

Antioxidantes y DMAE

Antioxidants and ARMD

Sr. Director:

Hemos leído con interés la carta de Díaz-Llopis y colaboradores sobre el empleo de antioxidante en pacientes con DMAE (Díaz Llopis M et al; ¿Debenos recetar antioxidantes en pacientes con DMAE? Arch Soc Esp Oftalmol 2007; 82: 195-196). Como es sabido los suplementos nutricionales están regulados por la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, y en nuestro país, no están autorizados a superar la Cantidad Diaria Recomendada de cada uno de sus componentes (CDR). La CDR es la proporción de vitaminas y minerales que una persona sana debe ingerir por término medio diariamente a través de su dieta, para mantener un buen estado de salud. Por ello, no disponemos en nuestro país de ningún suplemento nutricional que refleje fielmente las dosis recomendadas en el estudio AREDS, lo que probablemente es el mensaje que quieren transmitir los autores y que compartimos plenamente.

Sin embargo, de la lectura de la anterior carta hay algunos aspectos que a nuestro entender no quedan suficientemente aclarados.

Por ejemplo, conviene recordar que no existe ningún suplemento nutricional en España que haya sido aprobado por las autoridades sanitarias para el tratamiento de la DMAE, porque ninguno de ellos es un medicamento, ni puede reclamar efectos terapéuticos. Los suplementos nutricionales son fuentes concentradas de nutrientes que solamente persiguen complementar la dieta, para añadir o elevar el consumo de aquellos que se consideran más saludables y necesarios para el óptimo funcionamiento de los tejidos, sea porque la dieta que realiza el paciente los aporta escasamente, o porque se considere que su refuerzo pueda aportar beneficios adicionales. Permiten al médico equilibrar el aporte y ofrecer un soporte nutricional más completo. No deben utilizarse como tratamiento de base, ni como sustitutivo de éste, o de una dieta equilibrada.

También hay que aclarar que el estudio AREDS, no ha valorado la luteína como uno de los nutrientes testados y por lo tanto, en ningún momento recomienda administrar cantidad alguna de luteína (Age-Related Eye Disease Study Research Group; 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: AREDS report no. 8; Arch Ophthalmol. 2001; 119: 1417-36). Este estudio, cuyos resultados fueron publicados en el año 2001, han valorado la administración conjunta de beta-caroteno, vitamina C, vitamina E y zinc a dosis elevadas. Fueron los estudios de ingesta dietética de nutrientes no suplementados, realizados a posteriori a partir de los Test de Frecuencia de Ingesta en los pacientes de la muestra, los que pusieron de manifiesto que la luteína, además de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3, podían añadir una reducción adicional al riesgo de progresión observado con los antioxidantes más el zinc. Ello ha motivado que se haya puesto en marcha el estudio AREDS II, el cual pretende clarificar el posible valor añadido de incluir estos dos nutrientes, luteína y ácidos grasos omega-3, a la formulación original, al mismo tiempo que pretende apreciar si la eliminación del beta-caroteno y la reducción del óxido de zinc (de 80 mg a 25 mg al día) sigue proporcionando el mismo nivel de protección que se detectó con la formulación inicial del estudio AREDS.

En la carta se atribuye al betacaroteno, valores que en realidad corresponden a la Vitamina A (retinol), cuando en realidad no son lo mismo. La vitamina A es un antioxidante soluble en la grasa que protege a las células contra radicales libres dañinos y juega otros papeles vitales en el cuerpo. Sin embargo, a dosis muy elevadas (no a las CDR) es potencialmente peligrosa debido a que se puede acumular en niveles tóxicos. Por esta razón, se debe usar con precaución. En general, los suplementos de betacaroteno tomados en dosis nutricionales son una forma segura de obtener la vitamina A. El betacaroteno es llamado «pro vitamina A», y se cree que es transformado en vitamina A sólo en la medida en que su cuerpo la necesita y, por tanto debería presentar mucho menor riesgo de intoxicación. Esa fue la razón de que en el estudio AREDS se incluyera el betacaroteno en su formulación.

Igualmente, y como resultado de numerosos estudios epidemiológicos y en experimentación animal (¡precaución siempre en extrapolar datos del laboratorio al humano!) se pensó que el betacaroteno podía ser útil en la quimioprevención del cáncer de pulmón. El estudio CARET comprobó inicialmente su seguridad y la de la vitamina A en pacientes fumadores o con exposición al asbesto. El primer estudio no valoró riesgo de desarrollar cáncer de

pulmón sino solamente parámetros como coloración de la piel, náuseas, dolores óseos, o elevación de enzimas hepáticas. Tras esto, se decidió ampliar el estudio sobre su efecto protector en el cáncer de pulmón. Este estudio tuvo que ser interrumpido porque contrariamente a lo esperado el riesgo de cáncer aumentaba en los pacientes que recibieron la combinación de betacaroteno y retinol (1). Otro estudio llamado ATBC en Finlandia también encontró un mayor riesgo de cáncer de pulmón asociado al betacaroteno (2). En estos dos estudios el betacaroteno se usó a dosis mucho mayores que en el AREDS (en las que de por sí ya eran altas). Actualmente se desconoce si el retinol, a altas dosis y no asociado al betacaroteno, presenta este mismo efecto adverso, ya que hasta la fecha esto no ha sido estudiado. Por ello, el nuevo estudio AREDS II está valorando la posibilidad de eliminar el betacaroteno en la nueva formulación. Hasta entonces, las megadosis de betacaroteno no deben emplearse en fumadores.

Hay que aclarar también que la zeaxantina o el licopeno no son universalmente consideradas como carotenoides con actividad provitamínica A, y aunque su efecto beneficioso es biológicamente plausible sobre la base de datos epidemiológicos y experimentales será necesario conocer los datos del estudio AREDS II para valorar su verdadero efecto protector sobre la progresión de la DMAE.

Por último mencionar que el estudio de los datos actuales no parece indicar que el efecto encontrado en el estudio AREDS sea menor, ya que hay varios análisis que opinan que el empleo de estos suplementos es un medio aceptablemente eficaz para el coste económico que supone, siendo incluso más rentable que la terapia fotodinámica (3).

Lo que está claro, es que todavía quedan muchas incógnitas por desvelar en el tema del empleo de los antioxidantes en la DMAE, como por ejemplo cuál es la combinación más eficaz de antioxidantes, a qué dosis se deben emplear, en qué pacientes y qué importancia tiene la carga genética a la hora de prescribir estos suplementos. Hasta entonces debemos ser cautos y no pensar que se tratan de una pócima mágica, pero por el momento tampoco debemos de menospreciar su posible efecto.

García Layana A, Salinas Alamán A,
Recalde Maestre S, Fernández Robredo P
Clínica Universitaria de Navarra.
Universidad de Navarra. Pamplona. España
E-mail: aglayana@unav.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1550-1559.
2. Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, Rautalahti M, et al. Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1560-1570.
3. Hopley C, Salkeld G, Wang JJ, Mitchell P. Cost utility of screening and treatment for early age related macular degeneration with zinc and antioxidants. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 450-454.

Réplica

Consideramos las puntualizaciones realizadas por el Dr. Alfredo García Layana extraordinariamente acertadas y oportunas, y creemos coinciden plenamente con la conclusión de nuestro estudio, es decir, siguiendo los criterios de la Medicina Basada en Evidencia no hay criterios para considerar que los pacientes con DMAE o riesgo alto de padecerla —DMAE en el ojo contralateral y/o presencia de drusas blandas— que no tomen suplementos «antioxidantes y multivitamínicos» a las dosis comercialmente recomendadas a pie de policlínica, estén realizando ninguna negligencia ni aumentando su riesgo de ceguera, o que aquellos oftalmólogos que decidan no recetarlos estén realizando ningún tipo de irresponsabilidad terapéutica. El estudio comparativo surgió espontáneamente como reflexión interna de nuestro servicio de Oftalmología con vocación universitaria, investigadora (Belda JL, Romero FJ, Diaz Llopis M. Are blood lipids a risk factor for age related macular degeneration? *Arch Soc Esp Oftalmol* 2001; 76: 13-17/Belda JL, Diaz-Llopis M, Romero FJ. Serum E levels negatively correlate with severity of age-related macular degeneration. *Mech Ageing Dev* 1999; 107: 159-164/Bosch-Morell F, Diaz-Llopis M, Romero FJ. Lipid peroxidation products in human subretinal fluid. *Free Radic Biol Med* 1996; 20: 899-903/Puertas FJ, Diaz-Llopis M, Romero FJ. Glutathione system of human retina: enzymatic conjugation of lipid peroxidation products. *Free Radic Biol Med* 1993; 14: 549-551) y docente al intentar «pro-

tocolizar» su uso; sus sorprendentes evidencias nos obligaron a exponer la síntesis de lo fundamental del tema, de lo actualmente probado, y hacia a donde apuntan las investigaciones futuras (AREDS I y II conjuntamente) en muy breves líneas de la carta (500 palabras y 3 citas bibliográficas). Los matices realizados por el Dr. Alfredo García Layana y colaboradores, son muy interesantes, muy de agradecer y aclaran muy bien los conceptos, y a la luz de la bibliografía también pueden ser enriquecidos si a su vez son matizados (1-3):

1. *La FDA y múltiples estudios multicéntricos* (AREDS Report 9, Blue Mountain Eye Study; REACT study, TOZAL, CARMIS, TOZAL) no consideran actualmente que la luteína, zeaxantina y el resto de los antioxidantes clásicamente asociados hayan por ahora demostrado evidencia concluyente de eficacia, donde otros estudios sí parecen demostrarla (AREDS Report 8, CAREDS, POLA, Róterdam Study, Reykjavik Eye Study) (Am J Clin Nutr 2006, Arch Ophthalmol 2001, Ophthalmic Epidemiol 2002, Ophthalmology 2002 & Arch Ophthalmol 2001,2002,2003, Optometry 2004, ARVO 2006, BMC Ophthalmology 2007). El tema está científicamente completamente abierto.

2. En cuanto a los *riesgos de ingesta de Vitaminas A, E y beta-caroteno* diversos estudios además de encontrar un mayor riesgo de cáncer pulmonar en fumadores, no debemos olvidar también han encontrado un mayor porcentaje de fallos cardíacos, diabetes y carcinoma gastrointestinal (Cochrane Database Syst Rev 2002 & 2004). Pero por el contrario también es cierto que el incremento de ingesta de alimentos ricos en beta-carotenos no provoca un mayor riesgo de cáncer de pulmón entre fumadores actuales que entre no fumadores (Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004). Además la administración conjunta de luteína y beta-carotenos, como se propone en algunos de los nuevos preparados comerciales, esta probado reduce la absorción intestinal de estos últimos (Van der Berg, Am J Clin Nutr 1998). Y además el estudio AREDS (Report 8 – Arch Ophthalmol 2001) concluyó que el tratamiento «antioxidante-multivitamínico» propuesto no tenía ningún efecto secundario.

3. El *beneficioso efecto protector de la ingesta aumentada de ácidos omega-3* (LCPUFA-n3) que últimamente se propone asociar en los suplementos, parece sólo existir si simultáneamente la ingesta de ácidos omega-6 es muy baja. Este efecto protector se extendería a la prevención de otras

patologías neurológicas (Alzheimer & Depresiones). En otras palabras, si la relación omega-3/omega-6 que es de 1:20 en las actuales dietas occidentales (americana y europea), no se restablece en 1:4 («dieta mediterránea») el efecto protector del suplemento alimenticio podría quedar diluido y neutralizado (AREDS Report 20 Arch Ophthalmol 2007/ US Twin ARMD Study Arch Ophthalmol 2007).

4. *Otros tratamientos* como la ingesta continuada de estatinas parecen también al menos igualar al efecto profiláctico anti-DMAE de los complejos multivitamínicos y antioxidantes (Blue Mountain Eye Study, Am J Ophthalmol 2007). El zinc que se administraba a dosis de 80 mg va a ser reducido a 25 mg, pues hay evidencias de que esta cantidad es la máxima que puede ser absorbida por el organismo (1). La terapia fotodinámica (TFD) tiene una capacidad de mejorar la calidad de vida mayor del 8%, superior a las estatinas en las hiperlipemias, los fármacos antiprostáticos, los bifosfonatos en las osteoporosis, y similar a los beta-bloqueantes en la hipertensión arterial (2). En términos de beneficio es muy complejo comparar el efecto terapéutico de la TFD y el profiláctico de los complejos «antioxidantes» en la DMAE.

En definitiva, dado que el riesgo de padecer DMAE con 75 o más años de edad es mayor del 8%, y que dicho riesgo se va a incrementar más del 50% en los próximos 20 años (Beaver Dam Eye Study, Am J Ophthalmol & Am J Epidemiol & Ophthalmology 2007), y dado que en el plazo de 5 años los pacientes con una degeneración macular en un ojo dependiendo de que esta sea moderada o avanzada van a desarrollar entre casi un 20% y más del 40% una membrana neovascular en el ojo único contralateral (AREDS Report 8), sin opiniones personales y revisado PubMed con un mínimo espíritu crítico, creemos que antes de recetar nada deberíamos insitirles mucho más a los pacientes —al menos a los de riesgo o tal vez a todos los que piensen cumplir muchos años— que incrementen al máximo la ingesta de pescados azules (sardinas, salmón, anchoa, bacalao, trucha, bonito, atún, lenguado), frutas y verduras (espinacas, etc.) y frutos secos (nueces, almendras y avellanas), y disminuyan al máximo el consumo de bollería y pastelería, azúcares, embutidos y carnes y mantequillas. Explicarles además que el riesgo de padecerla se duplica por fumar y por estar obeso, y que podría ser reducido un 25% con un ejercicio periódico. Démosle la rejilla de Amsler, insistamos en su frecuente y correcto

uso doméstico periódico, tan frecuentemente abandonado y mal realizado, y ahora sí por último recibamos lo que consideremos más conveniente.

Díaz-Llopis M, Cervera E
Servicio de Oftalmología. Hospital General Universitario Valencia. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. España.
E-mail: Manuel.Diaz@uv.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Coleman H, Chew E. Nutritional supplementation in age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2007; 18: 220-223.
2. Brown MM, Brown GC, Brown H. Value-based medicine and interventions for macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2007; 18: 194-200.
3. Evans JR. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD000254.