

Nuevos hallazgos llevan a revisar las terapias para frenar la RP

"Por Alan Laties, M.D. Presidente del FFB Scientific Advisory Board"

El Berman-Gund Laboratory para el estudio de las enfermedades degenerativas de la retina, en la facultad de Medicina de Harvard, acaba de completar el segundo de una serie de ensayos clínicos sobre nutrición y suplementos como posibles terapias para la RP. El primer ensayo clínico finalizado en 1993 demostró el efecto beneficioso de la vitamina A y el efecto contrario de la vitamina E en la función visual. Por esto, la Fundación de Lucha contra la Ceguera americana (Foundation Fighting Blindness), que nombraremos como FFB en adelante, y el Instituto Oftalmológico Nacional (National Eye Institute), que nombraremos como NEI en adelante, conjuntamente recomendaron para la mayoría de los adultos la administración diaria de 15.000 unidades de vitamina A palmitato (conocida como retinol), si bien los efectos beneficiosos se evidenciaron sólo después de varios años de su administración en el ensayo clínico.

Recién terminado, un segundo estudio era diseñado para probar si un lípido de especial relevancia para la visión, el DHA, tomado como suplemento dietético podría aumentar el ya probado efecto conservador de la vista de la vitamina A. Los resultados de este segundo ensayo clínico se publicaron en 2 informes en el número de Septiembre de 2004 de Archivos de Oftalmología de la Asociación Médica Americana (American Medical Association). El autor principal del informe, Eliot L. Berson, M.D., es miembro del Scientific Advisory Board de la FFB.

Los resultados son complejos y se comprenden mejor teniendo en cuenta que los beneficios para la vista observados en el ensayo original se evidenciaban tras varios años.

El segundo ensayo arroja nueva luz al demostrar una interacción entre la vitamina A y el DHA, de manera que el DHA aparentemente acorta el plazo necesario para que se evidencien los efectos beneficiosos de la vitamina A. Esto se hizo evidente al distinguirse 2 grupos de participantes en el segundo ensayo clínico: sujetos que ya tomaban vitamina A y sujetos que no la tomaban. Entre otras muchas consideraciones, esta distinción no se hizo en el primer estudio. Sin embargo, ya al principio del segundo ensayo se reconocía la interacción. A partir de entonces, la evolución de los 2 grupos de participantes era seguida anualmente. Y al finalizar el ensayo clínico el análisis de los subgrupos demuestra que el DHA acelera el comienzo del beneficio visual para aquellos que se trataron por primera vez con vitamina A; mientras que para los participantes que llevaban ya tiempo tomándola, el DHA no suponía beneficio adicional.

El segundo ensayo clínico incluía un exhaustivo cuestionario de los hábitos alimenticios de los participantes. Cuando estos se analizaron se descubrió que la ingestión de pescado con alto contenido en grasa (como el atún, caballa, sardina, salmón o arenque) una o dos veces en semana conllevaba un beneficio adicional para la vista.

El estudio del Berman-Gund Laboratory también mostró que los pacientes con niveles altos de DHA en sangre experimentaban una sustancial ralentización en la pérdida de sensibilidad del campo visual que los pacientes con menores niveles.

Estos resultados corroboraban los hallazgos de un ensayo previo financiado por la FFB llevado a cabo por el Dr. Dennis Hoffman del Centro Médico del Suroeste de la Universidad de Texas y otros colegas con pacientes con RP asociada al cromosoma X mostrando que el incremento de los niveles de DHA en sangre se correspondían con un decremento del grado de deterioro de la función visual.

Basándose en los resultados de estos ensayos clínicos, el Dr. Berson y sus colegas han elaborado una carta de recomendaciones que se transcribe a continuación, estando también disponible en la web de la FFB (www.blindness.org). Contiene recomendaciones específicas y

advertencias, que incluyen la realización de análisis de sangre periódicamente además de información sobre proveedores de suplementos de vitamina A y DHA

La investigación se llevó a cabo gracias a la FFB y al NEI.

FACULTAD DE MEDICINA DE HARVARD -

HARVARD MEDICAL SCHOOL * HOSPITAL OFTALMOLOGICO Y DEL OIDO DE MASSACHUSETTS - BERMAN-GUND LABORATORY PARA EL ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DE LA RETINA

c/ Charles, 243. 02114 - Boston (Massachusetts)

(243 Charles Street Boston Massachusetts 02114)

23 de Septiembre de 2004

Nuevo régimen de tratamiento para pacientes con RP

En Junio de 1993 se publicaba en Archivos de Oftalmología que la vitamina A palmitato en dosis de 15.000 UI al día ayudaba a preservar la función retiniana mientras que la vitamina E en dosis de 400 UI al día parecía acelerar la pérdida de dicha función en pacientes con RP. Esto condujo a la recomendación de que la mayoría de adultos con la forma típica de RP deberían tomar una dosis diaria de 15.000 UI de vitamina A palmitato y evitar altas dosis de suplemento de vitamina E, como serían del orden de 400 UI por día usadas en este estudio. Esta recomendación sigue vigente.

En septiembre de 2004, Archivos de Oftalmología ha publicado 2 informes que resumen 8 años de trabajo para evaluar el efecto del DHA (docosahexanoic acid) en adultos con RP típica que además toman 15.000 UI diarias de vitamina A palmitato. Los resultados son complejos.

El primer informe en que todos los participantes intervinieron muestra que la toma de suplementos de DHA en cápsulas (800 mg. 2 veces al día) en general no ralentizó el curso de la RP en una periodo de tiempo de 4 años. Por tanto no se puede hacer ninguna recomendación general para la toma de DHA en cápsulas por parte de pacientes que estuvieran ya tomando vitamina A palmitato.

El segundo informe describe los resultados agrupando los participantes en subgrupos. En este caso se observa que la toma de suplementos de DHA es beneficiosa. Sin embargo este beneficio se limita al subgrupo de pacientes que tomaban vitamina A palmitato por primera vez. En una comparación entre pacientes cogidos al azar en este subgrupo, el DHA en cápsulas ralentiza el curso de la RP en dos años.

Adicionalmente, los beneficios de una dieta rica en omega-3 se evidencian en el segundo informe. Se observa que los pacientes que toman vitamina A palmitato (pero no en cápsulas de DHA), con una dieta más rica en omega-3 (lo que equivale a comer 1 o 2 veces en semana 85 gr. de pescado rico en omega-3 como el salmón, el atún, la caballa, los arenques o las sardinas, que además contienen DHA) tenían una media del 40 al 50% de menor grado anual de pérdida de campo visual que aquellos pacientes con una dieta más pobre en omega-3. LOS

resultados del segundo informe nos llevan a establecer las siguientes recomendaciones generales.

1) Para adultos con RP típica que ya toman 15.000 UI de vitamina A palmitato al día. Aconsejamos continuar tomando la vitamina A y comer 85 gr. de pescado rico en omega-3, 1 o 2 veces en semana, lo cual además se ajusta a lo recomendado por la Asociación Americana de Corazón. A los 3 meses de comenzar con esta dieta aconsejamos realizar un análisis en ayunas del nivel de DHA en los glóbulos rojos de la sangre a través de su médico para confirmar que dicho nivel es de al menos el 4% del total de los ácidos grasos de estas células, ya que como hemos dicho estos pacientes en disminuirán el grado de progresión del deterioro del campo visual. Si los niveles de DHA en sangre están por debajo del 4% es aconsejable consultar al médico sobre cómo incrementar dicho nivel a través de la alimentación. Y si el análisis revela que se alcanza o supera el nivel del 4% podrían repetirse los análisis anualmente.

2) Para adultos con RP típica que planean tomar 15.000 UI de vitamina A palmitato al día, los resultados sugieren lo siguiente. Si el nivel de vitamina A en suero en ayunas y la función hepática son normales, aconsejamos la toma de esta dosis de vitamina A y suplementarlo con cápsulas de 600 mg. de DHA 2 veces al día. (es decir, 3 cápsulas de 200 mg. tanto por la mañana como por la tarde, con las comidas) durante 2 años. Transcurridos estos 2 años, debería dejar de tomarse el DHA en cápsulas ya que no hay evidencias de beneficios con su continuidad y sí que se observa una ligera tendencia al empeoramiento de la función visual a largo plazo en los pacientes que lo siguieron tomando junto con la vitamina A. Tras dejar de tomar el DHA a los 2 años, debería continuarse tomando vitamina A palmitato en la misma dosis de 15.000 UI diarias y también tomar 1 o 2 veces en semana 85 gr. de pescado rico en omega-3. Entonces, unos tres meses después del comienzo de la dieta rica en pescado con omega-3 aconsejamos la medición del nivel de DHA en sangre tal como se describió anteriormente. Hay que darse cuenta que combinar una dieta rica en pescado con omega-3 con cápsulas de DHA no comporta ningún beneficio adicional.

Los resultados aportados por el estudio en su segundo informe muestran que el beneficio potencial derivados de combinar vitamina A palmitato con la dieta rica en pescados con omega-3 reseñada es importante: el grado de empeoramiento en el deterioro de la sensibilidad en el campo visual se redujo entre un 40 y un 50% por año. Por tanto, la combinación de la vitamina A con esta dieta podría suponer ganar casi 2 décadas de preservación visual. Por ejemplo, estimamos que un paciente medio de 37 años con RP típica tomando ya vitamina A palmitato (15.000 UI / día) y una dieta rica en omega-3 en las cantidades indicadas (equivalentes a 0'2 gr./día tendría la expectativa de perder virtualmente toda sensibilidad del campo visual central a la edad de 78 años, mientras que si ingiriera menos de 0'2 gr. por día reduciría estas expectativas hasta los 59 años.

Es importante subrayar que el beta-caroteno no es vitamina A sino su precursor, y no es predecible su conversión en ella. Por tanto, el beta-caroteno no es un sustituto conveniente de la vitamina A palmitato en el contexto de esta terapia. Aunque no se han observado efectos secundarios por toxicidad entre adultos con RP con buena salud general que tomen Vitamina A palmitato en dosis de 15.000 UI diarias (Sibulesky et al., Seguridad de Dosis de menos de 25.000 UI diarias de Vitamina A en Adultos con RP, Am J Clin Nutr 69:656-663 1999), aconsejamos realizar un análisis del nivel en suero de vitamina A en ayunas y revisar la función hepática anualmente y continuar tomando la vitamina sólo si estas pruebas son normales. Tampoco hemos observado efectos secundarios por toxicidad entre adultos con RP con buena salud general que tomen suplementos de DHA en cápsulas.

Los resultados son aplicables a la mayoría de pacientes adultos con RP típica, incluyendo aquellos con pérdida parcial de audición. Los resultados no son de aplicación en pacientes con RP con profunda sordera congénita, en pacientes con RP como parte del síndrome de Bardet-Biedl, o en RP atípica u otras raras formas de RP así como la de pacientes no incluidos en este estudio. Las mujeres con RP que estén embarazadas o planeen estarlo no deberían tomar la combinación de vitamina A palmitato y DHA en cápsulas ya que las dosis elevadas de vitamina A se asocian con un aumento del riesgo de malformaciones en los recién nacidos. No hemos estudiado pacientes con menos de 18 años de edad ni con agudeza visual por debajo de 20/100 en ambos ojos y con la mejor corrección; por tanto no podemos hacer ninguna recomendación formal para estos pacientes.

Nuestras conclusiones están basadas en promedios dentro de grupos, por lo que no podemos asegurar que esta terapia beneficiará a un determinado paciente o que es apropiada para un paciente en concreto.

Se adjuntan proveedores de vitamina A palmitato en dosis de 15.000 UI y de DHA en cápsulas de gelatina de 200 mg., y el procedimiento para obtener el nivel de DHA en sangre. Por favor, comparte esta información con tu oftalmólogo y médico de cabecera para determinar si este tratamiento es apropiado en tu caso concreto. Este tratamiento debería ser llevado a cabo sólo bajo supervisión médica. Te remitimos al Volumen 122 de 2004, de Archivos de Oftalmología, páginas 1.297 a 1.305 y 1.306 a 1.314 si tú o tus médicos desean ver los detalles de nuestra investigación. Si aún te quedan dudas, por favor escríbenos a la dirección arriba indicada.

Eliot L. Berson, M.D.

ELB/jbq

Proveedores conocidos de vitamina A palmitato

La dosis de 15.000 UI diarias de vitamina A palmitato ha sido recomendada para la mayoría de adultos con formas típicas de RP (ver Berson et al; Archivos de Oftalmología 111:761-772, 1993). Los pacientes con RP deberían consultar con su médico si la vitamina A es apropiada en su caso concreto antes de solicitar este suplemento. Aquellos adultos que planeen tomar vitamina A palmitato deberían tener un nivel normal de vitamina A en suero sanguíneo en ayunas y una función hepática normal antes de comenzar este tratamiento, y repetir luego los análisis anualmente. Es importante destacar que el beta-caroteno (el precursor de la vitamina A) no se convierte predeciblemente en vitamina A, por lo que no es un sustituto adecuado de la vitamina A palmitato en el contexto de este tratamiento. La dosis recomendada de vitamina A palmitato no está disponible en la mayoría de farmacias. Algunos de los proveedores conocidos se listan a continuación.

Proveedores de dosis de 15.000 UI de vitamina A palmitato

FREEDA VITAMINS, INC.
36 East 41st Street
New York, NY 10017

1-800-777-3737 (outside NY) or
1-212-685-4980; FAX 1-212-685-7297

AKORN OPHTHALMICS
2500 Millbrook Drive
Buffalo Grove, IL 60089
1-800-932-5676

A-Palmitate-15
100 Tablets \$5.90/bottle
250 Tablets \$11.65/bottle
Shipping & Handling \$4.95
Will ship outside USA for extra postage

Palmitate-A 15000
100 Tablets/Bottle \$7.50/bottle
(minimum order of two bottles)
Shipping & Handling included

J.R. CARLSON LABORATORIES, INC.
15 College Drive
Arlington Heights, IL 60004-1985
1-888-234-5656 (outside Chicago) or
1-847-255-1600

Products #1101 and 1102
120 Gel-caps \$6.90/bottle
240 Gel-caps 12.90/bottle
Shipping & Handling 4.50
Will ship outside USA for extra postage

Precauciones: Las mujeres embarazadas o que planean estarlo no deberían tomar esta dosis de vitamina A ya que aumenta el riesgo de defectos en el recién nacido. También, y debido a que un ligero aumento del riesgo (del orden del 1% o menor) de fractura de cadera se observa en mujeres tras la menopausia sin tratamiento hormonal pero tomando suplementos de vitamina A (Feskanich et al: JAMA 287:47-54, 2002), al igual que en hombres de 49 años o más con alto nivel de vitamina A en suero (Michaelsson et al: NEJM 348:287-294, 2003), estos pacientes deberían realizar una evaluación periódica de su salud a través de su médico. No debería ser usado en niños ni adolescentes con RP por su potencial toxicidad.

Nota: Esta lista de proveedores y sus productos no debería malinterpretarse como una recomendación con intereses particulares en estas compañías.

Proveedores de Neuromins® DHA 200mg

El DHA en dosis de 600 mg. 2 veces al día ha sido recomendado para la mayoría de pacientes adultos con RP típica que comienzan a tomar vitamina A palmitato en dosis de 15.000 UI diarias por primera vez (ver Berson et al; Archivos de Oftalmología 122: 1306-1314, 2004). Los pacientes con RP deberían consultar con su médico para determinar si el DHA es apropiado en su caso particular antes de solicitar este suplemento.

Neuromins® DHA 200 ha sido la forma de DHA utilizada en este estudio. Está disponible en muchas farmacias a lo largo del país (EEUU). Las marcas que incluyen este compuesto son Nature's Way, Source Naturals, Solaray, Natrol, y Solgar

Estas marcas no se suelen vender directamente al consumidor. Sin embargo, tanto Nature's Way (1-800-962-8873 or www.naturesway.com) como Natrol (1-800-262-8765 or www.natrol.com) pueden ayudar a localizar un proveedor local. La dosis recomendada es de 600 mg. 2 veces al día (3 tomas por la mañana y 3 por la tarde, con las comidas) sólo durante 2 años. Por tanto, los pacientes tomarán 6 cápsulas diarias. Así, para un mes serán necesarias 180 cápsulas. Los siguientes proveedores son de fácil acceso por teléfono o

SWANSON HEALTH PRODUCTS

P.O. Box 6003

Fargo, ND 58108-6003

1-800-437-4148

www.swansonvitamins.com

(search Neuromins® on the homepage)

30 softgels (SWU092) 200mg

12.49/bottle

Shipping & Handling 4.95

Ship abroad for additional fee.

THE VITAMIN SHOPPE

Customer Care Department

2101 91st Street

North Bergen, NJ 07047

1-800-223-1216

www.vitaminshoppe.com

(search Neuromins® on the homepage)

60 softgels (SR-5558) 200mg

30.80/bottle

120 softgels (SR-5559) 200mg

59.98/bottle

Shipping & Handling 4.99

Ship abroad with restrictions for added fee

Precauciones: Recuerde por favor que la dosis indicada de DHA para adultos con RP típica tomada junto con la dosis indicada de vitamina A palmitato se comprueba efectiva sólo durante 2 años y sólo en pacientes que toman la dosis de vitamina A por primera vez. Estos productos no han sido probados ni evaluados para determinar su seguridad ni eficacia en niños ni adolescentes con RP.

Instrucciones finales: Esta dosis de DHA no debería ser continuada más allá de los 2 años de tratamiento ya que no hay evidencias de beneficio adicional además de que se observa una ligera tendencia al empeoramiento de la función visual en pacientes tomando la correspondiente dosis de vitamina A (ver Archivos de Oftalmología, Volumen 122, páginas 1.306 a 1.314, año 2004). Este suplemento en combinación con vitamina A no debería ser tomado por mujeres embarazadas o que planeen estarlo ya que se incrementa el riesgo de defectos en recién nacidos entre mujeres que toman altas dosis de vitamina A.

Nota: Esta lista de proveedores y sus productos no debería malinterpretarse como una recomendación con intereses particulares en estas compañías.

PROCEDIMIENTO PARA OBTENER EL NIVEL DE DHA EN SANGRE

1. La extracción de sangre se hará en ayunas desde la noche anterior o desde al menos 4 horas si esto no es posible.
2. Usar 5 ml. de EDTA con tubo de ensayo (Lavender top vacutainer tub (Becton Dickenson Catalog #DB366452 or #DB367863). Poner 3 ml. aproximadamente de sangre en el tubo con EDTA. El tubo debería etiquetarse con el nombre del paciente y la fecha de la extracción.
3. La sangre del paciente debería ser empaquetado en un kit de recogida de muestras suministrado por los laboratorios que figuran abajo, sólo por petición de tu médico, quien deberá rellenar un formulario al respecto, disponible en las webs de estos laboratorios, y solicitar una medición del nivel de RBC DHA (nivel de DHA en los glóbulos rojos de la sangre), el cual es una parte del nivel total de ácidos grasos en dichas células.
4. Enviar el tubo de ensayo con EDTA con toda la sangre a temperatura ambiente en el mismo día por mensajería (sólo de lunes a jueves) empaquetado en un kit de recogida de muestras siguiendo sus instrucciones para el embalaje y envío junto con el correspondiente formulario a cualquiera de los 3 laboratorios listados abajo, para que llegue a su destino dentro de las 24 horas siguientes a la recogida de la muestra (vía DHL o Federal Express).

Peroxisomal Diseases Laboratory
Kennedy Krieger Institute
707 North Broadway, Room 530
Baltimore, MD 21205
Tel # 443-923-2788
Fax# 443-923-2755
www.genetics.kennedykrieger.org
\$150.00 con specimen
(previo-pago)

Great Smokies Diagnostic Laboratory
63 Zillicoa Street
Asheville, NC 28801
Tel# 800-522-4762
Fax# 828-252-9303
www.gsdl.com
\$150.00 con specimen
(previo-pago)

Metametrix Clinical Laboratory
4855 Peachtree Ind. Blvd
Norcross, GA 30092
Tel# 800-221-4640
Fax#770-441-2237
www.metametrix.com
\$150.00 con specimen
(previo-pago)

Se remitirá un informe en un mes aproximadamente. Los adultos con RP típica que tomen la dosis indicada de vitamina A y una dieta rica en omega-3 como la reseñada deberían conseguir un nivel de DHA del 4% o superior respecto al total de ácidos grasos en glóbulos rojos. Si este nivel se

alcanza podría volverse a comprobar anualmente. Los pacientes que no alcancen este nivel deberían consultar con su médico la forma de incrementarlo mediante una dieta adecuada y volver a comprobar dicho nivel a los 3 meses de comenzar la nueva dieta (ver Archivos of Oftalmología n° 122:1306-1314, 2004).

Nota: Esta lista de proveedores y sus pruebas no debería malinterpretarse como una recomendación con intereses particulares en estas compañías.