

Ranibizumab intravítreo combinado con suplementación oral con ácido docosahexaenoico y antioxidantes en el edema macular diabético

Resultados a 36 meses de un ensayo clínico aleatorizado, a ciego simple y controlado



Comunicación presentada en

XXI CONGRESO
Sociedad Española
de Retina y Vítreo

Madrid 2017
3-4 marzo



Ranibizumab intravítreo combinado con suplementación oral con ácido docosahexaenoico y antioxidantes en el edema macular diabético

Resultados a 36 meses de un ensayo clínico aleatorizado, a ciego simple y controlado

María Lafuente¹, Lourdes Ortín¹, María Argente¹, José L. Guindo¹, María D. López-Bernal¹, Francisco Javier López-Román², María J. García¹, Juan Carlos Domingo Pedrol³, Jerónimo Lajara²

(1) Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Morales Messeguer, Murcia.

(2) Cátedra de Fisiología del Ejercicio, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Murcia; Murcia.

(3) Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Biología, Universitat de Barcelona, Barcelona.

Objetivos

Evaluar la efectividad a largo plazo de ranibizumab intravítreo combinado con suplementación dietética con ácido docosahexaenoico (DHA) en el edema macular diabético (EMD).

Métodos

En un ensayo aleatorizado, simple ciego 28 pacientes (33 ojos) recibieron ranibizumab iv (0,5 mg) combinado con DHA (1.050 mg/día; BrudyRetina 3 cápsulas/día) y 32 pacientes (41 ojos) ranibizumab iv (grupo control), evaluándose el Grosor Macular Central con la OCT (GMC), la agudeza visual (MAVC, letras ETDRS), el perfil de ácidos grasos eritrocitarios y el número de inyecciones intravítreas. Las variables de cada grupo se compararon mediante un modelo lineal mixto (covariable: medida basal; factor aleatorio: paciente).

Resultados

A los 24 meses, la diferencia en la reducción del GMC fue significativa en favor del grupo suplementado (IC 95% de la diferencia 7,20-97,66; $P=0,024$), manteniéndose la significación ($P<0,05$) en los meses 25, 30, 33 y 34 (a los 36 meses, el GMC fue de $275\pm 50\ \mu\text{m}$ vs. $310\pm 97\ \mu\text{m}$). No hubo diferencias en la

MAVC entre el grupo suplementado y control (24 meses $42,2\pm 9,2$ vs. $40,1\pm 10,0$; 36 meses $41,9\pm 10,4$ vs. $41,3\pm 9,7$). El número total de inyecciones fue $13,1\pm 7,0$ en el grupo suplementado y de $10,6\pm 6,0$ en el control ($P=NS$). En el control metabólico (HbA1c) se apreció una tendencia hacia la mejora en el grupo suplementado y una tendencia al empeoramiento en el grupo control, con diferencias significativas entre grupos a los 36 meses a favor del grupo suplementado ($P<0.035$). De año en año se apreciaron mejoras significativas en la Capacidad Antioxidante Total del plasma solamente en el grupo suplementado (12 meses $96,5\pm 20,3$ vs $94,3\pm 29,5$; 24 meses $124,7\pm 38,7$ vs $104,1\pm 19,8$; 36 meses $145,4\pm 49,8$ vs $106,3\pm 22,3$), con diferencias significativas entre ambos grupos a los 36 meses a favor del grupo suplementado ($P<0.001$). En cuanto a la incorporación del DHA en la membrana eritrocitaria, se aprecia un incremento hasta los 36 meses en el grupo suplementados con significación a los 12 y 24 meses, y con diferencias significativas entre ambos grupos a los 36 meses a favor del grupo suplementado ($P<0.001$).

Conclusiones

En el EMD, la mejoría anatómica evidenciada por la reducción del GMC asociada al tratamiento combinado de ranibizumab intravítreo y DHA se mantiene a los 36 meses de seguimiento.



BRUDYLAB®

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

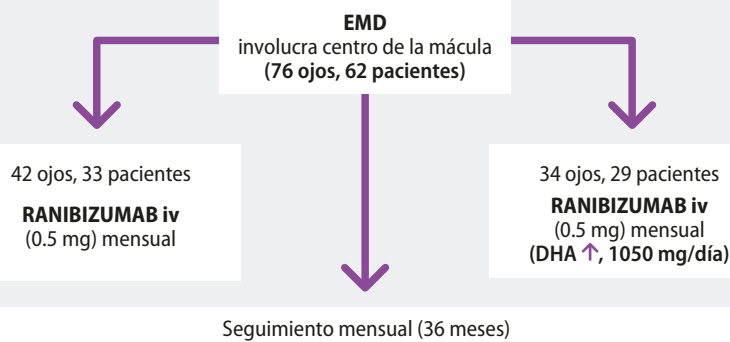
Evaluar la **GMC, MAVC** y **nº inyecciones** en pacientes DM tipo 2 con EMD tratados con Ranibizumab intravítreo y suplementación oral con **DHA de alta concentración**. Durante 36 meses.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Estudiar la influencia de la suplementación en el **control metabólico (HbA1c)**.
- Evolución de los **marcadores bioquímicos de estrés oxidativo (CAT)**.
- Evaluar la biodisponibilidad del suplemento. Perfil de ácidos grasos en la membrana eritrocitaria.

Resultados a 36 meses de las diversas variables estudiadas:

- Grosor Macular Central (OCT)
- Agudeza visual (ETDRS)
- Número de inyecciones de Ranibizumab
- Control Metabólico (HbA1c)
- Marcadores de estrés oxidativo CAT
- Nivel de Poliinsaturados en membrana

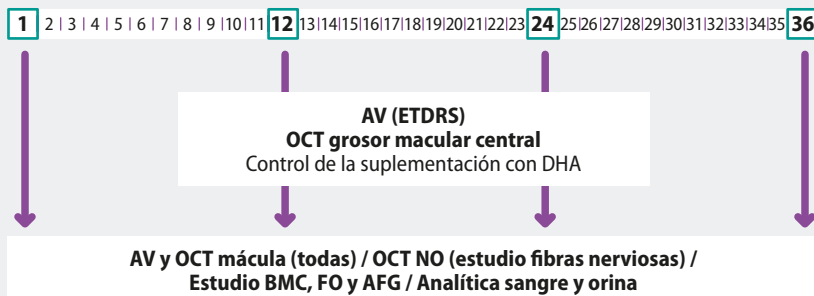


Diseño controlado, a ciego simple.

Todos los pacientes tratados con inyecciones de Ranibizumab intravítreas, y un grupo aleatorizado a recibir además 1g/día (3 cápsulas/día de BrudyRetina) de Tridocosahexaenoína-AOX®.

Seguimiento mensual hasta los 36 meses.

RÉGIMEN DE VISITAS 1º - 2º - 3º AÑO



Régimen de visitas mensual a lo largo de los 36 meses evaluando:

- Agudeza Visual
- Grosor Macular Central
- Aporte de caja vacía como control de cumplimentación.

Anualmente se realizaban otras exploraciones adicionales.

RESULTADOS • CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

62 pacientes (76 ojos)	Control	Suplementado
Sexo Mujeres (33.8%) Hombres (66.2%)	37.5% 62.5%	29.4% 70.6%
Edad 67 (52-82)	67	67
Años evolución DM2 (>10 años - 84%)	5-25	5-25
Control metabólico HbA1c (7.6%)(6-12.3)	7.5%	7.7%

Distribución homogénea de grupos.

Edad media 67 años.

Diabetes Tipo II; 84% con evolución mayor a 10 años.

RÉGIMEN DE INYECCIONES INTRAVÍTREAS



TRATAMIENTO

Disminución de AV por **EMD con afectación central Ranibizumab 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.

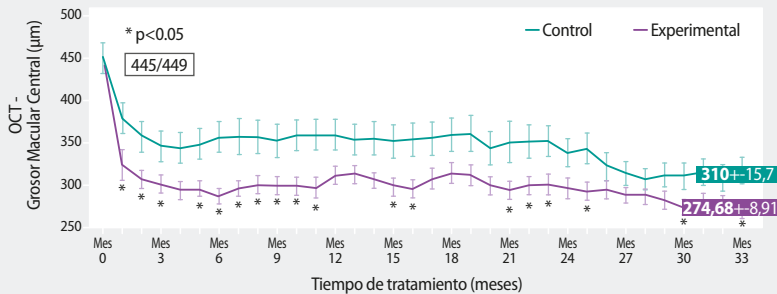
Inicio de tratamiento con 1 inyección mensual los primeros 4 meses hasta lograr la estabilidad.

Retratamiento cuando la agudeza visual (EDTRS) varía en 5 o más letras.

O en el caso de aumento del Grosor Macular Central en más de 100 micras.

RESULTADOS • GMC

¿Qué cambios encontramos en el GMC a lo largo de los 36 meses?



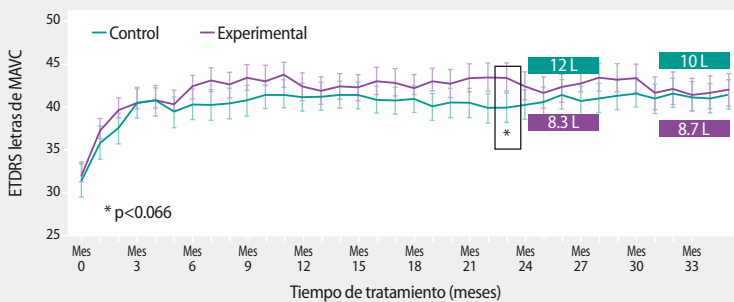
Hay reducción significativa sostenida del Grosor Macular Central en ambos grupos a los 24 y 36 meses.

Hay reducción significativa adicional al ranibizumab y sostenida, en el grupo suplementado vs el grupo control, a los 24 y 36 meses, que se inicia ya en el primer mes (P < 0.035).

Reducción promedio en el grupo suplementado es de 175 micras vs 135 micras en el grupo control a los 36 meses.

RESULTADOS • MAVC

¿Cómo evoluciona la AV a lo largo de los 36 meses?

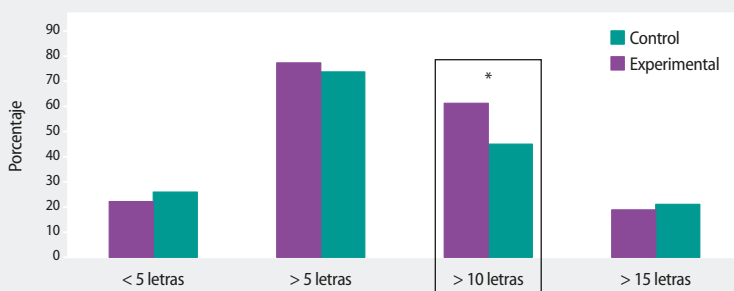


Los resultados a 24 meses mostraban una tendencia hacia la mejora significativa de la AV en el grupo suplementado (P < 0.066), que no se ha mantenido en los últimos 12 meses.

A los 36 meses, la ganancia en AV es de 10 letras en el grupo suplementado y de 9 letras en el control.

RESULTADOS • MAVC

¿Cómo evoluciona la AV a lo largo de los 36 meses?



Analizando los grupos de mejora en AV, se aprecian diferencias a favor de los suplementados en los que mejoran en más de 5 letras, y con significación en los que mejoran más de 10 letras.

El grupo de empeoramiento en más de 5 letras respecto a la situación basal hay mayor porcentaje de empeoramiento en el grupo control.

RESULTADOS • N° DE INYECCIONES

Media de inyecciones a los 12-24-36 meses
¿Con qué se relaciona el mayor o menor número de inyecciones?

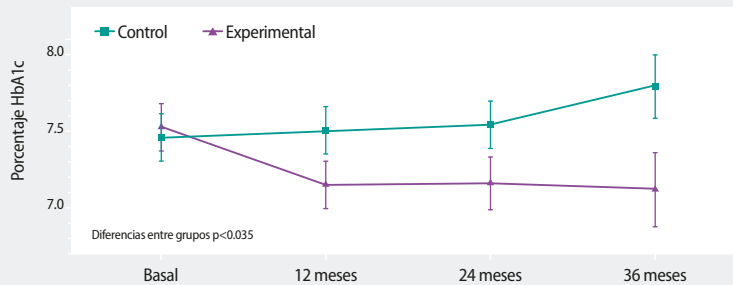
AV inicial	Control metabólico	Suplementación	
GMC previo			
GMC	12 m	24 m	36 m
< 450 µm	6.5	7.7	9.6
> 450 µm	7.5	10.6	14.8
	P<0.004	P<0.0001	P<0.001

En cuánto a la media de inyecciones iv de ranibizumab no se encontraron diferencias entre los grupos estudiados.

Encontramos sin embargo, que aquellos pacientes con menores grosores maculares de inicio (<450µm) necesitaban un menor número de inyecciones a lo largo del periodo de seguimiento.

RESULTADOS • HbA1c

Control metabólico (HbA1c)

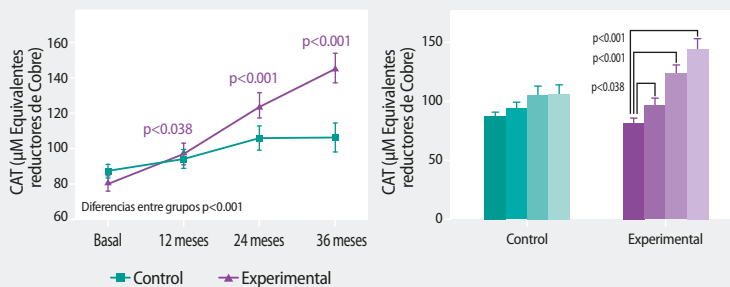


La tendencia hacia el mejor control metabólico en el grupo suplementado observado a los 24 meses, se mantiene hasta los 36 meses, mientras en el grupo control se tiende al empeoramiento.

Hay diferencias significativas entre ambos grupos a los 36 meses a favor del grupo suplementado (P=0.035).

RESULTADOS • Marcadores de oxidación

Capacidad antioxidante total (CAT) del plasma

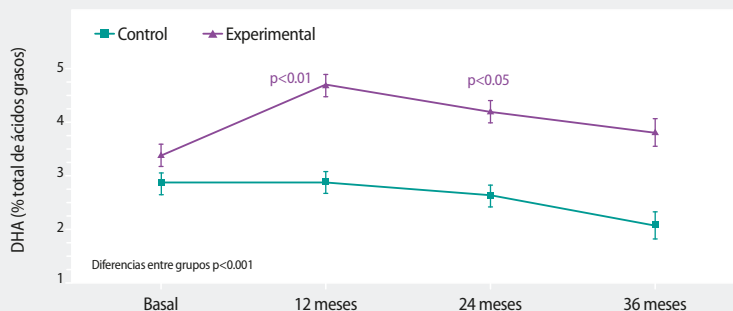


La mejora significativa en la Capacidad Antioxidante Total del plasma en el grupo suplementado observada a los 12 y 24 meses, se mantiene hasta los 36 meses.

Hay diferencias significativas entre grupos a los 36 meses a favor del grupo suplementado (P<0.001).

CAT: Capacidad Antioxidante Total

RESULTADOS • Biodisponibilidad de DHA



La concentración de DHA en membrana eritrocitaria crece a los 36 meses en el grupo suplementado, con significación a los 12 y 24 meses.

Los niveles de DHA membranarios en el grupo control tienden a decrecer hasta los 36 meses.

Hay diferencias significativas entre grupos a los 36 meses, a favor del grupo suplementado (P<0.001).

Conclusiones

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 36 meses de seguimiento.

Los pacientes suplementados presentan un **mejor control metabólico, mejor CAT** y mayor disponibilidad de DHA en la células.

Por tanto la suplementación en estos pacientes podría ser beneficiosa.

(1) Lafuente M., et al; combined intravitreal ranibizumab and oral supplementation with docosahexaenoic acid and antioxidants for diabetic macular edema: two-year randomized single-blind controlled trial results; Retina 2016 Oct 26;1-10. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001363.

BRUDYMACULA

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-TE)	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

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	-
Glutatión (mg)	2	-	6	-

3 cápsulas/día = 1050 mg DHA

