

b. Intervenciones Preventivas

Pregunta 2: En personas con DMRE, ¿qué intervenciones deben usarse para prevenir la progresión de la enfermedad?

Conceptos previos:

Diferentes estudios epidemiológicos han reportado la presencia de diversos factores de riesgo asociados a la progresión y desarrollo de DMRE en pacientes con o sin riesgo genético de padecerla (23).

Dentro de este grupo de factores, la alimentación del paciente es un tema de constante debate con resultados diversos de múltiples investigaciones. Dentro de los factores dietéticos, encontramos a los alimentos ricos en grasa animal como una variable que incrementa el riesgo de padecer DMRE (23), lo cual es compatible con la hipótesis vascular de la etiología de la DMRE, que considera que un daño producido a nivel de los vasos sanguíneos de la coroides debida a la aterosclerosis, origina un incremento de la resistencia vascular, afectando así la oxigenación, difusión de nutrientes entre otros produciendo un daño de la capa epitelial pigmentaria de la retina y de la coroides, dando origen a las drusas, cambios pigmentarios y llegando posteriormente a la DMRE (31).

Otra teoría sostiene que el origen de la DMRE se produce debido a un daño provocado por radicales libres a nivel de la membrana de Bruch y coriocapilaris, originándose una inflamación y daño por estrés oxidativo, originando drusas con alteración de la difusión de oxígeno, micronutrientes, entre otros, llegando posteriormente a la DMRE (32).

En base a ello, hay diferentes intervenciones que han sido propuestas para el control del daño oxidativo a nivel de la retina. Entre estas opciones se encuentra a la luteína y zeaxantina, carotenoides que son recomendados para la protección retiniana, debido a que estas últimas se acumulan a nivel de dicho tejido, generando una capa protectora, actuando como un filtro natural contra la luz, sumado al efecto antioxidante que tienen. Así como estas, se han propuesto como intervenciones a antioxidantes, vitaminas y minerales que reducirían los radicales libres a nivel de la retina y así el daño debido al estrés oxidativo. Los omega-3 de la carne de pescado también tendrían un efecto benéfico sobre la retina (33).

Justificación de la pregunta:

Ante la necesidad de un adecuado tratamiento que evite la progresión de la enfermedad se han propuesto varias intervenciones experimentales. Dentro de ellas el uso de antioxidantes, vitaminas y minerales, son los que tiene mayor evidencia, sin embargo, sigue siendo escasa, heterogénea y de difícil interpretación. Por ello la presente GPC, incluyo la pregunta sobre intervenciones preventivas para evaluar la eficacia y seguridad de su uso.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
2.1	Pacientes con DMRE no exudativa	Suplemento multivitamínico, antioxidantes y minerales	<ul style="list-style-type: none"> • Progresión a etapas tardías de DMRE. • Calidad de vida • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró que la guía NICE (2018) (13) realizó una RS sobre esta pregunta. Se encontró, además, la RS de Evans (2017) (34), que respondía la pregunta. A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
NICE (2018) (13)*	13/16	enero 2017	3 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Progresión a etapas tardías de DMRE
Evans (2017) (34)	14/16	marzo 2017	4 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Progresión a etapas tardías de DMRE • Calidad de vida

Resumen de la evidencia:

Se decidió-tomar como referencia la RS de Evans (2017) (34), debido a que es de buena calidad y en la que se realizó una búsqueda reciente incluyendo el mismo número de ECA que la RS de NICE.

- **Progresión a etapas tardías de DMRE (exudativa, atrófica o ambas)**
 - El GEG consideró no actualizar la RS de Evans (2017) (34), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
 - Resumen de la evidencia:
 - La RS de Evans (2017) (34) realizó un MA de 3 ECA (n=2445) que encontró que la progresión a etapas tardías de DMRE **fue menor** en el grupo tratado con un **suplemento compuesto por vitaminas, minerales y antioxidantes** (AREDS 2001, CARMIS 2011, CARMA 2013) (n=1243) en comparación con el grupo placebo (n=1202) (OR: 0.72; IC 95%: 0.74 a 0.90). La heterogeneidad de los estudios fue muy baja, sin embargo, el tipo de diseño (crossover) del principal ECA (AREDS 2001) y el desbalance en las características basales entre grupos (el número de pacientes con mejor pronóstico debido

a una menor etapa de la enfermedad, es mayor en el grupo de intervención, en comparación con el grupo placebo), hace que los resultados deban ser analizados críticamente.

	Vitamina C	Vitamina E	Beta caroteno	Luteína	Zeaxantina/Astaxantina	Zinc	Cobre
AREDS 2001	500 mg	400 UI	15 mg	-	-	80 mg	2 mg
CARMIS 2011	180 mg	30 mg	-	10 mg	1 mg / 4 mg	22.5 mg	1 mg
CARMA 2013	150 mg	15 mg	-	12 mg	0.6 mg	20 mg	0.4 mg

- **Calidad de vida**

- El GEG consideró no actualizar la RS de Evans (2017) (34), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
- Resumen de la evidencia:
 - La RS de Evans 2017 (34) resumió un ECA (CARMIS 2011) (n=110). Se comparó un suplemento compuesto por vitaminas, minerales y antioxidantes (vitamina C 180 mg, vitamina E 30 mg, zinc 22.5 mg, cobre 1 mg, luteína 10 mg, zeaxantina 1 mg y astaxantina 4 mg) (n=84) versus no tratamiento (n=26). de La diferencia de medias de la escala de calidad de vida entre ambos grupos fue de 12.30 (IC95% 4.24 a 20.36) **a favor** del uso del **suplemento multivitamínico**. Sin embargo, el pequeño tamaño muestra y el desbalance entre los grupos de comparación, dificultan la interpretación de los resultados.

- **Eventos adversos**

- Ninguna de las RS encontradas brinda datos de eventos adversos serios de la intervención con los multivitamínicos.

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En comparación con el placebo, los suplementos con multivitamínicos, antioxidantes y minerales presentaron:
 - Un aparente menor riesgo de progresión de la degeneración macular. (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)
 - Mayor calidad de vida. (calidad de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - No se reportaron eventos adversos serios relacionados a ninguno de los dos grupos.
- **Conclusión:** Con la evidencia actual no se puede evaluar la verdadera eficacia del uso de suplementos multivitamínicos y minerales.

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que los pacientes/familiares preferirían los suplementos con multivitamínicos, antioxidantes y minerales en comparación con placebo.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que los médicos especialistas aceptarían el uso de multivitamínicos, antioxidantes y minerales en comparación con placebo.

Factibilidad: El GEG consideró que el uso de multivitamínicos y minerales a dosis exactas del estudio AREDS 2011, no es factible debido a que, según los especialistas, el suplemento mencionado en un solo comprimido no está disponible en nuestro país, además que las dosis exactas de los multivitamínicos y minerales no son replicables con los productos disponibles por separado en nuestro país.

Uso de recursos: El GEG consideró que el uso de multivitamínicos, antioxidantes y minerales implicaría mayor uso de recursos.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que el uso de multivitamínicos, antioxidantes y minerales presenta un potencial beneficio, aun con dudas en cuanto a la certeza de dicho efecto, el GEG decidió no formular una recomendación al respecto, hasta que, en futuras actualizaciones de la guía, se tenga nueva evidencia de mejor calidad.
- **Fuerza de la recomendación:** No aplica.

Planteamiento de puntos de buenas prácticas clínicas:

1. El GEG consideró importante señalar como principal factor de riesgo modificable al abandono del tabaquismo, siendo demostrada su relación dosis con el riesgo de desarrollar DMRE (35, 36) , lo cual es avalado por la American Academy of Ophthalmology (AAO) (2015) (15) y la GPC NICE (2018) (13).
2. El GEG consideró importante indicar una dieta balanceada, rica en zeaxantina, luteína y en omega 3, dada su relación con la disminución de riesgo de progresión a estadios avanzados hallada en estudios observacionales (37-40)
3. El GEG consideró importante mencionar que con la evidencia actual no se puede emitir una recomendación sobre el uso de suplementos multivitamínicos, minerales y antioxidantes para disminuir la progresión de la enfermedad, dada las limitaciones en el diseño y diferencias basales en los grupos del estudio principal. (13, 41)

Recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas:

Puntos de buena práctica clínica:

1. En personas con DMRE, indicar abandono del tabaco.
2. En personas con DMRE, indicar una dieta balanceada, rica en zeaxantina y luteína, presentes en general en frutas y verduras, pero con una mayor concentración en las espinacas, el brócoli y la yema de huevo. Además, indicar dieta rica en pescado de carne oscura y frutos secos (nueces, almendras), debido a su alto contenido en omega 3.
3. En personas con DMRE, con la evidencia actual no se puede emitir una recomendación sobre el uso de suplementos multivitamínicos, minerales y antioxidantes para disminuir la progresión de la enfermedad.