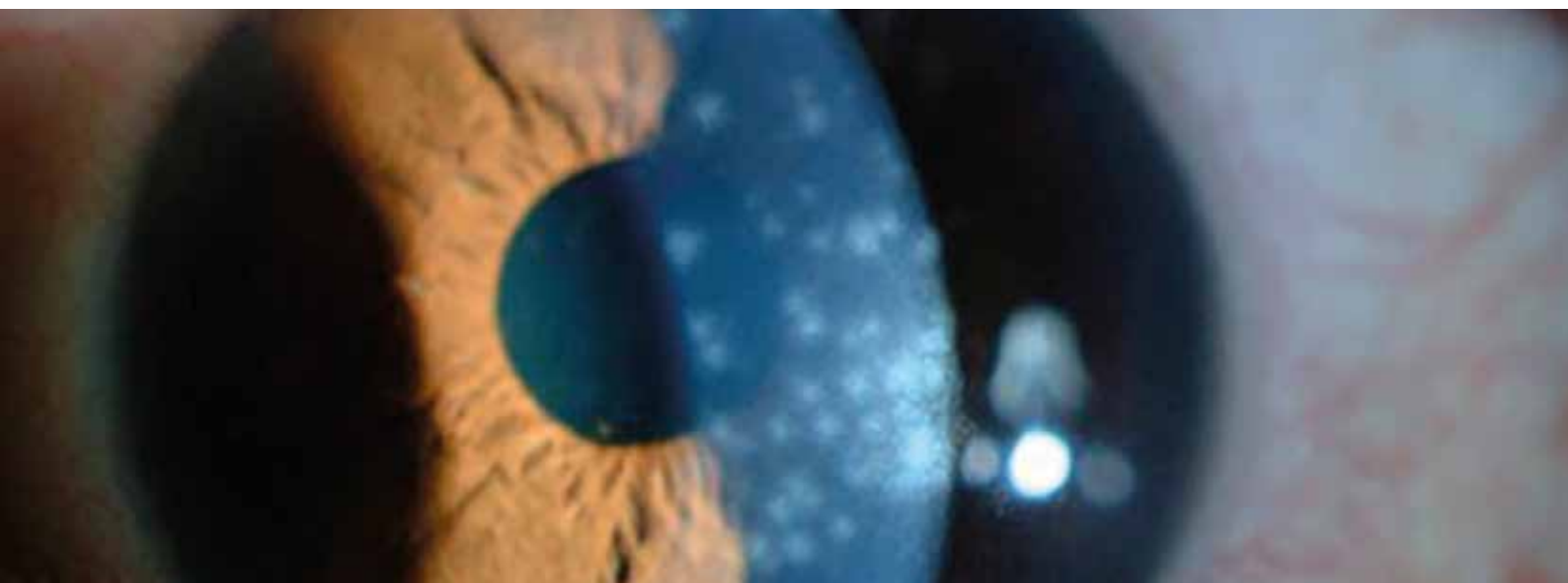


QUERATOCONJUNTIVITIS ADENOVÍRICA

Adenoviral keratoconjunctivitis

Maria D. Pinazo-Durán. Unidad de Investigación Oftalmológica "Santiago Grisolia" / FISABIO y Grupo de Oftalmología Celular y Molecular de la Universidad de Valencia. Red Temática de Investigación Cooperativa (RETIC) en patología ocular (OFTARED), del Instituto de Salud Carlos III de Madrid.

Jose J. García-Medina. Servicio de Oftalmología del Hospital General Universitario Morales Meseguer de Murcia y Departamento de Oftalmología de la Universidad de Murcia. Red Temática de Investigación Cooperativa (RETIC) en patología ocular (OFTARED), del Instituto de Salud Carlos III de Madrid.



QUERATOCONJUNTIVITIS ADENOVÍRICA

Adenoviral keratoconjunctivitis

Maria D. Pinazo-Durán. Unidad de Investigación Oftalmológica "Santiago Grisolia" / FISABIO y Grupo de Oftalmología Celular y Molecular de la Universidad de Valencia. Red Temática de Investigación Cooperativa (RETIC) en patología ocular (OFTARED), del Instituto de Salud Carlos III de Madrid.

Jose J. García-Medina. Servicio de Oftalmología del Hospital General Universitario Morales Meseguer y Departamento de Oftalmología de la Universidad de Murcia. Red Temática de Investigación Cooperativa (RETIC) en patología ocular (OFTARED), del Instituto de Salud Carlos III de Madrid.

Antecedentes y estado actual

Las conjuntivitis y queratitis son las patologías oculares infecciosas más frecuentes en la consulta oftalmológica. Las queratoconjuntivitis por adenovirus (ADV) se manifiestan con uno de los cuadros siguientes: 1) Conjuntivitis Adenovírica Folicular, 2) Queratoconjuntivitis Epidémica (QCE) y 3) Fiebre Faringoconjuntival, que resultan indistinguibles entre sí al inicio de la enfermedad.

Los brotes de QCE son causados principalmente por los adenovirus (ADV) y han sido ampliamente descritos con antelación, pudiendo afectar a uno o los dos ojos¹. En general se sabe que el origen de la infección es común siendo los focos más frecuentes el entorno familiar, ambientes de trabajo y consulta oftalmológica, aunque en algunos casos la fuente de contagio permanece sin identificar².

Los ADV son virus de pequeño tamaño, con ácido desoxirribonucleico de doble cadena. Pueden causar enfermedades de distinta índole. No tienen vector y el reservorio es el propio organismo humano. Pertenecen al género *mastadenovirus* de la familia *adenoviridae*. Son resistentes a desinfectantes químicos o físicos (entre ellos el calor, el frío y el pH). Pueden sobrevivir tiempos prolongados en el medio ambiente, desde donde se transmiten a través del agua, vía oral y fecal, aire, etc. y el tiempo de incubación de la enfermedad oscila entre 4 y 12 días.

Durante los últimos 50 años, las especies conocidas del ADV humano (human adenovirus HAdV) se han nombrado con las mayúsculas del abecedario (de la A a la G), existiendo unos 60 serotipos ya identificados. De ellos, alrededor del 40% se asocian a enfermedades concretas, por ejemplo, ADV-B y -C son causantes de gastroenteritis, ADV-B y -D originan conjuntivitis y ADV-F produce infecciones respiratorias. En la superficie

ocular las especies causales más frecuentes son los ADV -B, -D y -E, siendo el ADV-D el más patógeno³.

La especie D (HAdV-D) y sus tipos 8, 37 and 64 (anteriormente conocido como 19a) han sido considerados los principales causantes de QC-ADV pero los avances en biotecnología y en biología molecular y genética han propiciado la identificación de nuevos tipos, como los 53, 54 y 56, nuevos agentes etiológicos de las QC-ADV en todo el mundo, lo que hay que tener en cuenta para alcanzar un diagnóstico de precisión⁴.

La QCE puede ser precedida por una infección respiratoria del tracto superior. Entre 7 a 10 días después de la infección, aparece una conjuntivitis folicular severa asociada a una queratitis punctata superficial, causada generalmente por los serotipos 8, 19, 37 y 54. La infección es bilateral en la mayoría de pacientes, aunque suele comenzar por un ojo, y rápidamente aparecen los signos y síntomas en el contralateral. Se presentan foliculos en conjuntiva tarsal, que pueden estar enmascarados por la quemosis. También pueden observarse hemorragias petequiales y ocasionalmente hemorragias subconjuntivales. Los pacientes aquejan lagrimeo, fotofobia y sensación de cuerpo extraño. Tras la aparición de los síntomas, surgen los primeros signos de afectación corneal, generalmente en el 50% de los pacientes y se manifiestan como infiltrados multifocales subepiteliales que se aprecian al examen biomicroscópico, y pueden persistir por meses y años. Esto ocurre, porque el ADV se replica dentro de las células del epitelio corneal, y los infiltrados subepiteliales son supuestamente causados por una respuesta inmunopatológica de los queratocitos del estroma corneal superficial ante la infección viral⁵.

Las lesiones corneales se clasifican según su evolución en: 1) Grado I, en el que se aprecian las primeras lesiones del epitelio corneal que surgen a partir del 2º-3º día tras las primeras manifestaciones conjuntivales; 2) Grado II, pudiendo apreciar la coalescencia de las lesiones corneales numulares a partir del 5º día; 3) Grado III, que corresponde a la presencia de infiltrados corneales subepiteliales que son visibles alrededor del 10º día; 4) Grado IV, se observa como los infiltrados subepiteliales son más profundos, lo que suele ocurrir a partir de los 15 días del inicio de las lesiones. En el transcurso de la enfermedad pueden surgir complicaciones crónicas como cicatrices subconjuntivales, simblefaron y ojo seco⁶.

El diagnóstico se basa en los hallazgos oftalmológicos y se completa con el estudio de identificación viral en el exudado conjuntival y/o en lágrimas, mediante reacción en cadena de

la polimerasa (PCR). Esta técnica amplifica pequeñas cantidades de ADN vírico, con una alta sensibilidad y especificidad y permite detectar el serotipo, pero tiene el inconveniente de ser una prueba lenta y requerir personal especializado y costosa infraestructura. Un aumento de 4 veces en el título en suero indica una infección reciente por ADN⁷. Hay que recordar que los pacientes pueden contagiar hasta dos semanas después del comienzo de sus manifestaciones clínicas, y por ello, el virus no puede ser aislado de las secreciones conjuntivales ni de las lágrimas si ya transcurrió ese tiempo, lo que hay que tener en cuenta haciendo una buena anamnesis para evitar pruebas innecesarias. Hay otras pruebas diagnósticas, como las que se basan en detección de antígenos de ADV, que pueden llevarse a cabo en la propia consulta y no requieren la presencia de micro-organismos, siendo el más conocido el *Rapid Pathogen Screening (RPS) AdenoDetector Adenoplus test*, aprobado por la FDA y que se fundamenta en el principio de inmunocromatografía de flujo lateral, por el que dos anticuerpos específicos para antígeno capturan un antígeno muy conservado entre los distintos serotipo. De esta forma, la esta técnica es capaz de detectar hasta 52 serotipos del ADV. No obstante, la frecuencia de resultados negativos hace aconsejable validar los resultados mediante PCR en tiempo real (RT-PCR)^{8,9}.

Recientemente se realiza una nueva técnica de aislamiento viral en cultivo celular, lo que permite detectar antígenos virales mediante el kit de inmunocromatografía (IC), copias del ADN y aislamiento viral¹⁰.

Casos Clínicos

Para ilustrar esta monografía, incluimos 4 casos de queratoconjuntivitis aguda epidémica en pacientes que acudieron a la consulta oftalmológica durante la primavera del año 2019, por presentar ojos rojos y visión borrosa. A todos se les preguntó si habían tenido contacto con personas que padecieran conjuntivitis o resfriado en las últimas semanas, o si habían asistido a otras consultas oftalmológicas, intentando delimitar el origen y tiempo de evolución.

Se realizó un examen oftalmológico sistematizado, registrando datos y fotografías de los pacientes.

Caso 1. El primer caso fue un varón de 54 años de edad, que acudió a la consulta oftalmológica por ojos rojos, lagrimeo, fotofobia y visión borrosa desde la semana anterior a la consulta, presentando a la exploración edema palpebral y adenopatías



Figura 1.
O.D. Caso 1.
Infiltrados numulares
intraestromales en
córnea

preauriculares. Mediante biomicroscopía se observó un cuadro compatible con conjuntivitis folicular, quemosis e infiltrados corneales superficiales que afectaban el área central, pero no pseudomembranas ni Tyndall. Al inicio del proceso, las manifestaciones fueron más aparentes en OI, pero la evolución fue similar en ambos ojos presentando a la semana queratitis epitelial profunda, y a las dos semanas infiltrados subepiteliales densos (Figura 1) diagnosticando QCE. Se realizó analítica del exudado conjuntival confirmando la presencia del HAdV tipo D serotipo 8. Se instauró tratamiento sintomático con compresas frías de agua bidestilada, lágrimas artificiales (1 g c/4 h), cicloplégico (1 g c/8h), fluorometolona 0,1% (1 g c/8h), y colirio de ciclosporina 0,05% (1 g c/8h) e ibuprofeno por vía oral (1 comprimido c8/h), este último para disminuir las molestias derivadas del cuadro inflamatorio durante la fase más aguda del proceso. La clínica duró 5 semanas, pero las lesiones corneales persistieron durante 4 meses, añadiendo antiinflamatorios no esteroideos por vía sistémica. El paciente volvió a los 6 meses del inicio, con exacerbación de la sintomatología, sin hiperemia conjuntival ni quemosis pero con fotofobia y visión borrosa y reactivación de los infiltrados corneales. Se pautó (en adición al tratamiento local), la administración oral del suplemento **nutracéutico (BRUDYITIS®) conteniendo antioxidantes y ácidos grasos Omega-3 (AOX/ω-3)**, de la siguiente forma: 3 comprimidos/día durante 1 mes, 2 comprimidos/día durante 2 meses y 1 comprimido/día durante 6 meses, para un total de 9 meses ininterrumpidos. No ha sufrido más recidivas, al año del inicio.

Casos 2 y 3. Lo constituyen un varón de 65 años y una mujer de 66 años, matrimonio, que acuden por pérdida de visión en ambos ojos, enrojecimiento y lagrimeo, con asimetría en la afectación. Refieren haber tenido a un nieto con bronquitis unas semanas antes de comenzar sus signos y síntomas oculares.

Figura 2.
Córnea del OI
del varón con
QCE, en la que
se aprecian
los infiltrados
numulares
subepiteliales

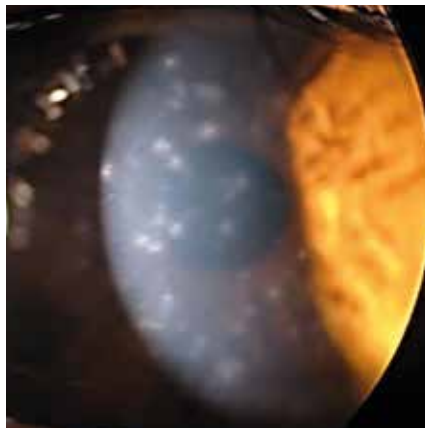


Figura 3.
Córnea del OI
de la mujer
con QCE,
mostrando los
infiltrados
numulares
subepiteliales



En el varón/mujer respectivamente la agudeza visual mejor corregida (AVMC) del ojo derecho=0,3/0,4 y la AVMC del ojo izquierdo=0,5/0,2. A la exploración del segmento anterior y anejos oculares, ambos mostraron edema palpebral, conjuntivitis folicular con quemosis e infiltrados disciformes estromales, con leves diferencias entre ojos, y entre uno y otro paciente (varón, tal como muestra la figura 2; y mujer tal como refleja la figura 3). Además presentaban adenopatías preauriculares, más aparentes en la mujer afectada.

No se pudo identificar el tipo ni la serología viral en la pareja. El tratamiento fue igual al caso anteriormente descrito, variando a partir del 2-3 meses de evolución, según las manifestaciones de ambos pacientes. De hecho, en ambos casos las manifestaciones clínicas persistieron durante 8 semanas, y los infiltrados corneales durante más de 6 meses. La mujer padecía liquen plano, lo que le ocasionaba muchas molestias generales, sobre todo a nivel orofaríngeo, pero según nos refirió, la mejoría fue ostensible tras la instauración del suplemento **nutracéutico BRUDYITIS®**. Ninguno de los pacientes ha tenido nuevas recidivas en todo el tiempo que llevan tomando el nutracéutico, que fue pautado para 1 año.

Caso 4. Se trataba de una mujer joven de 22 años que acudía por edema palpebral e hiperemia conjuntival intensa que se mantuvo unilateral durante todo el tiempo, en el ojo izquierdo. Manifestaba haber tenido contacto con niños unos pocos días antes. Presentaba lagrimeo, visión borrosa, y una adenopatía preauricular dolorosa en el mismo lado. A la exploración del segmento anterior se evidenciaba una conjuntivitis folicular evidente. La clínica persistió a lo largo de dos semanas, sin que aparecieran membranas, siendo tratada con la instilación tópica de diclofenaco 4 veces día y lágrimas artificiales a demanda. Cuando la clínica había comenzado a mejorar, la paciente acudió de nuevo a la consulta quejándose de un empeoramiento de su visión borrosa. La biomicroscopía practicada pudo evidenciar la presencia de infiltrados corneales subepiteliales, que a la paciente le resultaban muy molestos dado que su trabajo era eminentemente frente a una pantalla de ordenador. Se estableció tratamiento con instilación de corticoterapia tópica (Tobradex) cuatro veces al día, y **BRUDYITIS®** 2 cápsulas /día por vía oral (1000mg/día). Los infiltrados corneales desaparecieron a las 2-3 semanas.

Figura 4.
Edema palpebral
unilateral en OI



Figura 5.
Hiperemia
conjuntival unilateral
en OI, con lagrimeo



Figura 6.
Detalle de la
quemosis conjuntiva
bulbar y tarsal en
OI, con presencia de
foliculos.



Consideraciones Finales

Sabemos que los tratamientos para la QAV son diversos, pero ninguno es completamente eficaz, debiendo tener en cuenta la importancia de la prevención. Al inicio se prescriben c/8h colirios midriáticos, vasoconstrictores, anti-inflamatorios no esteroideos y lágrimas artificiales (c/4h). Kovalyuk et al.,¹¹ realizaron un ensayo clínico en 78 ojos con una combinación de povidona yodada 1% y dexametasona 0,1% c/6h para aquellas QCE que hubieran sido confirmadas por PCR siendo, como en nuestro caso 1, el tipo 8 el más frecuente, y concluyendo que la combinación descrita redujo los síntomas y aceleró la recuperación de los pacientes asignados a esta pauta.

Lee et al.,¹² estudiaron diversas características del diagnóstico y tratamiento de las QCE en 500 participantes, entre los que un elevado porcentaje quedó sin poder identificar el origen de la infección. No obstante, confirmaron la presencia de ADV por PCR, siendo el ADV-D el tipo más frecuente y el que se asociaba con manifestaciones más graves en el 63% de la muestra, aunque detectaron 4 especies y 21 serotipos diferentes de ADV. Los autores demostraron que la demora en la recuperación morfológica y funcional fue común a los pacientes de mayor edad.

Por su parte, la Academia Americana de Oftalmología (AAO)⁶ propone un tratamiento sintomático tópico mediante lágrimas artificiales, antihistamínicos, vasoconstrictores, aplicación de suero fisiológico y compresas frías, además de recomendar el uso de gafas de sol para paliar las molestias. Los antibióticos tópicos son útiles para la prevención y tratamiento de las sobreinfecciones bacterianas, aunque se ha demostrado que en cualquier infección vírica el uso de antibióticos es costoso, innecesario y carece de fundamento. También aseveran los expertos de la AAO, que hay escasa evidencia para el uso de antivirales. Y en este sentido, se han utilizado diversos fármacos como trifluridina, vidarabina, cidofovir, aciclovir y ganciclovir, con diferentes resultados, siendo un tema controvertido. Por otra parte, los antiinflamatorios no esteroideos son incapaces de detener la replicación del ADV, y tampoco tienen efecto sobre los infiltrados subepiteliales, aunque se consideran una alternativa más para aliviar la sintomatología. Los corticoides han sido muy utilizados, y se suelen administrar en la fase aguda por su efecto analgésico y antiinflamatorio que disminuye el edema palpebral, la quemosis, la fotofobia y el blefarospasmo. Sin embargo, se ha demostrado que los corticoides aumentan las recurrencias y prolongan el proceso porque favorecen la replicación del virus, por lo que se recomienda su utilización sólo en casos con infiltrados subepiteliales refractarios, pseudomembranas, y/o importante disminución de la AV. También otros fármacos han sido utilizados en esta patología, como la ciclosporina A 0,05% en colirio (que hemos prescrito también en los 3 casos que se han incluido en este trabajo)¹³ y el tacrolimus 0,03% en colirio o pomada (éste con mayor efecto que el anterior)¹⁴, ambos demostrando su efectividad en el tratamiento de la QCE por sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, aunque no en todos los casos, como podemos confirmar por nuestra experiencia.

Se ha sugerido la efectividad en los casos específicos más refractarios, el tratamiento de los infiltrados corneales de la QCA

mediante combinación de queratectomía fototerapéutica (ptk) y fotorrefractiva (prK) con láser excimer. Recomendamos para este tema la revisión del foro de queratoconjuntivitis adenovírica promovido por el Dr. Soler en Facoelche¹⁵.

Por otra parte, las recidivas de los procesos víricos corneocconjuntivales están determinadas por el estado inmunitario del paciente. Y de hecho, la respuesta inmune a la infección por ADV es de dos tipos: TIPO-1 (que implica a la inmunidad innata mediada por células naturales killer y el interferón 1); así como del TIPO-2 (que implica a la inmunidad adaptativa principalmente mediada por linfocitos T CD8). Por ello, tratamientos coadyuvantes que mejoren la respuesta inmune pueden ser útiles, incluyendo los suplementos nutricionales con vitaminas antioxidantes y ácidos grasos ω -3¹⁶, disminuyendo la expresión de citoquinas pro-inflamatorias en lágrimas, como hemos demostrado para patologías de la superficie ocular en nuestros estudios anteriores¹⁷⁻¹⁸, y también para la uveítis anterior aguda no infecciosa (Pinazo-Durán, García-Medina y Díaz-Llópis, en preparación).

Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) se clasifican en: ω -3, ω -6 y ω -9, siendo los principales representantes de cada uno de ellos, el ácido alfa linolénico (C18:3 ALN), el ácido linoleico (C18:2 AL) y el ácido oleico (C18:1 AO), respectivamente. Excepto el ω -9, no pueden ser sintetizados por el organismo por lo que deben ser aportados por la dieta en una determinada cantidad y ajustarse a una proporción entre ellos¹⁹.

La mayoría de los ω -3 y algunos de los ω -6 dietarios, así como varios de sus derivados representan un enorme potencial inmunomodulador en la prevención y tratamiento farmacológico de los trastornos con componente inmunitario. Esto es debido a la enorme relevancia metabólica del equilibrio de la síntesis de los AGPI. La serie ω -6 tiende a sintetizar ácido araquidónico (AA), ya que existen muchos factores que activan la 5-desaturasa. Por el contrario, los ω -3 aumentarán la síntesis de eicosapentaenoico (EPA). Si hay un desequilibrio que favorezca la síntesis de AA sobre el EPA estamos en una situación metabólica proinflamatoria obvia²⁰.

En patologías en las que el origen o curso evolutivo se caracteriza por la inflamación, como en el caso de las QCE, es importante evaluar y corregir en lo posible los desequilibrios entre AGPI, ya que existen procesos bioquímicos que favorecen o bloquean alguna de estas vías. Como hemos dicho, es fundamental el equilibrio entre ω -6/ ω -3. Además, la proporción entre ácido araquidónico y ácido eicosapentaenoico repercute en

el balance de eicosanoides beneficiosos o perjudiciales para la salud, sobre todo si estos predominan en situaciones de inflamación crónica, lo que apoya la suplementación oral con nutraceuticos que incluyan AOX/ ω -3.

El estrés oxidativo se define como el desequilibrio de los pro-oxidantes y AOX en favor de los primeros. Es uno de los mecanismos patogénicos más frecuentemente relacionados con enfermedades oculares²¹. Las mitocondrias son reguladoras de funciones celulares esenciales, incluyendo el estrés oxidativo y la apoptosis, entre otras. Las especies reactivas del oxígeno generadas por las mitocondrias pueden actuar como moléculas señalizadoras en distintas vías, y pueden inducir peroxidación lipídica, excitotoxicidad, inflamación y otros procesos que resultan en lesión y muerte celular. Los antioxidantes pueden ayudar a contrarrestar el estrés oxidativo en diferentes situaciones, tal como hemos descrito con anterioridad²²⁻²⁵.

En resumen, la administración oral de un suplemento nutricional con AOX/ ω -3 favorece la resolución de las QCE, como coadyuvante del tratamiento farmacológico instaurado.

Referencias bibliográficas

1. Hamada N, Gotoh K, Hará K, et al., Nosocomial outbreak of epidemic keratoconjunctivitis accompanying environmental contamination with adenoviruses. *J Hosp Infect* 2008;68:262-268.
2. Meléndez CP, Florentino MM, Martínez IL, et al., Outbreak of epidemic keratoconjunctivitis caused by adenovirus in medical residents. *Mol Vis* 2009;15:557-562.
3. Wadell G, Allard A, Hierholzer J C. Adenoviruses. En: Murray PR, Barón EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (Eds). *Manual of Clinical Microbiology*, 9th edition, 2007. American Society for Microbiology. Washington DC 2007, pp 970-977.
4. Gonzalez G, Yawata N, Aoki K, Kitaichi N. Challenges in management of epidemic keratoconjunctivitis with emerging recombinant human adenoviruses. *J Clin Virol*. 2019;112:1-9.
5. Chigbu DI, Labib BA. Pathogenesis and management of adenoviral keratoconjunctivitis. *Infect Drug Resist*. 2018;11:981-993.
6. American Academy of Ophthalmology. External Disease and Cornea. 2016-2017 Basic and Clinical Science Course.
7. Kuo IC. Adenoviral Keratoconjunctivitis: Diagnosis, Management, and Prevention. *Curr Ophthalmol Rep* 2019;7:118-127.
8. Sambursky R, Trattler W, Tauber S, et al., Sensitivity and specificity of the AdenoPlus test for diagnosing adenoviral conjunctivitis. *JAMA Ophthalmol*. 2013;13:17-22.
9. Sachdev A, Boukouvala S, Ahluwalia H, Crossman R, Mehta P. Role of the Adenoplus test in refractory, recurrent and clinically undiagnosed conjunctivitis. *Can J Ophthalmol*. 2018;53(5):529-32.
10. Migita H, Ueno T, Tsukahara-Kawamura T, et al. Evaluation of adenovirus amplified detection of immunochromatographic test using tears including conjunctival exudate in patients with adenoviral keratoconjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(4):815-820.
11. Kovalyuk N, Kaiserman I, Mimouni M et al. Treatment of adenoviral keratoconjunctivitis with a combination of povidone-iodine 1.0% and dexamethasone 0.1% drops: a clinical prospective controlled randomized study. *Acta Ophthalmol* 2017; 95.
12. Lee CS, Lee AY, Akileswaran L, et al. Determinants of Outcomes of Adenoviral Keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 2018;125:1344-1353.
13. Jeng BH, Holsclaw DS. Cyclosporin 1% eye drops for the treatment of subepithelial infiltrates after adenoviral keratoconjunctivitis. *Cornea*. 2011 30(9):958-961.
14. Ghanem RC, Vargas JF, Ghanem VC. Tracolumus for the treatment of subepithelial infiltrates resistant to topical steroids after adenoviral keratoconjunctivitis. *Cornea*. 2014 33(11):1210-1213.
15. Soler F. Foro de opinión sobre Queratoconjunctivitis adenovírica. Disponible on line: <https://www.facoelche.com/queratoconjunctivitis-adenoviricaforo-facoelche/>
16. Pinazo-Duran MD, Boscá-Gomar L. Anti-inflammatory properties of polyunsaturated fatty acid Omega 3. Indications in ophthalmology. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2012;87:203-205.
17. Pinazo-Durán MD, Galbis-Estrada C, Pons-Vázquez S, Cantú-Dibildox J, Marco-Ramírez C, Benítez-del-Castillo J. Effects of a nutraceutical formulation based on the combination of antioxidants and ω -3 essential fatty acids in the expression of inflammation and immune response mediators in tears from patients with dry eye disorders. *Clin Interv Aging*. 2013;8:139-148.
18. Galbis-Estrada C, Pinazo-Durán MD, Martínez-Castillo S, Morales JM, Monleón D, Zanon-Moreno V. A metabolomic approach to dry eye disorders. The role of oral supplements with antioxidants and Omega 3 fatty acids. *Mol Vis*. 2015;21:555-567.
19. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans*. 2017;45(5):1105-1115.
20. Serhan CN, Levy BD. Resolvins in inflammation: emergence of the proresolving superfamily of mediators. *J Clin Invest*. 2018;128(7):2657-2669.
21. Saccà SC, Cutolo CA, Ferrari D, Corazza P, Traverso CE. The Eye, Oxidative Damage and Polyunsaturated Fatty Acids. *Nutrients*. 2018;10(6):668.
22. Pinazo-Durán MD, Gallego-Pinazo R, García-Medina JJ, et al. Oxidative stress and its downstream signaling in aging eyes. *Clin Interv Aging*. 2014;9:637-652.
23. Pinazo-Durán MD, Zanon-Moreno V, Gallego-Pinazo R, García-Medina JJ. Oxidative stress and mitochondrial failure in the pathogenesis of glaucoma neurodegeneration. *Prog Brain Res*. 2015;220:127-153.
24. Sanz-González SM, Raga-Cervera J, Aguirre Lipperheide M, et al. Effect of an oral supplementation with a formula containing R-lipoic acid in glaucoma patients. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2020;95(3):120-129.
25. Galbis-Estrada C, Pons-Vázquez S, Gallego-Pinazo R, et al. Glutathionedependent formaldehyde dehydrogenase (ADH3) and low km mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH2). New evidence for differential expression in the rat retina in response to oxidative stress. *Free Radic Res*. 2012;46(1):77-84.

EL TRIGLICÉRIDO DE DHA (Tridocosahecanoína-AOX®) EN LA INFLAMACIÓN

El epitelio córneo-conjuntival en la superficie ocular

La Superficie ocular (SO) se encuentra tapizada por el epitelio conjuntival y el epitelio corneal. Ambos poliestratificados y expuestos directamente al medioambiente; es decir, expuestos directamente al aire atmosférico, a la fotooxidación y a los contaminantes ambientales. El epitelio conjuntival es una mucosa con presencia de vasos y células inmunitarias que suele reaccionar virulentamente a la infección. El epitelio corneal carece de todo ello, y cualquier daño en el mismo, induce un establecimiento más lento de los procesos inflamatorios, y también más lentos en su desaparición, como lo testimonia la aparición de los infiltrados subepiteliales en fases más tardías de la queratoconjuntivitis adenovírica, en los que sin duda contribuye la llegada tardía de los leucocitos.

Inducción y amplificación de la respuesta inflamatoria

La destrucción celular por cualquier causa hace que los ácidos grasos son metabolizados para generar metabolitos quimio-tácticos muy activos para los leucocitos, que activan la cascada inflamatoria, y que se desarrolla en dos fases:^{1,2,3}

FASE DE INDUCCIÓN: La Fosfolipasa A2 (FLA2) libera los ácidos grasos poliinsaturados de 20 carbonos situados en la posición Sn-2 (central) de los fosfolípidos de la membrana celular, dando lugar a los eicosanoides a través de las vías enzimáticas: de la Ciclooxygenasa-2 (COX-2) que convierte el ácido araquidónico Omega-6 (ARA), y el Eicosapentanoico Omega-3 (EPA) en prostaglandinas y tromboxanos, y la Lipooxygenasa-5 (LOX-5) que los convierte en leucotrienos. Los derivados del ARA son de la serie E2 (Prostaglandinas E2 y Tromboxanos E2) y Leucotrienos C4, que ejercen una actividad proinflamatoria intensa, y que estimulan la segunda fase de amplificación del proceso inflamatorio. Contrariamente, los derivados del EPA y del ácido docosahexaenoico (DHA) son de la serie E3, y ofrecen actividad antiinflamatoria y débilmente quimiotáctica, con efecto reparador intenso, y con capacidad para inhibir la fase de amplificación de la respuesta inflamatoria (la 2ª fase).

FASE DE AMPLIFICACIÓN: El propio estrés oxidativo, la presencia de mediadores inflamatorios en el espacio extracelular, el incremento de la presión intraocular, y las lesiones microvasculares, activan el denominado Factor Nuclear- $\kappa\beta$ (FN- $\kappa\beta$),

que controla la expresión y la transcripción de muchas citoquinas, como: IL-6, IL-1B, IL-10, FNT- α , VCAM, ICAM, VEGF, entre otras, todas ellas involucradas en la amplificación de la respuesta inflamatoria e inducción de la neovascularización patológica de los tejidos afectados. En las enfermedades inflamatorias crónicas hay una activación permanente del FN- $\kappa\beta$.⁴

Los ácidos grasos poliinsaturados Omega-6 y Omega-3 en la dieta

Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) Omega-6 y Omega-3 son esenciales para el humano; al carecer del enzima adecuado para sintetizarlos, los debemos obtener de la dieta. Debido al mayor consumo dietético de Omega-6 (carne y grasa animal), en nuestras membranas celulares hay un predominio exagerado de AGPI Omega-6, como el ARA, frente al EPA y el DHA Omega-3 (presentes en el pescado y la cadena alimentaria marina), que son minoritarios. El papel de los poliinsaturados se centra en conferir fluidez a las membranas celulares, y en favorecer la señalización celular, basado en el aporte de un mayor número de enlaces dobles; cuatro en el caso del ARA, cinco en el caso del EPA, y 6 en el caso del DHA. En todos los tejidos humanos el DHA multiplica entre 10 a 30 veces la concentración de EPA, cuya presencia es minoritaria.⁵

Efecto antiinflamatorio de los poliinsaturados Omega-3

Los corticosteroides y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), pero también los Omega-3 como el DHA, ejercen un efecto de bloqueo sobre la activación del FN- $\kappa\beta$ y de la expresión de las citoquinas. Ello se pone de manifiesto en cultivos de células Glía SV2 tras ser estimuladas con lipopolisacárido bacteriano e interferón gamma, cuando se observa como induce intensamente la síntesis de IL-6 y del FNT-alfa. Pero al añadir DHA a concentración molar creciente, se observa una reducción progresiva también creciente en la síntesis de ambas citoquinas.⁶ A nivel clínico hemos visto repetidamente reducir la IL-6 tanto en lágrima refleja como en plasma.⁹⁻¹⁵

Efecto antioxidante del triglicérido de DHA

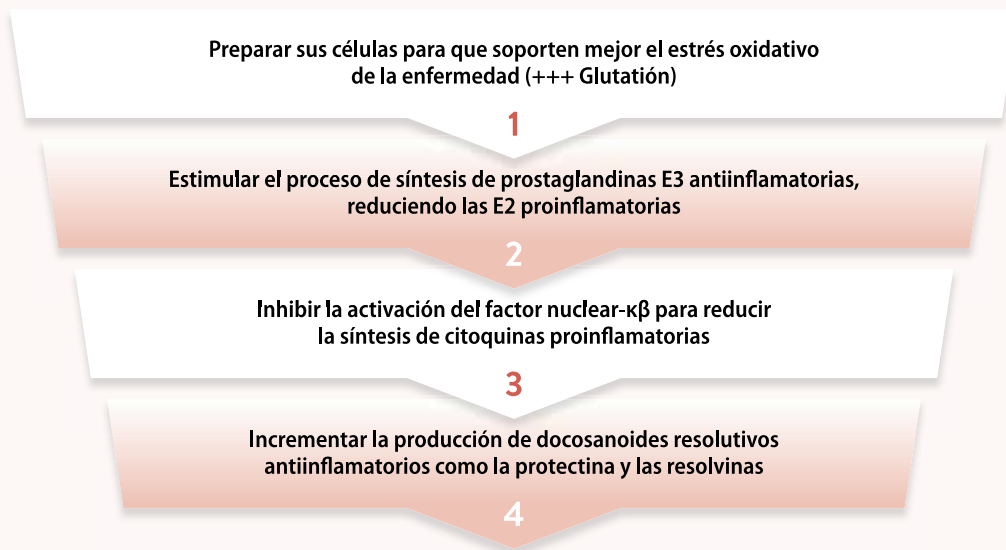
La incubación de células del epitelio pigmentario de la retina humana con triglicérido de DHA ejerce un efecto inductor

BRUDYITIS

Tridocosahexanoína-AOX®

NUEVA Y EFICAZ HERRAMIENTA EN SU ARSENAL ANTIINFLAMATORIO¹⁻¹⁵ POR LA VÍA DIETÉTICA también en la Queratoconjuntivitis adenovírica

Cuando Ud. prescribe BRUDYITIS a su paciente, está apostando a:



en la síntesis de glutatión intracelular, por activación génica de los enzimas responsables de la síntesis de la mencionada proteína antioxidante (dadora de electrones).⁷ El glutatión (GSH) es la molécula antioxidante más importante en las células de mamífero, y esta presente en todos los fluidos orgánicos. Todos los estudios clínicos en los que hemos medido la capacidad antioxidante total plasmática, la hemos visto crecer de forma estadísticamente significativa, solamente en los grupos suplementados, pero no en los grupos control no suplementados.^{12, 13, 14}

Efectos oculares de la suplementación con DHA en el humano

Los estudios de dosis y respuesta demuestran que la suplementación permite incrementar la presencia de DHA en las membranas celulares, a la vez que se reducen las concentraciones de Omega-6 como el ARA. Este aspecto

significa que es factible modificar las concentraciones de AGPI Omega-3 y Omega-6 presentes en nuestras membranas celulares, simplemente modificando la dieta, e influir favorablemente en los procesos inflamatorios.⁸

Se puede constatar una reducción significativa de citoquinas (IL-1 β , IL-6, IL-10, FNT- α , GM-CSF) presentes en la lágrima de pacientes afectados por diversos tipos de sequedad ocular, tras la suplementación oral de Triglicérido de DHA a dosis de entre 700mg a 1000mg/día administrados durante 3 meses.^{9,10,11}

También que, la suplementación oral del triglicérido de DHA a un grupo de pacientes diabéticos tipo-2 afectados de Edema Macular Diabético tratados con Ranibizumab intravítreo, y aleatorizados a recibir, o no, suplementación, ha permitido evidenciar reducción significativa adicional y estable a lo largo de 36 meses de seguimiento del grosor macular central, una mejora funcional durante el segundo año en la Agudeza Visual, una reducción significativa en los niveles de hemoglobina glicosilada, una elevación significativa en la

capacidad antioxidante total, así como una significativa reducción en la expresión plasmática de la IL-6, otra vez solamente en el grupo suplementado.¹² Ello de nuevo pone de manifiesto el efecto antiinflamatorio-antiedematoso del DHA, esta vez a nivel de mácula-retina.

La microperimetría macular en RDNP sin edema macular evidencia mejora en la sensibilidad macular y en el índice de integridad macular del grupo suplementado, pero no en los controles no suplementados. También hay mejora significativa de la capacidad antioxidante total a nivel sistémico y una reducción significativa en la expresión de la IL-6 plasmática solamente en el grupo suplementado durante 3 meses.¹³

También en pacientes afectados de glaucoma pseuexfoliativo con seguimiento a 6 meses se aprecia una reducción adicional significativa de la PIO solamente en el grupo suplementado, con elevación significativa de la CAT plasmática y reducción significativa de la peroxidación lipídica plasmática, así como de la expresión de la IL-6 plasmática.¹⁴

También se demuestra que la inflamación de la célula muscular estriada de atletas sometidos a un ejercicio intenso, los niveles de IL-6 y de FNT-alfa plasmáticos se reducen significativamente tras la suplementación con DHA versus placebo.¹⁵

Composición de BRUDYITIS®

COMPOSICIÓN	1 cápsula	2 cápsulas	% IR*
Ácidos grasos Omega-3			
Ácido Docosahexaenoico (22:6ω3) (mg)	500	1000	-
Ácido Eicosapentaenoico (20:5ω3) (mg)	61	122	-
Ácido Docosapentaenoico (22:5ω3) (mg)	42	84	-
Minerales			
Zinc (mg)	5	10	50-100
Selenio (μg)	27,5	55	50-100
Cobre (μg)	500	1000	50-100
Manganeso (mg)	1	2	50-100
Otros Componentes			
Glutación (mg)	5	10	-

*IR: Ingesta de Referencia para 1-2 cápsulas

Efecto nutricional y fisiológico

BRUDYITIS® ha sido ideado para complementar las necesidades diarias de ácidos grasos esenciales de la familia Omega-3 y del grupo incluido de minerales y de glutación. Brudy ha desarrollado y patentado una fuente única y exclusiva de ácido docosahexaenoico (DHA): la Tridocosahexanoína-AOX®. El ácido Docosahexaenoico (DHA) es un ácido graso poliinsaturado Omega-3 que interviene en el normal funcionamiento cerebral y ocular. Este beneficio se obtiene con la ingesta de 250mg al día de DHA. El ácido Eicosapentaenoico (EPA) y el DHA contribuyen al normal funcionamiento del corazón. Este beneficio se obtiene con la ingesta de 250 mg al día de DHA y EPA. El Zinc contribuye al mantenimiento de la visión normal. Los minerales como el Zinc, el Cobre y el Selenio contribuyen al funcionamiento normal del sistema inmunitario, y junto al Manganeso participan en la protección de las células frente al daño oxidativo. El Glutación es una proteína que es fuente de los tres aminoácidos que utilizan las células para sintetizar su propio Glutación. Para influir en la respuesta inmuno-inflamatoria, se aconseja aumentar el consumo de ácidos grasos Omega-3, a la vez que reducir el consumo de los ácidos grasos Omega-6 para alcanzar una proporción más adecuada.

Modo de empleo

Se recomienda tomar de 1 a 2 cápsulas al día. Tomarlas preferiblemente con las comidas acompañadas de un vaso de agua. **Se aconseja tomar 2 cápsulas/día en la fase activa de la inflamación, para bajar a 1 cápsula/día cuando se entre en la fase de remisión, alargando la suplementación durante todo el tiempo que sea necesario.**

Advertencias y conservación

Los complementos alimenticios no deben utilizarse como sustituto de una dieta variada y equilibrada. Es importante mantener un estilo de vida saludable. No superar la dosis recomendada. No recomendado en caso de hipersensibilidad o alergia a cualquiera de los componentes de la formulación. En caso de embarazo y lactancia, consulte con su médico antes de tomar este producto. **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.** A consumir preferentemente antes de fin del mes indicado en el envase. Mantener alejado de la luz y el calor. Almacenar en un lugar seco en su embalaje original y temperatura inferior a 25 °C.

Significado de las siglas

RD:	Retinopatía diabética
DMAE:	Degeneración macular asociada a la edad
AGPI:	Ácidos grasos poliinsaturados
DHA:	Ácido docosahexaenoico
EPA:	Ácido eicosapentaenoico
ALA:	Ácido alfa-linolénico
ARA:	Ácido araquidónico
GSH:	Glutación
COX-2:	Ciclooxigenasa-2
LOX-5:	Lipooxigenasa-5
VEGF:	Factor vascular de crecimiento endotelial
FL-A2:	Fosfolipasa-A2
FN- $\kappa\beta$:	Factor Nuclear-Kappa Beta
ICAM:	Molécula de adhesión intercelular
VCAM:	Molécula de adhesión celular vascular
PIO:	Presión intraocular
AINES:	Antiinflamatorios no esteroideos
IL-1 β :	Interleuquina- 1 Beta
FNT- α :	Factor de necrosis tumoral-alfa
ON:	Óxido nítrico
PGE2:	Prostaglandina E2
PDECGF:	Factor de crecimiento endotelial derivado de las plaquetas
PDGF:	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
IL-6:	Interleuquina-6
IL-10:	Interleuquina-10
GM-CSF:	Factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos
Sn-2:	Número estereoespecífico-2
SO:	Superficie Ocular
ROS:	Radicales Libres Oxigenados

Referencias bibliográficas

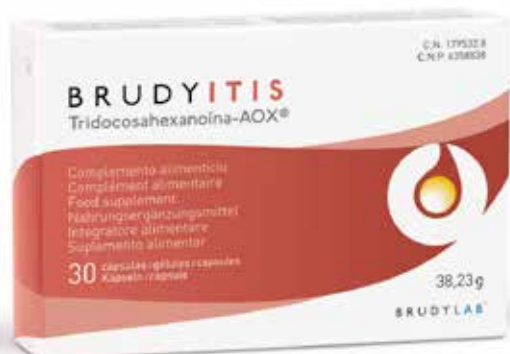
1. Galli C, et al; Effects of Fat and Fatty Acid Intake on Inflammatory and Immune Responses: A Critical Review; *Ann Nutr Metab* 2009;55:123–139.
2. Anderson BM, et al; Review: Are all n-3 polyunsaturated fatty acids created equal?; *Lipids in Health and Disease* 2009, 8:33.
3. Ratnayake, WM N, et al; Fat and Fatty Acid Terminology, Methods of Analysis and Fat Digestion and Metabolism: A Background Review Paper; *Ann Nutr Metab* 2009;55:8–43.
4. Fluvio D'Acquisto, et al; Inhibition of nuclear factor kappa B (NF- $\kappa\beta$): an emerging theme in anti-inflammatory therapies; *Molecular interventions* 2002; 2(1): 22-35.
5. Linda M Arterburn, et al; Distribution interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans; *Am J Clin Nutr* 2006; 83(suppl):1467S-76S.
6. Mancera P, et al; Natural Docosahexaenoic Acid in the Triglyceride Form Attenuates In Vitro Microglial Activation and Ameliorates Autoimmune Encephalomyelitis in Mice; *Nutrients* 2017, 9, 681; doi:10.3390/nu9070681.
7. Bogdanov P et al; Docosahexaenoic Acid Improves Endogenous Antioxidant Defense in Arpe-19 Cells; *Investigative Ophthalmology & Visual Science* May 2008, Vol.49, 5932.
8. Carlos J. Contreras; Modificación del daño oxidativo en un grupo de ciclistas tras consumir ácido docosahexaenoico a distintas dosis; Tesis doctoral 2014; Universidad Católica de Murcia, Facultad de Ciencias de la Salud.
9. Pinazo-Duran MD, et al; Effects of a Nutraceutical formulation based on the combination of antioxidants and ω -3 essential fatty acids in the expression of inflammation and immune response mediators in tears from patients with dry eye disorders; *Clin Int Aging* 2013; 8:139-148.
10. Galbis-Estrada C, et al; Patients undergoing long-term treatment with antihypertensive eye drops responded positively with respect to their ocular surface disorder to oral supplementation with antioxidants and essential fatty acids; *Clin Int Aging* 2013; 8:711-719.
11. Ribelles A, et al; Ojo Seco: Alternativas terapéuticas frente a los lubricantes oculares a propósito de una prueba piloto; *Medicina del Trabajo* 2013; 22(3):120-9.
12. María Lafuente, et al; Intravitreal Ranibizumab combined with docosahexaenoic acid (DHA) dietetic supplementation in diabetic macular edema: 36 months randomized single-blind controlled trial; Communication presented at the XXI Congress of the Spanish Society of Vitreous and Retina, Madrid, Mars 4, 2017. *Retina* 2019; 39: 1083-1090.
13. María Elena Rodríguez, et al; Supplementation with a highly concentrated Docosahexaenoic Acid plus xanthophyll carotenoid multivitamin in nonproliferative Diabetic Retinopathy: Prospective controlled Study of macular function by fundus microperimetry; Communication presented at the XXI Congress of the Spanish Society of Vitreous and Retina, Madrid, Mars 3, 2017. *Clinical Ophthalmology* 2018; 12: 1011-1020.
14. Stéphanie Romeo, et al; Effects of oral supplementation with Docosahexaenoic acid (DHA) plus antioxidants in Pseudoexfoliative glaucoma: a 6-month open-label randomized trial; *Journal of Ophthalmology* 2018; Article ID 8259371, 8 pages <https://doi.org/10.1155/2018/8259371>.
15. Domingo J. Ramos-Campo, et al; Supplementation of Re-Esterified Docosahexaenoic and Eicosapentaenoic Acids Reduce Inflammatory and Muscle Damage Markers after Exercise in Endurance Athletes: A Randomized, Controlled Crossover Trial; *Nutrients* 2020; 12, 719; doi:10.3390/nu12030719.

BRUDYITIS

Tridocosahexanoína-AOX®

NUEVA Y EFICAZ HERRAMIENTA EN SU ARSENAL ANTIINFLAMATORIO POR LA VÍA DIETÉTICA

también en la Queratoconjuntivitis adenovírica



Caja con 30 cápsulas. CN 179532.8



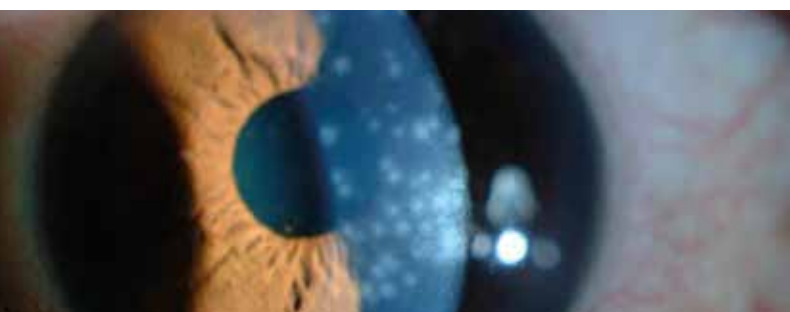
COMPOSICIÓN	En 1 cápsula	En 2 cápsulas	%IR*
Ácidos grasos Omega-3			
22:6 ω 3, DHA (mg)	500	1.000	-
20:5 ω 3, EPA (mg)	61	122	-
22:5 ω 3, DPA (mg)	42	84	-
Minerales			
Zn (mg)	5	10	50-100
Se (μ g)	27,5	55	50-100
Cu (μ g)	500	1.000	50-100
Mn (mg)	1	2	50-100
Otros componentes			
Glutati3n (mg)	5	10	-

*IR: Ingesta de referencia para 1-2 cápsulas

DOSIS RECOMENDADA

Fase activa: 2 cápsulas/día

Fase de remisi3n: 1 cápsula/día, a prolongar todo el tiempo que sea necesario



Edici3n: BRUDYLAB S.L. Riera de Sant Miquel, 3 2º 4º. 08006 Barcelona. **Iniciativa y coordinaci3n:** María Dolores Pinazo-Durán y Jose J. García-Medina. **Diseño y maquetaci3n:** DISENIUS. **Impresi3n:** LITOGAMA. **ISBN:** 978-84-09-20576-9. © Todos los derechos reservados. Se prohíbe la reproducci3n total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, y el alquiler o préstamo público sin la autorizaci3n por escrito de los titulares del copyright que son todos y cada uno de los autores que aparecen en los capítulos que constituyen esta obra coordinada por los Dres. Pinazo-Durán y García-Medina.

BRUDYLAB Ulises, 108, 2ºC. 28043 Madrid. Tel. 91 300 10 14. www.brudylab.com
Venta en farmacias, teléfono gratuito 900 12 12 50 y www.brudyshop.com

Informaci3n exclusiva para profesionales de la salud  



BRUDYLAB®