

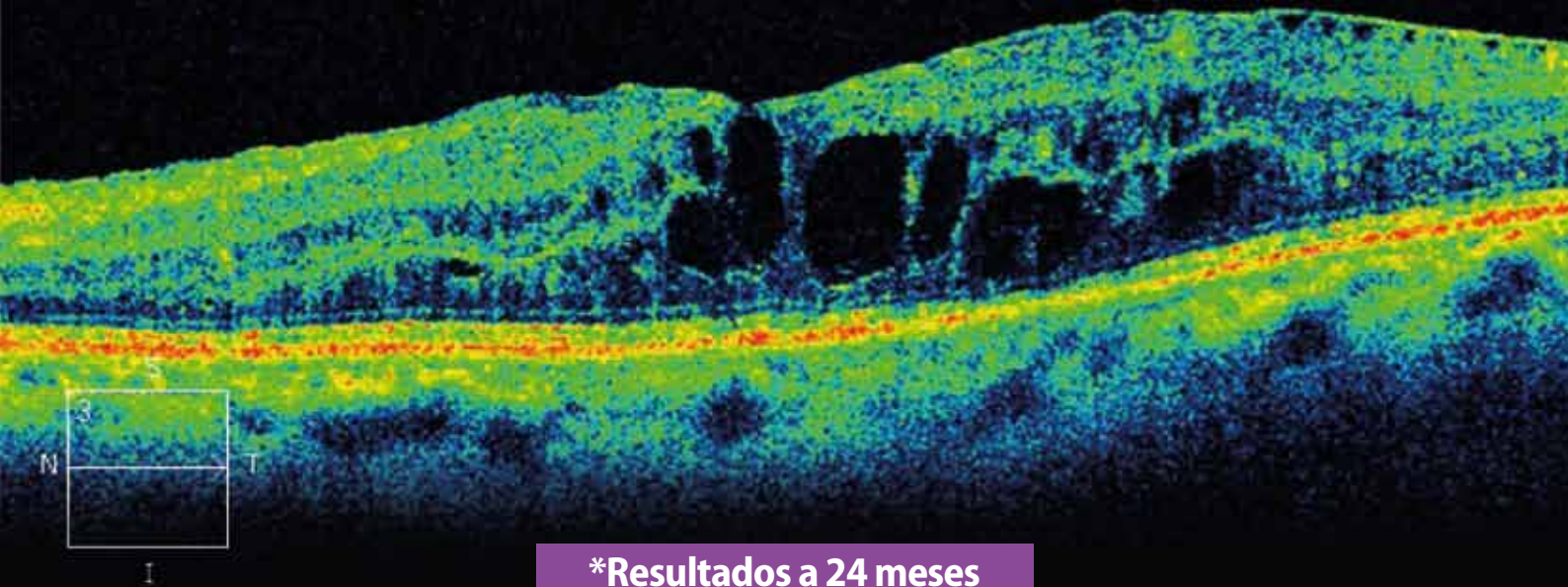
En los pacientes afectos de Edema Macular Diabético tratados con Ranibizumab intravítreo*

El triglicérido de **DHA** de alta concentración



Contribuye a reducir
significativamente el
Grosor Macular Central

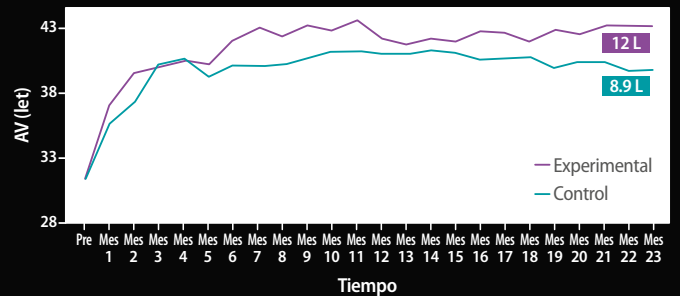
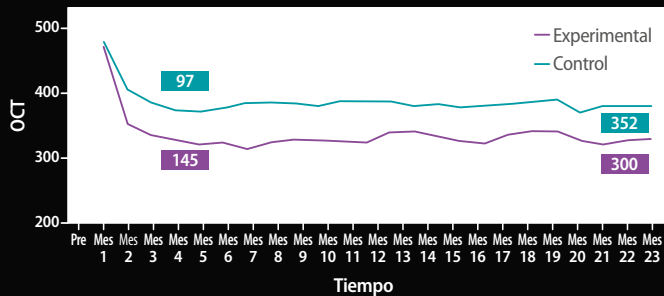
Mejora
significativamente la
Agudeza Visual



***Resultados a 24 meses**

RESULTADOS GMC

RESULTADOS MAVC



Tratamiento del Edema Macular Diabético

con inyecciones intravítreas de Ranibizumab en régimen PRN mensual estricto. Influencia de la suplementación con DHA de alta concentración. Resultado a los 24 meses.

M. Lafuente López-Herrera¹, Argente del Castillo¹, Guindo Vilchez¹, L. Bernal¹, L. Ortín¹, J.C. Domingo³, J. López Román², J. Lajara². ¹Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia. ²Universidad Católica San Antonio de Murcia. ³Universidad de Barcelona.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

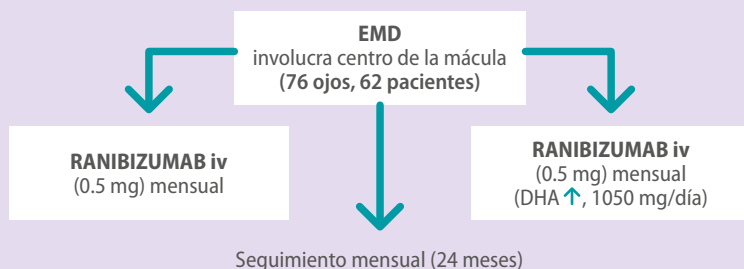
Evaluar la MAVC, GMC, nº inyecciones y marcadores de oxidación sistémicos en pacientes con DM tipo 2 y EMD tratados con Ranibizumab intravítreo y suplementación oral con DHA de alta concentración durante 24 meses.

OTROS OBJETIVOS

- Estudiar la influencia del control metabólico en el tratamiento (HbA1c).
- Valorar la calidad visual de los pacientes tratados y las diferencias por la suplementación. Cuestionario el NEI VFQ-25.
- Evolución de los marcadores bioquímicos de estrés oxidativo en plasma.
- Evaluar la concentración Omega-3 vs Omega-6 en membrana de eritrocito.

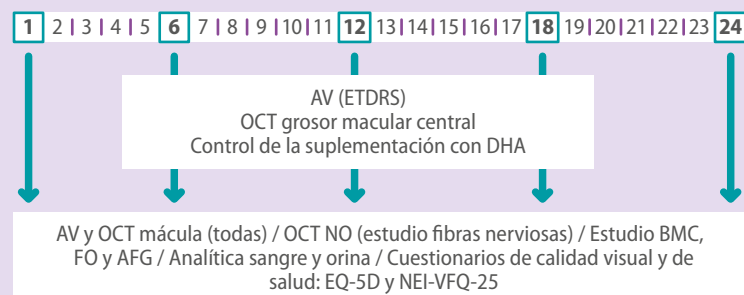
Evaluar a los 24 meses el cambio en la AV, en el GMC y en los marcadores sistémicos de oxidación con y sin suplementación con DHA en el Edema Macular Diabético (EMD). Conocer la influencia del control metabólico en la respuesta al tratamiento y valorar si la suplementación lo mejora.

ESTUDIO PROSPECTIVO DE INTERVENCIÓN, RANDOMIZADO Y CONTROLADO, DE GRUPOS PARALELOS, A 2 AÑOS



Estudio iniciado en Diciembre de 2012, inclusión de 76 ojos (62 pacientes), todos tratados con inyecciones intravítreas de Ranibizumab en un régimen PRN estricto mensual, 50% aleatorizados a recibir, o no, 3 cápsulas/día de BRUDYRETINA (1g/día de triglicérido de DHA).

RÉGIMEN DE VISITAS 1º - 2º AÑO



El seguimiento que realizamos durante los dos años fue un régimen de visitas mensual, realizando siempre AV según el ETDRs y OCT, del mismo modo y mes a mes era controlado la toma del antioxidante (que se entregaba mes a mes) y, además, se realizaba una llamada telefónica cada 15 días a los pacientes para asegurarnos de su cumplimiento. En la visita de los meses 6, 12, 18 y 24 se hicieron además otras determinaciones como AFG al inicio y al final, las determinaciones analíticas y los test de calidad visual.

RÉGIMEN DE INYECCIONES INTRAVÍTREAS



TRATAMIENTO

Disminución de AV por EMD con afectación central Ranibizumad mensual, hasta alcanzar la estabilidad en AV en 3 visitas consecutivas.

AVMC \neq 5 L
GMC > 100 μ m



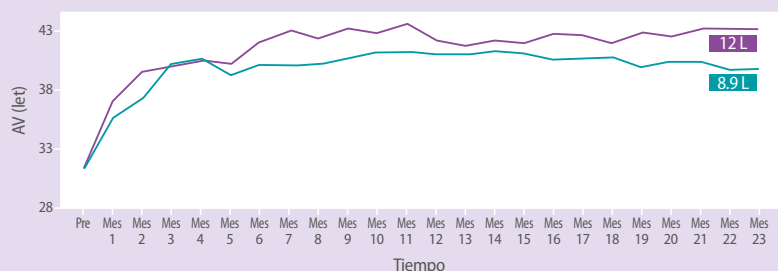
RETRATAMIENTO

Cuando se pierde la estabilidad (difer AV 5 L) o diferencia \geq a 100 micras en la OCT.

Régimen de inyecciones: una inyección mensual hasta alcanzar la estabilidad en tres visitas consecutivas, pinchando de nuevo cuando se perdía la estabilidad, considerando como tal la diferencia en AV igual o menor a 5 L del ETDRS y la OCT sólo se consideraba si las diferencias respecto de la anterior eran superiores a 100 micras en el GMC, en ese caso se pinchaba de nuevo hasta alcanzar la estabilidad en tres visitas consecutivas.

RESULTADOS • MAVC

¿Cómo evoluciona la AV a lo largo de los 24 meses?
¿Qué variables influyen en la AV final?



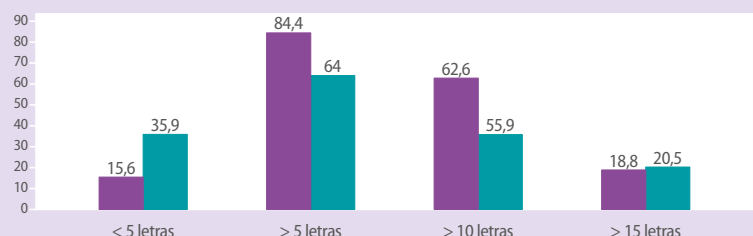
- AV de partida equivalente en torno a las 31 L. Globalmente considerados ambos grupos la ganancia es de **10,31 L (12 L en los suplementados vs 8,9 en los no suplementados). La diferencia es significativa a partir de los 2 últimos meses.**
- La AV inicial, el GM y la suplementación influyen en la AV final.

Globalmente considerados ambos grupos, después de 2 años la ganancia es de 10,31 L, pero si separamos ambos grupos observamos una diferencia que comienza a ser estadísticamente significativa a partir de los 2 últimos meses; 12 L para el grupo suplementado versus 8,9 L para los que no toman suplemento.

Las Agudezas visuales de partida en ambos grupos son similares (31,2 L en el grupo suplementado y 30,8 en el no suplementado), que es aproximadamente 0,3 en la escala decimal. Después de dos años la media de letras alcanzada es de 41,36 L considerando ambos grupos; 43,28 L en el suplementado y 39,7 en el grupo control), 0,5 en la escala decimal.

RESULTADOS • MAVC

¿Cómo evoluciona la AV a lo largo de los 24 meses?
¿Qué variables influyen en la AV final?

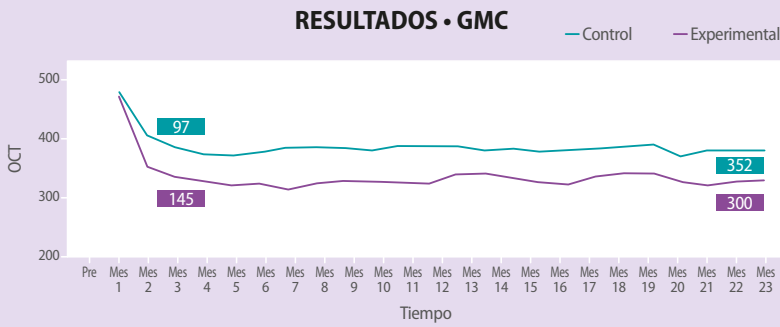


- Equivalencia en % los que ganan más de 15 L (similar en ambos grupos).
- Significativo mayor % en el grupo suplementado de los que ganan más de 5 o 10 L.
- El % de pacientes que pierden letras de AV es mucho menor en el grupo suplementado.

El porcentaje de pacientes que ganan más de 15 L es similar en ambos grupos, pero en el grupo de los que ganan más de 5 o 10 L es significativamente mayor en el grupo de suplementados versus el grupo control. Un hallazgo importante es que hay un menor porcentaje de pacientes que pierden agudeza entre los pacientes suplementados (15,6%) frente a los no suplementados (35,9%).



RESULTADOS • GMC



Mejora significativa del GMC a los 24 meses ($p < 0.001$) con diferencias significativas a favor del grupo suplementado respecto del grupo control ($p < 0.035$). El GMC (OCT) se reduce de forma estable en 97 micras en el grupo no suplementado y 145 micras en el grupo suplementado.

El grosor macular central mejora significativamente a los 24 meses (media pre, 447 + 104 micras; 24m 329+104 micras; $p < 0.001$) y además esta disminución es significativamente mayor en los pacientes suplementados ($p < 0.035$). Es decir, que aquellos pacientes suplementados tienen un menor GMC a los 24 meses. La reducción en los pacientes suplementados es de 145 micras frente a las 97 micras de los no suplementados y esta diferencia en la reducción se observa ya al primer mes.

RESULTADOS • Nº DE INYECCIONES

Media de inyecciones a los 12-18-24 meses
¿Con qué se relaciona el mayor o menor número de inyecciones?

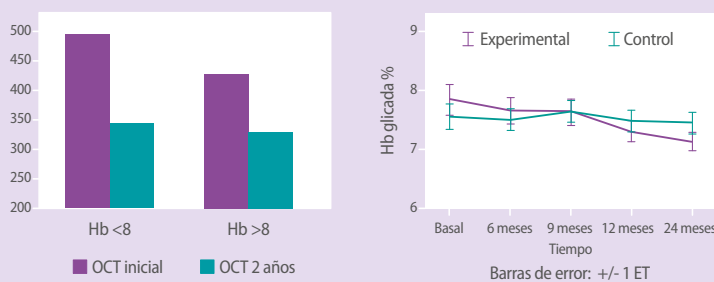
AV inicial	Control metabólico	Suplementación	
GMC previo			
GMC	12 m	18 m	24 m
< 450 μm	6.5	6.9	7.7
> 450 μm	7.5	9.4	10.6
	$P < 0.004$	$P < 0.0001$	$P < 0.003$

Sin embargo, el GMC previo al inicio del tratamiento, vemos que si que nos varía el número de inyecciones que pondremos a lo largo de los dos años; de forma que, aquellos pacientes con menor espesor macular central van a necesitar un menor número de inyecciones que los que parten de un grosor macular mayor. Por ejemplo, si dividimos en torno a 450 micras (un grosor con el que a la fuerza tenemos que tratar) vemos que los pacientes con grosores menores necesitan dos inyecciones menos al finalizar los dos años de seguimiento que aquellos que presentaban grosores por encima de 450 micras. La correlación va siendo mayor conforme pasa el tiempo, las diferencias a los 18 y 24 meses son mayores que las obtenidas en el primer año. ($r = 5.1$) A los 18 meses 6.9 inyecciones en los que tienen grosor de inicio inferior a 450 micras y de 9.4 en los que lo tenían por encima de 450 micras; 7.7 inyecciones en los de menor grosor a los 24 meses, y 10.6 en los que partían de un mayor grosor.

RESULTADOS • HbA1c

Control metabólico (HbA1c)

Tendencia a mejor control metabólico (<HbA1c) en el grupo suplementado



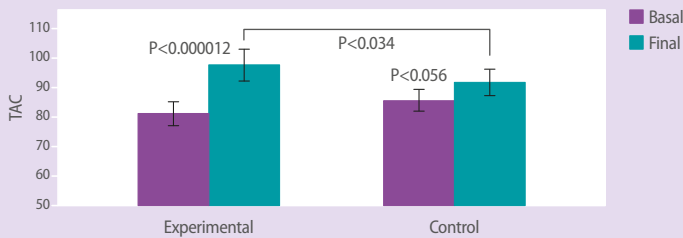
- Hb > 8% menor reducción del GM
- Hb < 8% mayor reducción del GM

En cuánto al control metabólico este parece no afectarse por la suplementación pero sin embargo los niveles de HbA1c pueden influir en algunas de las variables estudiadas. Al analizar los niveles de HbA1c, y si estos pueden influir en las variables estudiadas, se observa que aquellos pacientes con HbA1c mayores de un 8% mejoran menos el grosor macular. (El salto de mejoría es significativamente mayor que cuando la HbA1c es > de 8). No encontramos, sin embargo, relación con el número de inyección o con la mejoría en número de letras en función del control metabólico.

RESULTADOS • Marcadores de oxidación

CAPACIDAD ANTIOXIDANTE TOTAL (CAT) DEL PLASMA

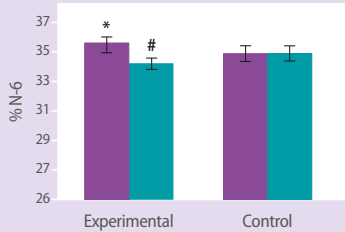
- Mejora significativa de la CAT en el grupo suplementado vs NS en el grupo control.
- Diferencia significativa de la CAT en el grupo suplementado respecto del grupo control.



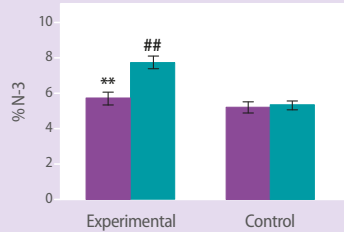
El incremento que se produce en la capacidad antioxidante total del plasma en el grupo experimental es significativamente mayor ($p < 0,034$) que el que se produce en el grupo control. Además, el incremento de la capacidad antioxidante en el grupo experimental es significativo ($p < 0,000012$) y en el grupo control no lo es ($p = 0,056$). Por tanto, el consumo del producto en experimentación incrementa la capacidad antioxidante total del plasma.

CONCENTRACIÓN ACIDOS GRASOS EN MEMBRANA ERITROCITO

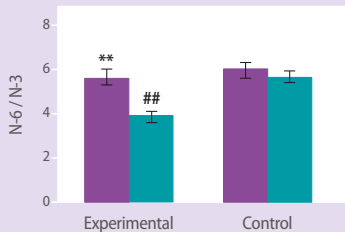
REDUCCIÓN SIGNIFICATIVA DEL ARAQUIDÓNICO ($p < 0,05$)



AUMENTO SIGNIFICATIVO DEL DHA ($p < 0,01$)



REDUCCIÓN SIGNIFICATIVA DEL ÍNDICE



- * $p < 0,05$ Diferencias intragrupo. Final vs inicial.
- ** $p < 0,01$ Diferencias intragrupo. Final vs inicial.
- # $p < 0,05$ Diferencias intergrupo, entre la evolución del grupo experimental y el control.
- ## $p < 0,01$ Diferencias intergrupo, entre la evolución del grupo experimental y el control.

Hay diferencias significativas ($p < 0,05$) entre el grupo suplementado y no suplementado

Se aprecia una reducción significativa de la concentración del Araquidónico (Omega-6; $P < 0,05$), elevación significativa del DHA (Omega-3; $P < 0,01$), y reducción significativa del índice AA/DHA ($P < 0,01$), en la membrana de los eritrocitos, únicamente en el grupo de suplementados ($P < 0,01$) versus los no suplementados.

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

AA	Pacientes n=62
Oculares	1 endoftalmitis
Sistémicos RIP	3
ACV	4
IAM	1
Vértigos	1
Alt. Gastroint.	1

En cuanto a los acontecimientos adversos, a nivel ocular y aparte de las hemorragias subconjuntivales o las cataratas (que se deben al prolongado tiempo que los pacientes se mantienen en el estudio), entre los graves, citar un caso de endoftalmitis por *Enterococcus faecalis*. En cuanto a los sistémicos: 3 pacientes han fallecido, 4 ACV y 1 IAM. Salvo la endoftalmitis, los otros efectos adversos parecen estar más en relación con la pluripatología sistémica del paciente diabético, que con el tratamiento.

Conclusiones

En relación a la suplementación



Los **pacientes suplementados alcanzan menores GMC** desde el primer mes de la suplementación con respecto al grupo control y esta diferencia se mantiene durante los 24 meses de seguimiento.



Los pacientes suplementados presentan una **significativa mejor AV** en los dos últimos meses que los pacientes no suplementados.



Los **pacientes suplementados muestran menores GMC así como mejoría en número de letras al final de los 2 años de tratamiento.**

En relación al resto de variables estudiadas



La **AV inicial** es una variable que **influye en la AV a los 24 meses**, teniendo valor predictivo. A mejor AV inicial, mejor AV final.



El **menor GMC al inicio** del tratamiento **permite reducir el nº de inyecciones** a los 12,18 y 24 meses.



La **capacidad antioxidante** del plasma, así como el balance de ácidos Omega-3 y 6 es mejor en los pacientes suplementados.



Por tanto la suplementación en estos pacientes podría ser beneficiosa.

BRUDYRETINA 1,5g

COMPOSICIÓN	1 cáp.	%CDR*	3 cáp.	%CDR*
Aceite concentrado en ácidos grasos ω3				
22:6ω3, DHA (mg)	350	-	1050	-
20:5ω3, EPA (mg)	42,5	-	127	-
22:5ω3, DPA (mg)	30	-	90	-
Vitaminas				
Vitamina B1 (mg)	0,37	33	1,1	100
Vitamina B2 (mg)	0,47	33	1,4	100
Vitamina B3 (mgNE)	5,3	33	16	100
Vitamina B6 (mg)	0,47	33	1,4	100
Vitamina B9 (μg)	66,7	33	200	100
Vitamina B12 (μg)	0,83	33	2,5	100
Vitamina C (mg)	26,7	33	80	100
Vitamina E (mg α-TE)	4	33	12	100
Oligoelementos				
Zinc (mg)	1,66	16,66	5	50
Cobre (mg)	0,16	16,66	0,5	50
Selenio (μg)	9,16	16,66	27,5	50
Manganeso (mg)	0,33	16,66	1	50
Otros componentes				
Luteína (mg)	3	-	9	-
Zeaxantina (mg)	0,3	-	0,9	-
Glutati6n (mg)	2	-	6	-

3 cápsulas/día = 1050 mg DHA

BRUDYMÁCULA

COMPOSICIÓN	En 1 cápsula	%CDR*
Aceite concentrado en ácidos grasos ω3		
22:6ω3, DHA (mg)	350	-
20:5ω3, EPA (mg)	42,5	-
22:5ω3, DPA (mg)	30	-
Vitaminas		
Vitamina C (mg)	80	100
Vitamina E (mg α-ET)	12	100
Oligoelementos		
Zinc (mg)	10	100
Cobre (mg)	1	100
Otros componentes		
Luteína (mg)	5	-
Zeaxantina (mg)	1,4	-

1 cápsula/día = 350 mg DHA

