



Aspectos beneficiosos del zinc en la salud ocular. Intervención en el tratamiento de patologías oculares.

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA**

PATRICIA NEREA MARTÍNEZ ORTEGA



**Aspectos beneficiosos del zinc en la salud ocular. Intervención
en el tratamiento de patologías oculares.**

UNIVERSIDAD DE SEVILLA, FACULTAD DE FARMACIA.

TRABAJO FIN DE GRADO. BIBLIOGRÁFICO.

GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA.

Patricia Nerea Martínez Ortega

Sevilla, 6 de Julio. Facultad de Farmacia. Aula 6.

Departamento de Química Inorgánica

Prof^a. Dra. María Dolores Alcalá González

Aspectos beneficiosos del zinc en la salud ocular. Intervención en el tratamiento de patologías oculares.

Patricia Nerea Martínez Ortega, Facultad de Farmacia, C/Prof.
García González s/n.

Prof^a. Dra. María Dolores Alcalá González.

Dpto. de Química Inorgánica, Facultad de Química, C/Prof. García
González s/n.

RESUMEN

En el presente trabajo de investigación se lleva a cabo una revisión bibliográfica del efecto del zinc en la salud ocular, realizándose una evaluación de sus aspectos metabólicos en el organismo y valorando los efectos beneficiosos y los posibles efectos tóxicos de una suplementación con altas dosis de este elemento.

Los efectos del zinc en el ser humano son principalmente beneficiosos ya que se trata de un oligoelemento esencial para el mismo y cuya deficiencia ocasiona severos problemas de salud. Sin embargo, también tiene su parte negativa y puede llegar a ser muy tóxico si no se toma con precaución.

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es un trastorno ocular que destruye lentamente la visión central y aguda, lo cual dificulta la lectura y la visualización de detalles finos. Afecta al 30% de la población mundial. Suele afectar a personas mayores de 50 años.

La Retinosis Pigmentaria (RP) es una dolencia hereditaria que causa el mayor número de dependencia que atiende la ONCE en España.

Aunque ninguna de estas patologías tiene actualmente cura, se emplean tratamientos que frenan su avance. Estos tratamientos incluyen aportes de zinc, que parece jugar un papel importante en la progresión de la enfermedad.

Palabras clave: Zinc, DMAE, Retinosis, toxicidad.

ÍNDICE

1. Introducción	9
2. Objetivos de esta revisión	13
3. Metodología	14
4. Resultados y discusión	17
4.1. Bioquímica del Zinc	17
4.2. Degeneración Macular Asociada a la Edad	18
4.3. Retinosis Pigmentaria	24
4.5. Toxicidad del Zinc	29
5. Conclusión	31
6. Glosario	32
7. Acrónimos	34
8. Bibliografía	35

1. INTRODUCCIÓN

El zinc es un elemento químico esencial para el organismo, se encuentra situado en el grupo 12 de la tabla periódica de los elementos que pertenece a los metales de transición, pero sus características físicas y químicas se parecen más a los metales de los grupos representativos, esto es debido a que el zinc tiene la “capa d” completa de electrones. Su estado de oxidación más estable es el +2. Es un elemento reductor, con un potencial de reducción de dos negativo, propiedad que es fundamental para su actividad biológica (<http://www.elementos.org.es/zinc>).

Es el 23º elemento más abundante en la tierra. La fuente principal de zinc es el sulfuro de zinc (ZnS), que está presente en el mineral blenda de zinc y cuyas menas principales se encuentran en Australia, Canadá y EEUU (Química inorgánica descriptiva. Prentice hall. 2000).

En zinc se encuentra en una gran variedad de alimentos. Su absorción es mayor cuando su ingesta proviene de proteínas animales, pero también podemos ingerirlo a través de proteínas vegetales. (López de Romaña, Castillo D, & Diazgranados, 2010)

Entre los alimentos de origen animal se encuentran: Las carnes, el pescado, la yema de huevo, hígado, ostras, aves, mariscos.

Entre los alimentos de origen vegetal: Levadura de cerveza, algas, legumbres, setas, nueces, soja, cereales integrales.

Desde el punto de vista biológico, el zinc es un *oligoelemento* esencial para el organismo e interviene en múltiples procesos bioquímicos debido a su poder reductor, también interviene en la absorción de numerosos nutrientes (López de Romaña et al., 2010)

Se encuentra en las células de todo el organismo y tiene las siguientes funciones esenciales: (Rubio et al., 2007a)

- Es un importante catalizador de reacciones químicas en el organismo.
- Es abundante en el hipocampo, encargado de realizar numerosas funciones intelectuales.

- Está relacionado con el crecimiento y el sistema nervioso central.
- Junto con la Vitamina C, hace labores de detoxificación de metales pesados neutralizando los agentes tóxicos para el organismo.
- Participa en la salud de piel, cabello y uñas.
- Regula los procesos inflamatorios.
- Necesario para la síntesis de vitamina A.
- Es necesario para el sistema inmunitario.
- Participa en la división y crecimiento de células.
- Participa en la cicatrización de heridas.
- Participa en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y lípidos.
- Es necesario para los sentidos del gusto y el olfato.

Como consecuencia de ello, su déficit provoca una serie de síntomas y signos clínicos como son:

- Infecciones frecuentes.
- *Hipogonadismo.*
- Pérdida del cabello.
- Inapetencia.
- Problemas con el sentido del gusto y del olfato.
- Llagas en la piel.
- Crecimiento lento.
- Dificultad para ver en la oscuridad.
- Heridas que tardan mucho en curarse.

Numerosos estudios científicos en los que se utiliza el zinc como *oligoelemento* y acompañando a la vitamina A, han demostrado que tiene efectos beneficiosos para el organismo, así:

- Es muy importante durante el embarazo puesto que ayuda al organismo a desarrollarse apropiadamente.
- Aumenta el efecto de la insulina.
- Es muy beneficioso en casos de diabetes y colesterol.

- Ejerce labores beneficiosas en alteraciones hormonales (producción de semen, próstata, infertilidad, trastornos menstruales, etc.).

El 90 % del zinc total del organismo está contenido en el músculo esquelético y el hueso; sin embargo, estos no actúan como reservorios, pues solo liberan el mineral cuando existe recambio de estos tejidos más que por requerimientos del nutriente. En el músculo, el encéfalo, los pulmones y el corazón, las concentraciones de zinc son relativamente estables y no responden a las variaciones del contenido del mineral en la dieta. En otros tejidos como en el hueso, en los testículos, en el pelo y en la sangre, la concentración tiende a reflejar la ingesta dietética. También existen elevadas concentraciones en la coroides del ojo, la piel y la próstata, mientras que en el plasma solo se encuentra del 0,1 al 0,5 %, lo que permite afirmar que es un catión intracelular. Debe destacarse la inexistencia de reservas y que sus niveles están bajo un estricto *control homeostático* (Velázquez-Pérez et al., 2011).

Los inhibidores de la absorción de zinc son fundamentalmente los *fitatos*, los *oxalatos*, la hemicelulosa, el calcio, el hierro y el cobre. Por ello, por ejemplo, un exceso de zinc conllevaría una disminución en las concentraciones de cobre, por el contrario, un exceso de hierro conllevaría una disminución en las concentraciones de zinc. La absorción puede facilitarse por la presencia de proteína animal e *histidina* y ocurre a lo largo del intestino delgado. La absorción a este nivel puede variar en función de diferentes tipos de alimentos y del estado nutricional del organismo en relación con el mineral. (Torres Acosta & Bahr Valcarcel, 2004).

Una vez absorbido el zinc es transportado rápidamente y se concentra en el hígado, al que llega por la circulación portal. Se ha identificado a la *albúmina* como la proteína plasmática que lo transporta en la sangre del sistema portal. A través del plasma se realiza la distribución a los tejidos extrahepáticos donde se encuentra aproximadamente el 10-20 % del zinc total del organismo; un tercio se encuentra unido con la *albúmina* y 2 tercios estrechamente unidos con las globulinas.

Los componentes del plasma que lo contienen son los hematíes en mayor proporción, las plaquetas, los leucocitos, la alfa 2 macroglobulina, la transferrina y los aminoácidos, sobre todo la *cisteína* y la *histidina*.

Entre los síntomas característicos de la falta de zinc se mencionó la dificultad de ver en la oscuridad, este hecho se relaciona con el papel que desempeña este catión en los

tratamientos de dos patologías oculares graves como son la degeneración macular asociada a la edad y la retinosis pigmentaria.

La degeneración macular es un trastorno ocular que destruye lentamente la visión central y aguda, lo cual dificulta la lectura y la visualización de detalles finos. La enfermedad es más común en personas de más de 60 años, razón por la cual a menudo se denomina degeneración macular asociada con la edad (DMAE) (González-García et al., 2016).

La retinosis pigmentaria (RP) representa un grupo de distrofias hereditarias de la retina, que se caracteriza por la aparición temprana de la ceguera nocturna, seguido por una pérdida progresiva del campo visual (Van Soest, Westerveld, de Jong, Bleeker-Wagemakers, & Bergen, n.d.).

Actualmente se emplea la suplementación con altas dosis de vitaminas C y E, *betacaroteno* y zinc para tratar la degeneración macular relacionada con la edad y la pérdida de la visión (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2001).

Se ha observado que los antioxidantes pueden prevenir el daño celular en la retina mediante la reacción con los *radicales libres* que se producen en el proceso de absorción de la luz. Unos niveles dietéticos más altos de vitaminas y minerales (antioxidantes) pueden reducir el riesgo de progresión de la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) (Evans & Lawrenson, 2012).

Zeng y cols. proponen que el tratamiento con componentes antioxidantes de las vitaminas AREDS e iones de zinc pueden afectar tanto la angiogénesis como a las interacciones endoteliales y macrófagos lo que pueden llevar a disminuir la progresión de la DMAE, en parte a través de la atenuación de la activación de la célula endotelial (Zeng, Hernández, & Mullins, 2012).

Por otra parte, la deficiencia de vitamina A entre los niños en los países en desarrollo sigue siendo la principal causa de discapacidad visual severa (Underwood & Arthur, 1996).

En Singapur, se han realizado estudios que muestran la rentabilidad del tratamiento de altas dosis de vitaminas antioxidantes y zinc para la prevención de la progresión de la

degeneración macular asociada a la edad (DMAE) en pacientes entre 40 y 79 años con dicha patología en estadio medio (Saxena, George, Heng, Lim, & Yong, 2015).

A pesar de que el zinc es el menos tóxico de todos los *oligoelementos*, y aunque su margen de seguridad (diferencia entre la dosis tóxica y la dosis recomendada) es muy amplio, es necesario evaluar su toxicidad, ya que los tratamientos propuestos implican ingestas de altas concentraciones de zinc (Rubio et al., 2007b).

Una suplementación con zinc, especialmente en altas dosis, también puede producir efectos adversos como interferir y disminuir el estatus corporal de cobre (Rubio et al., 2007b).

In Vitro, el Zn produce citotoxicidad por un detrimento de los niveles de *glutación reducido* (principal antioxidante de las células, la mayor parte del tiempo se encuentra en estado reducido ya que protege a las células de las toxinas) y un incremento de los niveles de la forma oxidada del glutación (cuando se encuentra en la forma oxidada es un indicador de toxicidad celular). También in vitro y a niveles elevados, produce muerte celular debido a que en primer lugar es capaz de generar especies reactivas de oxígeno y en segundo lugar a que activa la cascada de la MAP-kinasa (Rubio et al., 2007b).

En esta revisión se va a profundizar en el estudio de los aspectos beneficiosos del zinc en el tratamiento de dos patologías tan importantes como son la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y la retinosis pigmentaria, y en las posibles consecuencias negativas que tiene una ingesta excesiva de zinc. La mayor parte de la información empleada está basada en estudios realizados con pacientes reales en distintas partes del mundo.

2. OBJETIVOS DE ESTA REVISIÓN

El objetivo de esta revisión es estudiar el zinc desde un punto de vista sanitario, resaltando sus efectos en la salud ocular que ha llevado a su inclusión en los tratamientos actuales de patologías oculares. Se considerará, asimismo, los posibles efectos adversos de una ingesta importante de dicho metal y los aspectos económicos de estos tratamientos. La finalidad última del estudio es realizar al tema una

contribución crítica que facilite la labor a futuros lectores que se encuentren interesados en el tema, ya sea por motivos de salud o de interés profesional.

3. METODOLOGÍA

El trabajo de esta revisión bibliográfica se ha desarrollado utilizando el método deductivo, es decir, se ha partido de ideas generales para llegar a las premisas particulares.

El zinc interviene en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad y en el tratamiento de la retinosis pigmentaria. Ambas patologías, objetos de este estudio, han sido estudiadas por separado para extraer las conclusiones exactas de la intervención del zinc en sus tratamientos y los aspectos beneficiosos y tóxicos que tiene el zinc en el organismo en general. Una vez extraídas las conclusiones, se han presentado las medidas empleadas para que el tratamiento con zinc de las patologías oculares no influya negativamente en el organismo. Además de eso, también se extraerán conclusiones sobre la relación que existe entre la efectividad de dichos tratamientos y el coste de los mismos.

La autora del estudio realizó un curso que se impartió en el CRAI sobre búsqueda bibliográfica para el Trabajo de Fin de Grado de Óptica y Optometría, de la Facultad de Farmacia, donde se informó de cómo buscar en las distintas bases de datos y se aprendió como usar el software de optimización bibliográfica Mendeley, utilizado también en esta revisión bibliográfica.

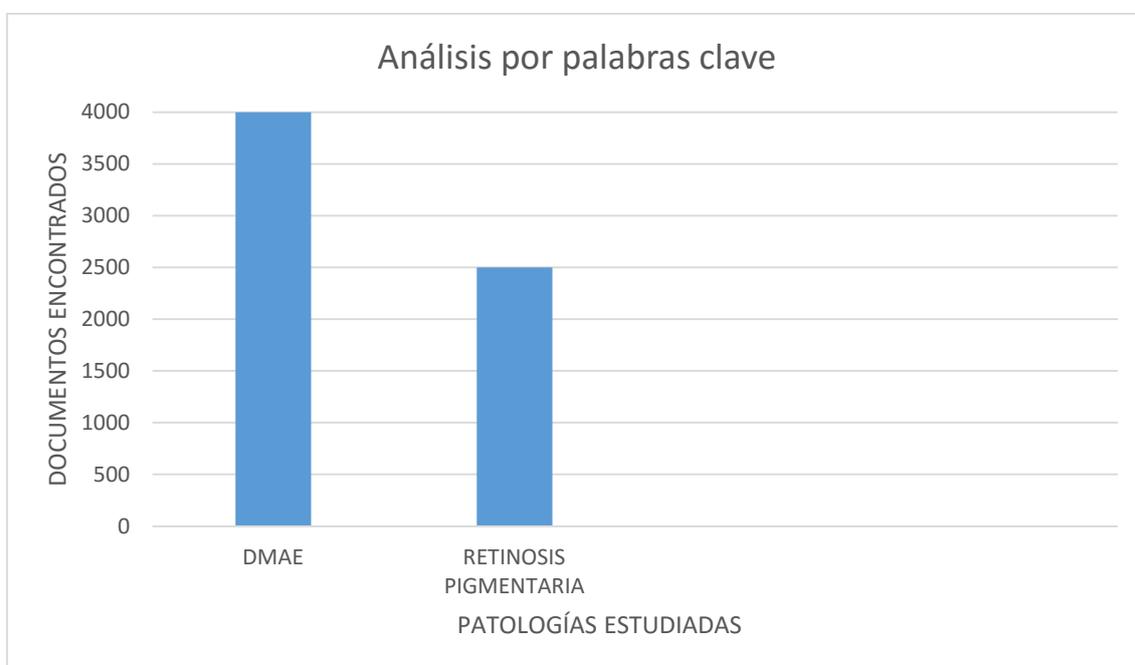
Para llevar a cabo la revisión bibliográfica se han usado distintos motores de búsqueda y bases de datos como PubMed, MedLine, Scielo o Google Académico. En ellos se han buscado artículos científicos mediante el uso de palabras clave como son: zinc, oligoelemento, visión, DMAE, retinosis, toxicidad, etc. Cabe decir que al emplearse motores en inglés y en español, se han buscado en ambos idiomas. También se utilizaron libros de texto con el mismo objetivo. Se han utilizado referencias de los últimos diez años hasta la actualidad, la mayoría corresponden a estudios con pacientes reales. A continuación, se detalla el proceso de búsqueda.

Para buscar información general del zinc, en primer lugar se usaron libros de texto como Química inorgánica descriptiva, Geoff Rayner-Canham, Prentice hall, 2000 o Química inorgánica, Catherine E. Housecroft. Alan G. Sharpe, Prentice Hall, 2006. En ellos se encontró información generalizada sobre el zinc como elemento químico.

Una vez obtenida la información general, se utilizó Google Académico en ambos idiomas (inglés y español) para obtener información particular sobre el tema de estudio, siempre utilizando las palabras claves mencionadas anteriormente. Se encontraron páginas web y numerosos artículos, organizados según la información que se precisaba en el momento.

Para reducir la información, se centró aún más la revisión en las patologías oculares en las que el zinc interviene, dejando un poco atrás todos los procesos metabólicos en los que interviene el zinc. Se utilizaron palabras claves más específicas como “oligoelemento zinc” o “zinc ocular”. Se contrastaron los artículos obtenidos y se seleccionó la información más actualizada.

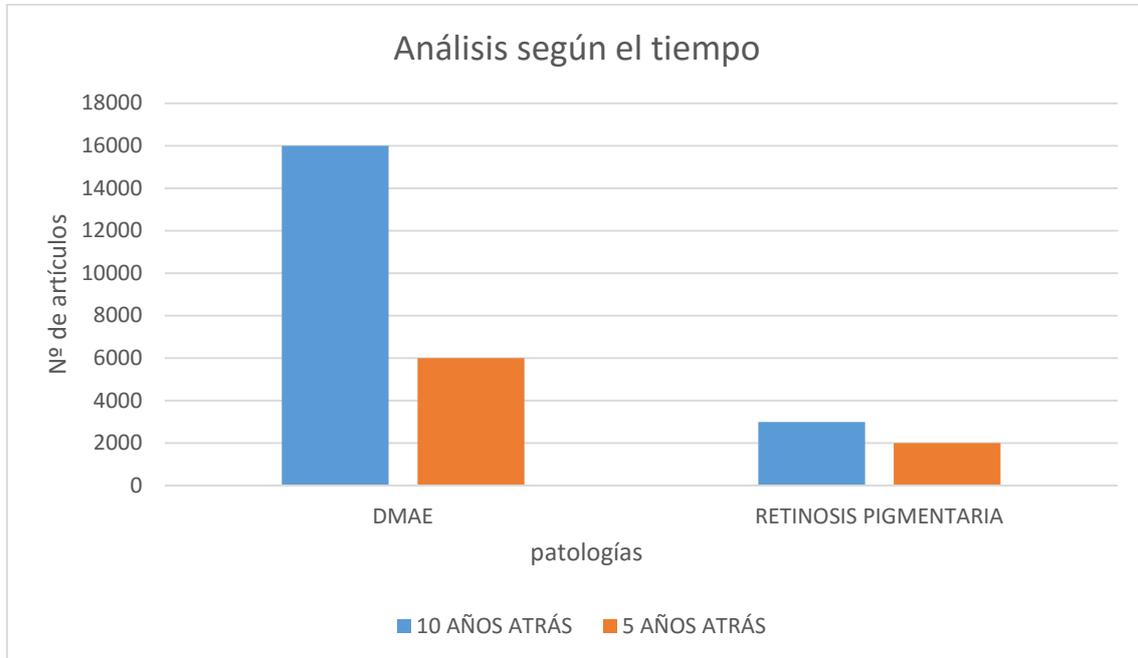
Figura 1: representación cuantitativa de los documentos encontrados dependiendo de la patología estudiada, utilizando como palabra clave “macular degeneration and zinc” y “retinitis and zinc”.



En la figura 1 se muestra el número de documentos encontrados según las palabras claves utilizadas en la base de datos PubMed. Se observa que existen muchos más documentos sobre la DMAE que sobre la retinosis. Esto se debe a que la DMAE es una

patología sufrida por muchas más personas a nivel mundial, lo que lleva a que es una patología más estudiada e investigada.

Figura 2: Representación cuantitativa de los documentos encontrados dependiendo de la patología estudiada, según el rango de tiempo considerado.



En la figura 2 se muestran los documentos encontrados en Pubmed en dos intervalos diferentes de tiempo. En la gráfica se puede observar una disminución considerable en la investigación sobre la DMAE en los últimos cinco años. Esto puede ser debido a que hay un estancamiento en su investigación, ya que no se ha encontrado ningún tratamiento para su cura. Sin embargo, en la retinosis pigmentaria se observa un pequeño aumento en su investigación en los últimos cinco años. Esto puede ser debido a que es una patología que está recibiendo actualmente una atención más profunda en los últimos años. En este sentido, es considerable destacar que en España, la mayoría de los casos de ceguera en personas jóvenes que tienen actualmente cobertura en la ONCE corresponden a Retinosis Pigmentaria (<http://clinicavirgendelujan.com>).

Por último, se han elaborado un glosario y un listado de acrónimos con palabras que puedan ser desconocidas para el lector, y que faciliten la lectura del trabajo. Las palabras incluidas en el glosario se han señalado en cursiva en el texto.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. BIOQUIMICA DEL ZINC

El zinc es requerido para una gran cantidad de funciones esenciales en el organismo, relacionadas con unas 300 *metaloenzimas* zinc dependientes y, además, con su rol en la regulación de la expresión génica, la señalización intracelular, la estabilidad de membranas biológicas, etc. (Pechin, G.H. 2012).

4.1.1. Absorción

El zinc se absorbe a nivel intestinal, concretamente a nivel del duodeno y del yeyuno.(Lee, Prasad, Brewer, & Owyang, 1989).

El zinc también puede absorberse a nivel paracelular, pero solo cuando hay una ingesta elevada. La circulación portal lleva el zinc absorbido directamente al hígado, donde es incorporado y rápidamente liberado a la circulación sistémica para ser llevado a otros tejidos. Aproximadamente el 70% del zinc en circulación está unido a la albúmina. (Cousins, Liuzzi, & Lichten, 2006).

El proceso de absorción puede ser dividido en dos eventos separados: primero, la captación del Zn desde el lumen intestinal hacia el interior del enterocito y, segundo, el transporte desde la célula hacia la sangre (Krebs, 2000). Varios investigadores hallaron que el transporte de Zn tiene un componente saturable y otro no saturable (Menard y Cousins, 1983; Hoadley et al., 1987; Blakeborough y Salter, 1987; Tacnet et al., 1990; Fleet et al., 1993). Los procesos saturables ocurren a través de un mecanismo de difusión facilitada (mediado por transportadores), que puede ser secundariamente activo (Cousins et al., 2006). El componente no saturable del proceso de transporte puede comprobarse a altas concentraciones de Zn dietario (Coppin y Davis, 1987; Lönnerdal, 2000) y puede corresponder a una difusión simple (Steel y Cousins, 1985) y a un movimiento paracelular (Bronner, 1987).

El Zn en el lumen intestinal está presente en diferentes formas después de una comida como resultado de los procesos digestivos que liberan al Zn del alimento y de las secreciones endógenas. El Zn libre forma complejos con ligando tales como aminoácidos y ácidos orgánicos (Krebs, 2000).

4.1.2. Transporte

Los transportadores de zinc se agrupan en dos familias, por un lado, las proteínas ZnT encargadas de reducir el Zn intracelular citoplasmático promoviendo el eflujo celular hacia afuera de la célula o el influjo hacia adentro de los órganos. Por otro lado, los transportadores Zip, que incrementan los niveles de Zn intracelular promoviendo el transporte desde el fluido extracelular o desde las vesículas intracelulares hacia el citoplasma (Lichten y Cousins, 2009).

Después de su absorción y pasaje hacia la circulación portal, la mayor proporción del Zn (2/3 o más) se encuentra en el plasma unido laxamente a la albúmina, la que cumple el rol de transferencia del Zn de la sangre hacia el hígado (Giroux et al., 1976; Parry, 1977; Smith et al., 1979; Cousins, 1985).

4.1.3. Excreción

La mayor parte de la excreción del Zn en monogástricos y rumiantes se realiza a través de las heces y una muy pequeña parte a través de la orina (Miller, 1970; King et al., 2000). Con consumos normales del mineral, el Zn que se recoge en heces es primariamente Zn no absorbido (McDowell, 1992). La secreción “endógena” de Zn hacia el lumen intestinal se realiza vía secreciones pancreática y biliar, flujo transepitelial desde los enterocitos al lumen y descamación intestinal (Cousins, 1985; Krebs, 2000).

La excreción renal de Zn se considera una vía menor de menor importancia. El Zn es filtrado en el glomérulo, secretado en el túbulo proximal y luego efectivamente reabsorbido en la nefrona distal (Abu- Handam et al., 1981). En riñón, el ZnT1 tiene una orientación basolateral, más abundante en túbulo contorneado distal y el túbulo grueso ascendente, lo que sugiere un rol de recuperación de Zn a partir del filtrado glomerular y explica la alta capacidad reabsortiva del riñón en un amplio rango de consumo de Zn (Cousins y McMahan, 2000; Baer y King, 1984).

4.2. DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD (DMAE)

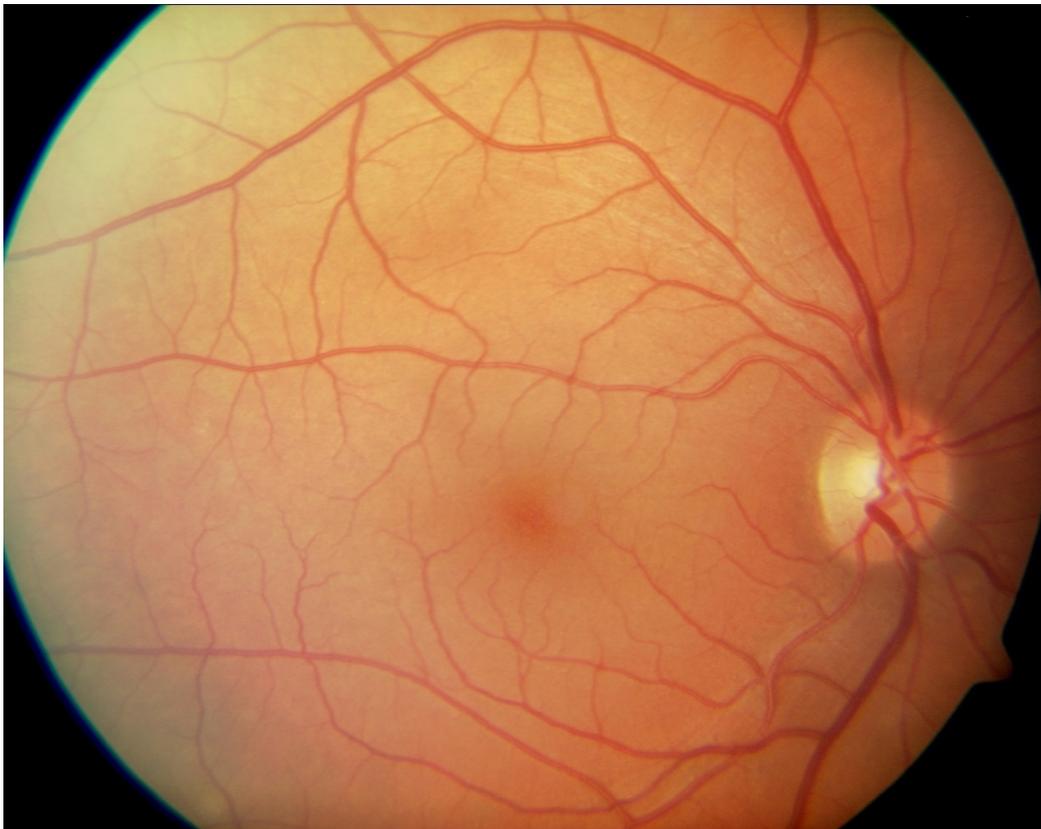
4.2.1. ¿Qué es la DMAE?

La degeneración macular es un trastorno ocular que destruye lentamente la visión central y aguda, lo cual dificulta la lectura y la visualización de detalles finos (Instituto de Microcirugía Ocular, revisado en Junio 2016).

Tipos de DMAE:

- DMAE seca. Ocurre cuando los vasos sanguíneos bajo la mácula se vuelven delgados y frágiles. Se forman pequeños depósitos amarillos, llamados engrosamientos localizados (*drusas*). Casi todas las personas con degeneración macular comienzan con la forma seca
- DMAE húmeda. Ocurre sólo en alrededor del 10% de las personas con degeneración macular. Crecen nuevos vasos anormales y muy frágiles bajo la mácula. Estos vasos dejan escapar sangre y líquido. Este tipo de DMAE causa la mayor parte de la pérdida de la visión asociada con la enfermedad.

Imagen 3: Representa un fondo de ojo sano.



<https://www.google.es/ojosano.com>

Imagen 4: a la izquierda aparece un fondo de ojo patológico, con DMAE seca, es decir, en estadios primarios de la enfermedad. A su derecha, aparece un fondo de ojo patológico, con DMAE húmeda.



<https://www.google.es/ojoDMAE.com>

La DMAE es una patología de etiología desconocida. Sin embargo, está demostrado su carácter multifactorial:

- Antecedentes familiares
- Raza blanca
- Fumar
- Dieta rica en grasas
- Sexo. Las mujeres son más susceptibles a padecer la enfermedad.

Síntomas:

Al principio no suele presentar síntomas, conforme avanza la enfermedad se va produciendo una disminución de la visión central.

En la fase seca un síntoma muy común es la visión borrosa mientras que en la fase húmeda es muy común que aparezcan síntomas más graves como son los *escotomas* y pérdida de visión central inmediata.

Pruebas y exámenes para su detección:

Se realizaran pruebas de carácter oftalmológico, como es la visión del fondo de ojo con un *oftalmoscopio*, la *angiografía* o la *OCT* (tomografía de coherencia óptica). También se realizan pruebas del campo visual como es la *campimetría* o la confrontación de campos. Y la *rejilla de Amsler* (Instituto de Microcirugía Ocular, revisado en Junio 2016).

4.2.2. Posibles tratamientos

No existe todavía un tratamiento aprobado para la forma seca de degeneración macular. Sin embargo, se ha demostrado que las vitaminas antioxidantes y el zinc pueden reducir el impacto de la degeneración macular en algunas personas, ayudando a hacer más lenta su progresión hacia etapas más avanzadas. (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2001), (Evans & Lawrenson, 2012).

Existe un interesante estudio del 2001 donde se pone de manifiesto que el empleo de suplementos con altas dosis de vitaminas C y E, *betacaroteno* y zinc (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2001), disminuyen la probabilidad de desarrollar DMAE avanzada.

Este estudio, fue realizado a un grupo de personas, controlado por placebo, que padecían la enfermedad, algunos se encontraban en las primeras fases de la misma, otros estaban en estadios más avanzados, otros incluso habían perdido la visión en uno de los ojos.

Los participantes fueron asignados al azar para recibir ingestas orales de las siguientes sustancias:

- antioxidantes (vitamina C: 500 mg, vitamina E: 400 mg, y beta caroteno: 15 mg).
- Zinc: 80 mg (como óxido de zinc) y cobre: 2 mg (como óxido cúprico).
- Antioxidantes + zinc.
- Un grupo placebo.

Se inscribieron 3640 participantes en el estudio, con edades entre 55 y 80 años. El estudio duró unos seis años y hubo un 2.6% de pérdidas en su transcurso.

En comparación con el grupo placebo, se demostró una disminución estadísticamente significativa de las probabilidades para el desarrollo de la DMAE avanzada en las personas con tratamiento con antioxidantes y zinc.

Los participantes con *drusas* pequeñas, *drusas* de tamaño intermedio o anomalías pigmentarias sólo presentaban una probabilidad de 1,3% de progresión a la degeneración macular avanzada.

No se desarrolló ningún caso de efecto adverso grave estadísticamente significativo con ninguna de las formulaciones.

En un estudio más reciente (Evans & Lawrenson, 2012), se evaluaron los efectos de las vitaminas y minerales (antioxidantes) en la progresión de la enfermedad en personas que padecían DMAE senil.

En este caso, los autores realizaron la recopilación de un gran número de datos de estudios científicos realizados en EEUU. Fueron incluidos en el estudio trece ensayos (6150 participantes), más de la mitad fueron elegidos al azar en un ensayo con suplementación de vitaminas y minerales donde se encontró un efecto beneficioso de las vitaminas y minerales sobre la progresión de la degeneración macular asociada a la edad, durante una media de seis años.

En este estudio, a diferencia de lo observado en el anteriormente comentado, los ensayos incluidos informaron de algunos efectos adversos como fueron: la hospitalización por problemas génito-urinario en las personas que toman el zinc y el color amarillento de la piel en personas que toman antioxidantes.

De nuevo, la conclusión general de este estudio fue que las personas con DMAE pueden experimentar un retraso en la progresión de la enfermedad con vitaminas antioxidantes y suplementos minerales.

Zeng y cols. han tratado de explicar cuál es el mecanismo de acción de los componentes antioxidantes de las vitaminas antioxidantes e iones de zinc en el tratamiento de la DMAE y la Retinosis Pigmentaria. Según este estudio, pueden afectar tanto la angiogénesis como las interacciones endoteliales y macrófagos, lo que puede llevar a disminuir la progresión de la DMAE, a través de la atenuación de la activación de la célula endotelial. (Zeng, Hernández, & Mullins, 2012).

El objetivo de este estudio fue investigar, si el beneficio del tratamiento con suplementación de vitaminas y minerales en la progresión de la DMAE, estaba relacionado con la inhibición de procesos inflamatorios en la coroides.

Este estudio se llevó a cabo a través de células endoteliales de ratones. Estas fueron tratadas con complejos multivitamínicos y cloruro de zinc.

Los resultados del estudio fueron los esperados. Los ratones a los que se les había expuesto a vitaminas y minerales reaccionaron 56 horas después, disminuyendo el número de macrófagos unidos a células endoteliales y a la proteína de ICAM-1.

4.2.3. Rentabilidad de los tratamientos

Existen estudios que muestran la rentabilidad del tratamiento con altas dosis de vitaminas antioxidantes y zinc para la prevención de la progresión de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) en pacientes entre 40 y 79 años con dicha patología en estadio medio. (Saxena, George, Heng, Lim, & Yong, 2015).

El objetivo de este estudio, que se realizó en Singapur, fue determinar la rentabilidad del tratamiento con vitaminas y zinc para pacientes con degeneración macular entre 40 y 79 años, que además se encontraban en un estadio avanzado de la enfermedad.

Los pacientes analizados en este estudio son habitantes de Singapur, que presentaban la patología, y a los que, se les prescribieron distintos tratamientos. A un grupo se les prescribió complejos de vitaminas y minerales o placebo seguido de *ranibizumab* (según sea necesario) para la DMAE húmeda. A otro grupo, el complejo de vitaminas y minerales o placebo seguida de *bevacizumab* (mensual) para la DMAE húmeda. Y, por último, el complejo de vitaminas y minerales o placebo seguido de *aflibercept*.

En los resultados obtenidos se comprobó que, más de 5400 pacientes podrían prevenir la progresión de la DMAE con la administración de vitaminas y minerales.

El tratamiento de vitaminas y minerales con el *ranibizumab* fue rentable en comparación con el placebo y este fármaco. Sin embargo, el *bevacizumab* (inyecciones mensuales) por sí sola era más rentable en comparación con la formulación de vitaminas y minerales seguida de *bevacizumab*.

En definitiva, se encontró que el tratamiento con la formulación de vitaminas y minerales para pacientes con DMAE intermedia seguido de *ranibizumab* o para pacientes que progresaron a DMAE húmeda podría ser rentable. Estos resultados tuvieron implicaciones para el cribado en la fase intermedia de la DMAE, el tratamiento y la planificación sanitaria en Singapur.

Actualmente, como se ha comprobado con los estudios descritos anteriormente, no existe un tratamiento definitivo que pueda tratar la enfermedad, sin embargo, se ha observado que el tratamiento con suplementos de vitaminas y zinc es efectivo ya que ayuda a que la patología no progrese rápidamente. Los costes de estos tratamientos parecen ser rentables con respecto a la función que ejercen, por lo que debería valorarse de forma más profunda la posibilidad de incluirlos en la sanidad pública.

4.3. RETINOSIS PIGMENTARIA

4.3.1. ¿Qué es la retinosis pigmentaria?

Es una enfermedad hereditaria que afecta a la retina y cursa con una degeneración de las *células fotorreceptoras* de la retina: los conos y los bastones. Se caracteriza por una aparición temprana de ceguera nocturna, seguido de una pérdida progresiva del campo visual (van Soest, Westerveld, de Jong, Bleeker-Wagemakers, & Bergen, n.d.).

Aunque las características clínicas de la Retinosis Pigmentaria (RP) varían de unos pacientes a otros, incluso entre los miembros afectados de una misma familia, podemos decir que la triada clínica clásica consiste en afectación binocular con:

- Ceguera nocturna, (hemeralopía).
- Reducción del campo visual.
- Pigmentación periférica del fondo del ojo con aspecto en espículas óseas.

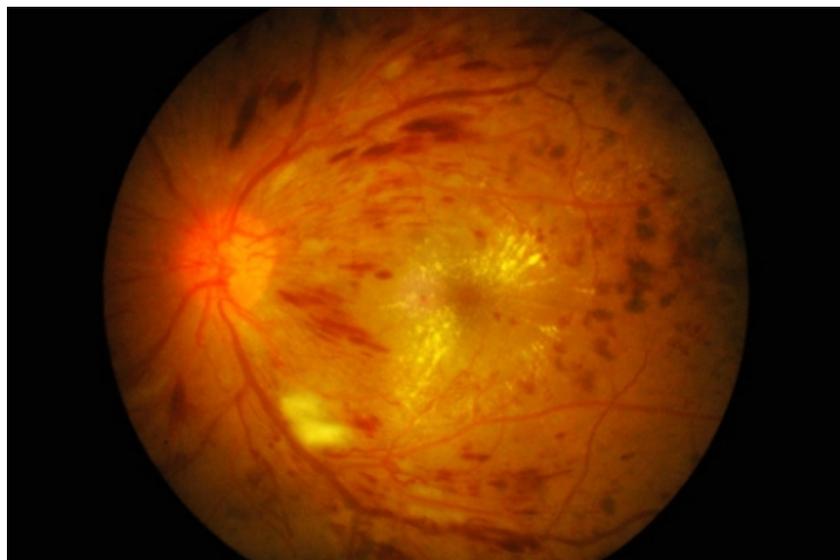
La sintomatología suele iniciarse en la infancia y la dificultad de adaptación a la oscuridad puede ser el único síntoma durante años.

El curso clínico de la RP es lento, crónico y progresivo pero resulta frecuentemente interrumpido por remisiones con mejoría de la agudeza y el campo visual. Se ha demostrado la influencia de factores psicológicos en la progresión clínica y eficacia del tratamiento en pacientes afectados de RP.

Tipos de retinosis pigmentaria:

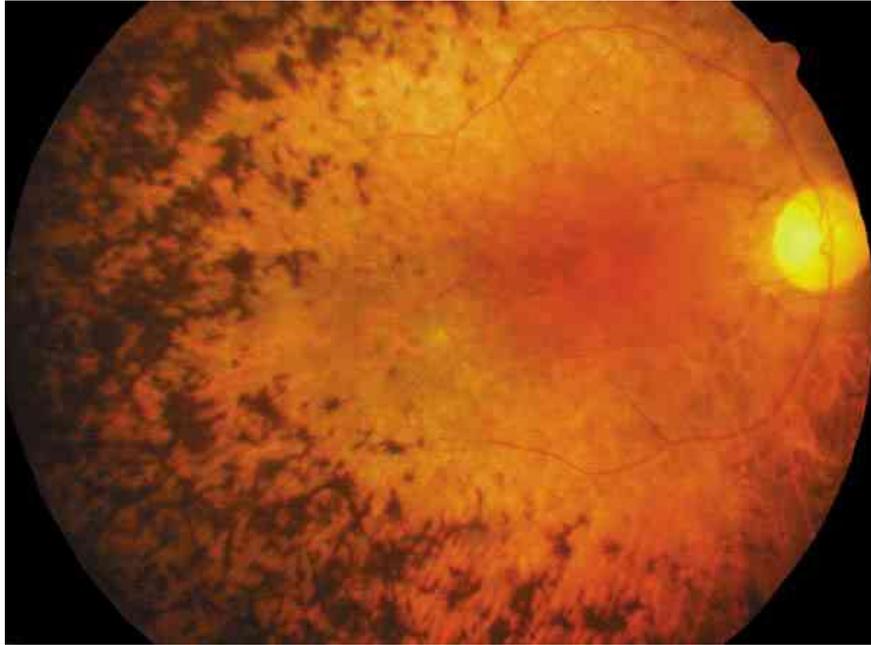
- Autosómica dominante: Cuando se observa en tres generaciones. Algunos casos de RP autosómica dominante son causados por mutaciones en el gen de la rodopsina que se localiza en el brazo largo del cromosoma 3.
- Autosómico recesivo: Parece ser el más frecuente para la transmisión de la RP y se relaciona con consanguinidad en múltiples casos. Se considera cuando los padres no tienen la enfermedad pero hay parientes cercanos afectados o cuando existe consanguinidad.
- Ligado al sexo: En un 10 % de los casos nos encontramos con este patrón. Es transmitida por las mujeres y padecida por los hombres, es la forma menos frecuente y considerada la más grave, dada su rápida evolución. Para saber si el paciente corresponde realmente a este tipo genético hay que estudiar a su madre, abuela materna, hermanas e hijas.
- Esporádico: No hay antecedentes familiares ni consanguinidad. Es la forma más frecuente, constituyendo casi el 50% de los casos.

Imagen 5: se muestra una imagen de un fondo de ojo con Retinosis Pigmentaria, se observan pequeñas hemorragias y algunos pigmentos en la parte temporal.



<https://www.google.es/retinosispigmentaria.com>

Imagen 6: se observa una imagen de un fondo de ojo con Retinosis Pigmentaria en estados avanzados de la enfermedad.



<https://www.google.es/retinosispigmentaria.com>

Pruebas y exámenes para su detección:

- *Visión cromática*
- Examen de la retina por medio de oftalmoscopia después de dilatar las pupilas
- *Angiografía con fluoresceína*
- Presión intraocular (PIO)
- Medición de la actividad eléctrica en la retina (electrorretinográficas)
- Respuesta del reflejo pupilar
- Prueba de refracción
- Fotografía de la retina
- Exámenes de la visión lateral (examen del campo visual)
- Examen con lámpara de hendidura
- *Agudeza visual*

El grado de severidad y de progresión que alcanza la patología es variable, y está condicionado por el gen alterado en cada individuo y su familia, ya que la retinosis pigmentaria es una enfermedad hereditaria y, por ello, resulta esencial conocer el historial familiar del paciente. Hallar el gen mutado en cada caso, de los más de 50 que pueden causar esta patología, requiere un buen diagnóstico clínico previo para, así, realizar un diagnóstico genético personalizado y preciso, que determinará el tipo de

herencia y de transmisión de la enfermedad e identificará a los familiares portadores y presintomáticos (van Soest, Westerveld, de Jong, Bleeker-Wagemakers, & Bergen, n.d.).

El diagnóstico genético es, además, el primer paso necesario para poner en marcha terapias génicas, que se basan en sustituir el gen defectuoso por otro funcional. Generalmente, estas terapias se realizan mediante un virus modificado, que contiene el gen funcional, y actúa como vector para insertarse en las células retinianas del paciente. Aunque todavía se encuentran en una fase experimental, las terapias génicas están ofreciendo resultados muy esperanzadores y abren una nueva puerta a los pacientes afectados de retinosis pigmentaria, enfermedad que no tiene cura a día de hoy.

Millá y cols. en su estudio de 2002, demostraron que el gen RHO seguido por RP1 son los genes causantes de retinosis pigmentaria más frecuentes (Millá et al., 2002).

El objetivo del estudio anterior fue investigar sobre la caracterización genética de una serie de pacientes con retinitis pigmentaria autosómica dominante (ADRP).

Todos los pacientes fueron sometidos a un examen oftalmológico completo incluyendo la campimetría, electroretinograma y *angiografía con fluoresceína*. Las muestras de sangre se extrajeron, para realizar el análisis genético de la rodopsina (RHO), el gen periférica-RDS y el ROM-1.

Fueron estudiados 148 casos con Retinosis Pigmentaria Autosómica Dominante (ADRP) desde junio de 1991 hasta septiembre de 2001. El análisis genético detectó las siguientes mutaciones: 29 familias diferentes (19,5%) condujeron a una mutación de la rodopsina entre las cuales el Pro-Leu-347 fue la más frecuente, cinco diferentes RP-1 mutaciones (3,3%), 2 RDS mutaciones y una mutación del gen NRL, que es el segundo más reflejado en la literatura mundial.

En definitiva, el RHO seguido por RP1 son los genes causantes de ADRP más frecuentes y el RDS provoca distrofias maculares principalmente. La caracterización molecular fue posible en 37 familias (25%) lo que es de gran interés para el pronóstico visual y asesoramiento genético.

4.3.2. Posibles tratamientos

Actualmente carece de tratamiento definitivo, y su gravedad hace que sea una de las patologías oculares de origen genético sobre las que más se está investigando. De hecho, la ONCE, la recoge como la principal causa de ceguera juvenil en España.

Un estudio realizado por Obolensky y cols. en 2011 demostraba la efectividad de un tratamiento con zinc y deferoxamina para la retinosis pigmentaria (Obolensky et al., 2011).

Este estudio fue realizado con ratones y demostraba que un tratamiento con zinc y deferoxamina (DFO) podía atenuar la degeneración de la retina en pacientes con degeneración macular asociada a la edad y con retinosis pigmentaria.

El estudio puso de manifiesto que, un exceso de hierro puede ser perjudicial para la degeneración de la retina en patologías como la DMAE o como la retinosis pigmentaria. El zinc y la deferoxamina (Zn / DFO) puede mejorar dicha lesión por quelación del hierro lábil en combinación con la liberación de zinc.

Los animales tratados con el complejo de zinc y la deferoxamina (DFO) mostraron respuestas electrorretinográficas significativamente más altos a las 3 semanas, mientras que los controles inyectados con solución salina mostraron respuestas a las 4 semanas y media.

Los niveles reducidos de ferritina de la retina así como el contenido de hierro reducido dentro de las moléculas de ferritina se midieron en retinas tratadas con el complejo DFO/Zn. Los datos, en conjunto, sugieren que los efectos protectores del complejo Zn/DFO están mediados a través de la modulación de la biodisponibilidad del hierro, lo que conduce a la atenuación de la lesión oxidativa. La reducción de hierro asociada a estrés oxidativo usando complejos tales como Zn / DFO puede servir como un "camino común" de enfoque terapéutico para atenuar la lesión en la degeneración de la retina.

Este estudio abre nuevas expectativas a la investigación del tratamiento de estas enfermedades, poniendo de manifiesto que las causas que llevan a desarrollarlas son múltiples y no completamente conocidas.

Es necesario profundizar no solo en los procesos degenerativos del organismo, sino también en las posibles interferencias que se pueden producir entre los minerales que se aportan, por ejemplo, en los complejos vitamínicos que se toman para combatir la astenia primaveral sin control médico, por citar un ejemplo.

4.4. TOXICIDAD DEL ZINC

Por otra parte, es necesario comentar la parte negativa de la ingesta excesiva de zinc.

En este sentido, es de destacar que una suplementación con altas dosis de zinc puede interferir y disminuir el estatus corporal de cobre (Rubio et al., 2007).

Los objetivos de estudio que llevaron a cabo Rubio y cols. desde un punto de vista biológico, fue hacer una revisión exhaustiva del zinc, reflejar las fuentes dietéticas más importantes, así como las IDR (Ingestas Dietéticas Recomendadas) del mismo. También se hizo mención a los signos y síntomas relacionados tanto con una ingesta deficiente, como con posibles efectos tóxicos, derivados de ingestas excesivas.

El zinc está extensamente distribuido en alimentos y bebidas, pero tal y como ocurre con otros elementos, los contenidos son tremendamente variables y en general bajos. Son los productos de origen marino, principalmente los mariscos (ostras y crustáceos), los alimentos más ricos en Zn, seguidos de las carnes rojas, derivados lácteos y huevos, y los cereales integrales. Los vegetales, con excepción de las leguminosas, no son alimentos que presenten contenidos en zinc altos. Por todo ello, las verduras, hortalizas y frutas, grasas, pescados y dulces son fuentes pobres de zinc.

La ingesta recomendada de zinc se fija en función de la edad, sexo, situación fisiológica (embarazo, lactancia, etc.), y normalmente son superiores a los verdaderos requerimientos.

La ingesta recomendada de zinc para un adulto se sitúa entre 8 mg/día para las mujeres y 11 mg/día para los hombres. Durante la gestación y la lactancia las necesidades se elevan a 11-12 mg/día y 12-13 mg/día, respectivamente. Por otro lado, se pueden presentar casos de toxicidad aguda con ingestas de entre 225 a 450 mg de una sola vez, o bien casos de toxicidad crónica con ingestas diarias de más de entre

150 mg. por un periodo de tiempo prolongado (<http://www.zonadiet.com/nutricion/zinc.htm>).

Los estados carenciales de zinc pueden estar causados por diferentes factores como son: ingesta insuficiente, problemas en la absorción intestinal o pérdidas corporales excesivamente elevadas, así como el padecimiento de determinadas enfermedades como son la cirrosis hepática, la diabetes y la insuficiencia renal entre otras.

Las carencias de zinc causadas por defectos congénitos de la capacidad de absorción intestinal, dan lugar a *acrodermatitis enteropática*, diarreas, pérdidas de cabello, conjuntivitis, fotofobia, opacidad corneal, irritabilidad, temblores y ataxia ocasional.

A la hora de paliar esta deficiencia, los suplementos de Zn, deben administrarse teniendo en cuenta el estatus de zinc del organismo, el estado de salud y los requerimientos dietéticos.

A pesar de que el zinc es el menos tóxico de todos los *oligoelementos*, y aunque su margen de seguridad (diferencia entre la dosis tóxica y la dosis recomendada) es muy amplio, es necesario evaluar su toxicidad. Ello se puede establecer mediante el estudio de la Tolerable Upper Intake Level (UL), que se define como el nivel más alto de la ingesta diaria de un nutriente que no supone un riesgo o efectos adversos sobre la salud de casi todos los individuos. Este parámetro se calcula a partir de la ingesta total. Para el Zn proveniente tanto de los alimentos, como del agua y suplementos el UL es de 40 mg/día (Rubio et al., 2007).

Una suplementación con zinc, especialmente en altas dosis, también puede producir otros efectos adversos como interferir y disminuir el estatus corporal de cobre (Salzman y cols., 2002).

Un caso especial se describe en un estudio realizado por Salzman y cols. en 2002 en el que los autores describen la intoxicación por zinc de un individuo de 17 años que durante 6-7 meses tomó elevadas dosis diarias de zinc en forma de suplementos y que desarrolló una hipocupremia con anemia, leucopenia y neutropenia. Los efectos tóxicos remitieron al suprimir las ingestas de zinc.

Así mismo, estos estudios han llevado a que las fórmulas útiles para tratar las patologías objeto de estudio contengan dosis recomendadas de cobre.

5. CONCLUSIÓN

La revisión realizada muestra que los suplementos con zinc son una buena elección para complementar el tratamiento para patologías oculares como son la DMAE y la Retinosis Pigmentaria. Se ha demostrado científicamente, mediante numerosos estudios, que una suplementación con vitaminas antioxidantes y minerales aumentan el tiempo de progresión de dichas patologías.

El zinc es un oligoelemento fundamental para el buen funcionamiento del organismo, de hecho, se ha demostrado que su déficit puede provocar anomalías en el mismo.

Por otra parte, también se ha demostrado científicamente que la ingesta de altas dosis de zinc puede llegar a ser tóxica, por ello, debe tomarse en cantidades controladas, según las necesidades. En este sentido, sería necesario incorporar el cobre en los fármacos para contrarrestar las pérdidas de este mineral por su interacción con el zinc.

Además, también se ha demostrado que el tratamiento con vitaminas antioxidantes y minerales es económicamente viable, puesto que los costes no llegan a ser elevados si los comparamos con el gran beneficio que aporta a los afectados con dichas patologías.

De modo que, ya que no existe ningún tratamiento con el que desaparezca la enfermedad, como medida fundamental se encuentra la prevención. De hecho, el tratamiento con suplementos con antioxidantes y zinc suelen tener su máximo efecto en los estadios iniciales de estas patologías.

Como sistema preventivo, se puede llevar a cabo una serie de medidas, como son: alimentación sana y equilibrada, revisiones periódicas, sobretodo en personas que tengas factores de riesgo en desarrollar dichas patologías y, en ese caso, tomar los suplementos con vitaminas y zinc.

6. GLOSARIO

Oligoelemento. Elemento químico que se halla en muy pequeñas cantidades en las células de los seres vivos y es indispensable para el desarrollo normal del metabolismo.

Hipogonadismo. El hipogonadismo es un trastorno en que los testículos u ovarios no son funcionales o hay incapacidad genética del hipotálamo para secretar cantidades normales de GnRH.

Control homeostático. La homeostasis es una propiedad de los organismos vivos que consiste en su capacidad de mantener una condición interna estable compensando los cambios en su entorno mediante el intercambio regulado de materia y energía con el exterior (metabolismo).

Fitatos o ácido fítico. El ácido fítico es un ácido orgánico que contiene fósforo, presente en los vegetales, sobre todo en semillas y fibra.

Oxalatos. Sales o ésteres del ácido oxálico.

Albumina. Proteína animal y vegetal, rica en azufre y soluble en agua, que constituye el componente principal de la clara del huevo y se encuentra también en el plasma sanguíneo y linfático, en la leche y en las semillas de ciertas plantas.

Cisteína. Aminoácido no esencial, lo que significa que puede ser sintetizado por los humanos.

Histidina. Aminoácido esencial en animales (no puede ser fabricado por su propio organismo y debe ser ingerido en la dieta), mientras que bacterias, hongos y plantas pueden sintetizarlo internamente.

Betacaroteno. Provitamina A, que se transforma en vitamina A cuando es asimilada por el organismo.

Radicales libres. Especie química, en general inestable y, por tanto, con gran poder reactivo por poseer un electrón desapareado.

Glutati3n reducido. El glutati3n es un trip3ptido no prote3nico constituido por 3 amino3cidos: ciste3na, glutamato y glicina. Contiene un enlace pept3dico inusual entre el grupo amino de la ciste3na y el grupo carboxilo de la cadena lateral del glutamato.

Metaloenzimas. T3rmino gen3rico para una prote3na que contiene un ion met3lico como cofactor.

Acrodermatitis enterop3tica. Enfermedad autos3mica recesiva, causada por una deficiencia en la absorci3n del zinc ingerido en la dieta.

Drusas. Pequeñas acumulaciones de material extracelular de color amarillo que se depositan en la retina.

Escotomas. Zona de ceguera parcial, temporal o permanente.

Oftalmoscopio. Instrumento 3ptico que permite el examen del interior del globo ocular.

Angiograf3a. Radiograf3a de los vasos sangu3neos de una zona determinada del organismo.

OCT. Tomograf3a de Coherencia 3ptica. T3cnica de diagn3stico, control y seguimiento, que nos permite el estudio de cortes histol3gicos de la retina "en vivo".

Campimetr3a. Conjunto de t3cnicas dirigidas a explorar y medir la extensi3n del campo visual del ojo.

Rejilla de Amsler. El test de la rejilla de Amsler es una forma r3pida y f3cil de evaluar la visi3n central de la retina (visi3n de la m3cula).

C3lulas fotorreceptoras. C3lulas en la retina que convierten la luz en impulsos el3ctricos para transmitir los mensajes al cerebro.

Visi3n crom3tica. Reconocimiento del color como resultado de los cambios que se producen en los pigmentos de los conos de la retina, que reaccionan a variaciones en la intensidad de la luz roja, verde y azul.

Fluoresce3na. Sustancia colorante org3nica utilizada en el examen de los vasos sangu3neos del ojo y en ciertas t3cnicas odontol3gicas.

Agudeza Visual. Capacidad del sistema de visi3n para percibir, detectar o identificar objetos especiales con unas condiciones de iluminaci3n buenas.

Ranibizumab y Bevacizumab. Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) humano.

Aflibercept. El aflibercept es una proteína de fusión que consiste en porciones de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) humano fusionados con la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida en células K1 de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de DNA recombinante.

7. ACRÓNIMOS

DMAE: Degeneración Macular Asociada a la Edad

RP: Retinosis Pigmentaria

AV: Agudeza Visual

ONCE: Organización Nacional de Ciegos Españoles

IMO: Instituto de Microcirugía Ocular

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica

AREDS: Age-Related Eye Disease Study

UL: Tolerable Upper Intake Level

ADRP: Retinosis Pigmentaria Autosómica Dominante

RHO: Rodopsina

DFO: Deferoxamina

IDR: Ingestas Dietéticas Recomendadas

PIO: Presión Intraocular

8. BIBLIOGRAFIA

- Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2001. 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. Volumen 119. Pp: 1417-1436.
- Bronner, F. 1987. Intestinal calcium absorption: mechanisms and applications. J. Nutr. 117: 1347-1352.
- Catherine E. Housecroft. Alan G. Sharpe. Química inorgánica. Segunda edición. Madrid. Pearson. Prentice Hall. 2006. Capítulo 21.13. pp: 640-641.
- Copen, D.E.; Davies, N.T. 1987. Studies on the effects of dietary zinc dose on ⁶⁵Zn absorption in vivo and on the effects of Zn status on the ⁶⁵Zn absorption and body loss in young rats. Br. J. Nutr. 57: 35-44.
- Cousins, R.J.; Liuzzi, J.P.; Lichten, L.A. 2006. Mammalian zinc transport, trafficking, and signals. J. Biol. Chem. 281: 24085-24089.
- Discapnet. Retinosis pigmentaria. Fundación ONCE / Technosite. [En línea] [Consultado en Junio de 2016]. Disponible en:
<http://salud.discapnet.es/Castellano/Salud/Enfermedades/EnfermedadesDiscapitantes/R/Retinosis%20Pigmentaria/Paginas/cover%20retinosis.aspx>.
- Dra. Odalis de la Guardia Peña, Dr. Catalino Ustáriz García, Dra. María de los Ángeles García García, Lic. Luz Morera Barrios. Algunas aplicaciones del zinc en el sistema inmune. [En línea]. 2011. [consultado en Mayo de 2016]. Instituto de hematología e inmunología. La Habana, Cuba. Disponible en:
http://www.bvs.sld.cu/revistas/hih/vol27_4_11/hie02411.htm
- Elementos de la tabla periódica y sus propiedades. Zinc [en línea]. 2001. [consultado en Mayo de 2016]. Disponible en:
<http://www.elementos.org/es/zinc>
- Evans & Lawrenson, 2012. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. 2012. Volumen 11. Pp: CD000254.
- Fleet, J.C.; Turnbull, A.J.; Bourcier, M.; Wood, R.J. 1993. Vitamin D-sensitive and quinacrine-sensitive zinc transport in human intestinal cell line Caco-2. Am. J. Physiol. 264: G1037-G1045.
- Geoff Rayner-Canham. Química inorgánica descriptiva. Segunda edición. México. Prentice hall. 2000. Capítulo 20. Pp: 504-509.

- Giroux, E.L.; Durieux, M.; Schechter, P.J. 1976. A study of zinc distribution in human serum. *Bioinorg. Chem.* 5: 211- 218.
- González-García, Emilio; Vilela, Concepción; Navea, Amparo; Arnal, Emma; Muriach, María; Romero, Francisco J. Electrophysiological and clinical tests in dry age-related macular degeneration follow-up: differences between mfERG and OCT. 2016.
- Instituto de microcirugía ocular (IMO). Retinosis Pigmentaria. [En línea]. 2010. [Consultado en Junio de 2016]. Disponible en: <http://www.imo.es/patologia/retinosis-pigmentaria/>
- Instituto de microcirugía ocular (IMO). Degeneracion Macular Asociada a la Edad. [En línea] [Consultado en Junio de 2016]. Disponible en: <http://www.imo.es/patologia/dmae/>
- Krebs, N.R. 2000. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *J. Nutr.* 130: 1374S- 1377S.
- King, J.C.; Shames, D.M.; Woodhouse, L.R. 2000. Zinc homeostasis in humans. *J. Nutr.* 130: 1360S-1366S.
- Lee, D.-Y.; Prasad, A.S.; Hydrick- Adair, C.; Brewer, G.; Johnson, P.E. 1993. Homeostasis of zinc in marginal human zinc deficiency: rol of absorption and endogenous excretion of zinc. *J. Lab. Clin. Med.* 122: 549-556.
- Levenson CW. Zinc supplementation: neuroprotective or neurotoxic. *Rev* 2005; 63. pp: 122-125.
- Lichten, L.A.; Cousins, R.J. 2009. Mammalian zinc transporters: nutritional and physiological regulation. *Annu. Rev. Nutr.* 29: 153-176.
- López de Romaña, Daniel; Castillo D, Carlos; Diazgranados, Doricela. El zinc en la salud humana. Volumen 37. Pp: 234-239.
- Mediline plus. Degeneracion macular asociada a la edad. Versión en inglés revisada por: Franklin W. Lusby, MD, ophthalmologist, Lusby Vision Institute, La Jolla, CA. Also reviewed by David Zieve, MD, MHA, Isla Ogilvie, PhD, and the A.D.A.M. Editorial team. [En línea] [Consultado en Mayo de 2016]. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001000.htm>
- Mediline plus. Retinosis Pigmentaria. Versión en inglés revisada por: Franklin W. Lusby, MD, Ophthalmologist, Lusby Vision Institute, La Jolla, CA. Also reviewed by David Zieve, MD, MHA, Isla Ogilvie, PhD, and the A.D.A.M. Editorial team. Traducción y localización realizada por: DrTango, Inc. [En línea] [Consultado en Junio de 2016]. Disponible en:

<https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001029.htm>

- Medline plus. Zinc en la dieta. Versión en inglés revisada por: Emily Wax, RD, The Brooklyn Hospital Center, Brooklyn, NY. Also reviewed by David Zieve, MD, MHA, Isla Ogilvie, PhD, and the A.D.A.M. Editorial team. [en línea]. [consultado en Mayo de 2016]. Disponible en:
<https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/002416.htm>
- Miller, W.J. 1970. Zinc nutrition in cattle: a review. J. Dairy Sci. 53: 1123-1135.
- Pechin, G.H. Volumen 14. Número 1. 2012. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Pampa.
- Retinosis.org. Todo el contenido está licenciado bajo Creative Commons – Atribución. [En línea][Consultado en Junio de 2016]. Disponible en:
<http://www.cop.es/colegiados/O-01421/1.htm>
- Rubio et al., 2007. Universidad de la laguna, España. Nutrición hospitalaria. El zinc: *oligoelemento* esencial. 2007. Volumen 22. Pp: 101-107.
- Saxena, George, Heng, Lim, & Yong, 2015. Cost-effectiveness of anti-oxidant vitamins plus zinc treatment to prevent the progression of intermediate age-related macular degeneration. A Singapore perspective. Indian journal of ophthalmology. 2015. Volumen 63. Pp: 516-23.
- Torres Acosta, Rafael; Bahr Valcárcel, Pablo. El zinc, la chispa de la vida. Volumen 76. 2004.
- Underwood & Arthur, 1996. FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. The contribution of vitamin A to public health. Volumen 10. Pp: 1040-8.
- Van Soest, Westerveld, de Jong, Bleeker-Wagemakers, & Bergen, n.d. Retinitis pigmentosa: defined from a molecular point of view. Volumen 43. Pp: 321-34.
- Velázquez-Pérez, Luis; Rodríguez-Labrada, Roberto; García-Rodríguez, Julio Cesar; Almaguer-Mederos, Luis Enrique; Cruz-Mariño, Tania; Laffita-Mesa, José Miguel, A Comprehensive Review of Spinocerebellar Ataxia Type 2 in Cuba. Volumen 10. Pp: 184-198.
- Vida naturalia. Funciones esenciales del zinc. [en línea]. [consultado en Mayo de 2016]. Disponible en:
<http://www.vidanaturalia.com>
- Zeng, Hernández J., Mullins R. Investigative & Visual Science. Efectos de los componentes antioxidantes de las vitaminas AREDS e iones de zinc en la activación de

células endoteliales: implicaciones para la degeneración macular. 2012. Volumen 53.
pp: 1041-1047.

- Zonadiet. El zinc en la alimentación. 1999. [en línea] [Consultado en Junio de 2016].
Disponible en:

<http://www.zonadiet.com/nutricion/zinc.htm>