de zinc entre otros. Este suplemento multivitamínico produjo mejoras en los pacientes que lo consumían, como por ejemplo; el aumento de la sensibilidad al contraste y de la agudeza visual. Aun así, se debería seguir investigando si esas mejoras son debidas al aumento en el funcionamiento pre-ganglionar que produce la ingesta de Macuprev®. Ya que, no hay certeza de ello en el estudio (Parravano et al; 2019).

Tampoco hay certezas de que existan retrasos en la progresión de la enfermedad, ni mejoras significativas tomando luteína. Según se ha podido demostrar, en el estudio (Sawa et al; 2020).

El azafrán, es un antioxidante que también ha sido objeto de estudio de algunos autores. Tras la realización del ensayo clínico, se hallaron mejoras en la AV de los pacientes. Aun así, no hay certezas de que estas mejoras se deban al consumo de este alimento. Ya que, se administraba junto con otros suplementos (Broadhead et al; 2018).

En otro de los ensayos, se estudió la eficacia de la luteína y la zeaxantina, utilizando un suplemento llamado Visucam ®. Los resultados de este estudio no fueron buenos, ya que, no se detectaron cambios favorables en la medición de la densidad de pigmentos maculares (Azar et al; 2017).

Sin embargo, según el artículo (Piatti et al; 2019) se demostró que tras recibir una suplementación con: vitaminas, diversos carotenoides y omega-3; durante 2 años, los pacientes lograban estabilizar la enfermedad.

Para concluir, no existiría ningún tratamiento de suplementación de ningún tipo para poder frenar el avance de la enfermedad, ya que, no existe ningún artículo que de una conclusión fiable; sobre las mejoras en los pacientes. Además, no hay evidencias de que sean debidas a la toma de estas sustancias.

- Efectos sobre la prevención de la DMAE.

En cuanto a los efectos de una posible prevención de la enfermedad no se encontró mucha información. Ya que se obtuvo un solo ensayo clínico.

En este ensayo se estudió, si la cantidad plasmática de ácidos grasos omega-3, también, supondría mejoras en los pacientes que no padecen la enfermedad y que tienen antecedentes. Ya que, produciría un aumento en la densidad de pigmentos maculares (Merle et al; 2017). Podríamos afirmar entonces que la ingesta de ácidos grasos omega-3, supondrían una solución para prevenir la enfermedad; según nos muestra este artículo. Aun así, no serían unos resultados concluyentes, ya que, solo se trata de la evidencia de un solo ensayo. Incluso sus autores recomiendan estudiar más sobre el tema.

Como hemos podido comprobar estos ensayos no aseguran que la toma de suplementos vitamínicos y minerales antioxidantes sea efectiva para evitar la progresión de la enfermedad, por lo que podemos dar por hecho que desde el 2017 hasta la actualidad no existirían nuevas actualizaciones, ya que las conclusiones serían las mismas.

No ocurre lo mismo con los pacientes que aún no han desarrollado la enfermedad o que se encuentran en fases iniciales. Podemos concluir, diciendo que los suplementos que contienen ácidos grasos omega-3, zinc, betacaroteno, luteína y epiluteína, sí podrían ser beneficiosos. Aunque, se presentan lagunas de estudio ya que los autores no estarían seguros de su eficacia. Por lo que se recomienda realizar una nueva revisión sistemática en varios años para ampliar la información y corroborar los efectos positivos de cada una de estas sustancias.

7. CONCLUSIONES

1. Los suplementos vitamínicos y minerales antioxidantes no han demostrado su eficacia en pacientes con DMAE en fases avanzadas, ya sea húmeda o atrófica, ya que, no retrasan la progresión de la enfermedad, ni remiten los síntomas y signos.
2. En los pacientes que aún no han desarrollado la enfermedad o que padecen DMAE temprana; los suplementos como los ácidos grasos omega-3, el zinc, la luteína y la epiluteína; sí que afectarían de manera positiva a la prevención de la enfermedad.

8. REFERENCIAS

- 1.- García Layana A. Degeneración macular asociada a la edad [Age-related macular degeneration]. Rev Med Univ Navarra. 1998 Jan-Mar;42(1):42-8. Spanish. PMID: 10420956
- 2.- Khoo HE, Prasad KN, Kong KW, Jiang Y, Ismail A. Carotenoids and their isomers: Color pigments in fruits and vegetables. Molecules 2011;16:1710–38. <https://doi.org/10.3390/molecules16021710>.
- 3.- Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. . Beta-caroteno. [en línea] Medline Plus. 2021. [citado el 19 de abril de 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/natural/999.html#Action>
- 4.- Gary Heiting, OD. Luteína y zeaxantina: Beneficios para los ojos y la vista [en línea]. All About Visión. 2020 [citado el 19 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.allaboutvision.com/es/cuidado-de-ojos/nutricion-ocular/luteina/>
- 5.- Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. . Luteína. [en línea] Medline Plus. 2021. [citado el 19 de abril de 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/natural/754.html#Action>
- 6.- Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. . Vitamina E. [en línea] Medline Plus. 2019. [citado el 19 de abril de 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002406.htm>
- 7.- Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. . Vitamina C. [en línea] Medline Plus. 2019. [citado el 19 de abril de 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002404.htm>
- 8.- Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. . Zinc en la dieta. [en línea] Medline Plus. 2019. [citado el 19 de abril de 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002416.htm#:~:text=Las%20prote%C3%A Dnas%20animales%20son%20una,las%20legumbres%20y%20la%20levadura>

- 9.-Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU.. Grasas omega-3 - buenas para su corazón. [en línea] Medline Plus. 2021. [citado el 20 de junio de 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000767.htm>
- 10.-American Academy of Ophthalmology. Un estudio encuentra una fórmula mejorada de suplementos para reducir el riesgo de la DMRE. [en línea] 2017. [citado el 20 de junio del 2021]. Disponible en: <https://www.aaopt.org/eye-health/news/formula-mejorada-de-suplemento-para-la-dmre>
- 11.-Pubmed.gov [en línea]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>
- 12.- Higgins JPT, Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Hróbjartsson A; Boutron I, Reeves B, Eldridge S. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V (editors). Cochrane Methods, Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10 (Suppl 1). dx.doi.org/10.1002/14651858.CD201601
- 13.- Akuffo KO, Beatty S, Peto T, Stack J, Stringham J, Kelly D, et al. The impact of supplemental antioxidants on visual function in nonadvanced age-related macular degeneration: A head-to-head randomized clinical trial. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:5347–60. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-21192>.
- 14.-Azar G, Quaranta-El Maftouhi M, Masella JJ, Mauget-Fayssse M. Densité optique du pigment maculaire après supplémentation en lutéine et zéaxanthine grâce au module pigment du Visucam® 200 : impact de l'état du cristallin et de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. *J Fr Ophtalmol* 2017;40:303–13. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2016.11.009>.
- 15.-Broadhead GK, Grigg JR, McCluskey P, Hong T, Schlub TE, Chang AA. Saffron therapy for the treatment of mild/moderate age-related macular degeneration: a randomised clinical trial. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257:31–40. <https://doi.org/10.1007/s00417-018-4163-x>.
- 16.-Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2017a;2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000253.pub4>.

- 17.-Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2017b;2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000254.pub4>.
- 18.-Forte R, Panzella L, Cesarano I, Cennamo G, Eidenberger T, Napolitano A. Epilutein for Early-Stage Age-Related Macular Degeneration: A Randomized and Prospective Study. *Ophthalmic Res* 2017;58:231–41. <https://doi.org/10.1159/000479930>.
- 19.-Higgins JPT, Savović E, Page MJ, Sterne JAC. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0): Additional considerations for cluster-randomized trials. *Cochrane Methods* 2016:52.
- 20.-Merle BMJ, Buaud B, Korobelnik JF, Bron A, Delyfer MN, Rougier MB, et al. Plasma long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and macular pigment in subjects with family history of age-related macular degeneration: the Limpia Study. *Acta Ophthalmol* 2017;95:e763–9. <https://doi.org/10.1111/aos.13408>.
- 21.-Navarro Alemany R. Genética y degeneración macular asociada a la edad. *Ann d'oftalmologia Òrgan Les Soc d'Oftalmologia Catalunya, Val i Balear* 2009;17:2.
- 22.-Parravano M, Tedeschi M, Manca D, Costanzo E, Di Renzo A, Giorno P, et al. Effects of Macuprev® Supplementation in Age-Related Macular Degeneration: A Double-Blind Randomized Morpho-Functional Study Along 6 Months of Follow-Up. *Adv Ther* 2019;36:2493–505. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01016-2>.
- 23.-Piatti A, Croce A, Mazzacane D, Traina G, Ambrosino L, Boni L, et al. Effect of 2-year nutritional supplementation on progression of age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2020;30:376–81. <https://doi.org/10.1177/1120672119836007>.
- 24.-Sawa M, Shunto T, Nishiyama I, Yokoyama A, Shigeta R, Miura S, et al. Effects of Lutein Supplementation in Japanese Patients with Unilateral Age-Related Macular Degeneration: The Sakai Lutein Study. *Sci Rep* 2020;10:1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62483-0>.