

Colección

Trabajos Distinguidos

serie **Diabetes**

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 8, Número 3, Noviembre 2017

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas..... 3

Artículos distinguidos

- A - La obesidad y la diabetes gestacional están relacionadas con recién nacidos macrosómicos**
María Angélica González Stäger, SIIC 4

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

- 1 - Análisis Combinado de los Datos Individuales de 39 740 Adultos Provenientes de 20 Estudios de Cohortes Prospectivas sobre Biomarcadores de Ácidos Grasos Omega-6 en Diabetes Tipo 2 de Diagnóstico Reciente**
Wu J, Marklund M, Mozaffarian D y col.
Lancet Diabetes and Endocrinology, Oct 2017 6

- 2 - Evaluación y Tratamiento de las Úlceras de Miembros Inferiores**
Singer A, Tassiopoulos A, Kirsner R
New England Journal of Medicine
377(16):1559-1567, Oct 2017 8

- 3 - Úlceras del Pie Diabético y su Recidiva**
Armstrong D, Boulton A, Bus S
New England Journal of Medicine
376(24):2367-2375, Jun 2017 9

- 4 - Efectos Adversos Gastrointestinales de los Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa 4 en la Diabetes Tipo 2: Revisión Sistemática y Metanálisis en Red**
Wu S, Chai S, Zhan S y col.
Clinical Therapeutics 39(9):1780-1789, Sep 2017 11

- 5 - Consecuencias Sanitarias y Económicas Evitables de las Complicaciones del Nacimiento Asociadas con la Diabetes Pregestacional en los Estados Unidos**
Peterson C, Grosse S, Gilboa S y col.
American Journal of Obstetrics and Gynecology
212(1):1-9, Ene 2015..... 13

Novidades seleccionadas

- 6 - Eficacia de la Liraglutida en la Lipodistrofia Familiar Parcial**
Banning F, Rottenkolber M, Lechner A y col.
Diabetic Medicine 34(12):1792-1794, Dic 2017 16

- 7 - Efectos de la Tenebligiptina en la Enfermedad Renal Diabética en Estadio Precoz**
Shak K
Journal of Clinical and Diagnostic Research
11(6):22-25, Jun 2017..... 16

- 8 - Factores que Predicen el Control Precoz de la Glucemia en la Diabetes de Reciente Diagnóstico**
Svensson E, Baggesen L, Johnsen S y col.
Diabetic Medicine 33(11):1516-1523, Nov 2016..... 18

- 9 - Tenebligiptina y Canaglifozina en la Diabetes**
Kadowaki T, Inagaki N, Watanabe W y col.
Diabetes, Obesity, & Metabolism, Ago 2017 21

- 10 - Hiperglucemia de Estrés y Complicaciones Intrahospitalarias**
Galindo-García G, Galván-Plata M, Nellen-Hummel H, Almeida-Gutiérrez E
Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social
53(1):6-12, Ene 2015..... 22

Contacto directo 24
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 25-26

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Diabetes, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

| Especialidades | Artículos, números |
|------------------------------|-----------------------|
| Administración Hospitalaria | 5 |
| Atención Primaria |A, 4-8 |
| Bioquímica | 1, 4, 6, 10 |
| Cardiología | 2, 7, 10 |
| Cirugía | 2, 10 |
| Cuidados intensivos | 10 |
| Dermatología | 2, 3 |
| Diagnóstico por Imágenes | 6 |
| Diagnóstico por Laboratorio |4, 6-8, 10 |
| Educación Médica | 4, 5, 7, 8, 10 |
| Endocrinología y Metabolismo |A, 1, 3, 4, 6-10 |
| Enfermería | 3 |
| Epidemiología | 4, 5, 7, 8, 10 |
| Farmacología | 4, 6-10 |
| Gastroenterología | 4 |
| Genética Humana | 6 |
| Geriatría | 2-4, 8-10 |
| Infectología | 10 |
| Medicina Familiar | A, 2-4, 6-9 |
| Medicina Farmacéutica | 4, 6, 7, 10 |
| Medicina Interna | 2-4, 6-10 |
| Medicina Reproductiva | 2-4 |
| Nefrología y Medio Interno | 7 |
| Neumonología | 10 |
| Neurología | 7, 10 |
| Nutrición | A, 1, 8 |
| Obstetricia y Ginecología |A, 5, 6 |
| Oftalmología | 7 |
| Pediatría |A, 5 |
| Salud Pública |A, 5 |





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica
Continuada (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Sebastián A. Alvano, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Carlos Camilo Castrillón, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Sixto R. Costamagna, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Roberto Elizalde, Miguel Falasco (h), Germán Falke, Fernando R. Filippini Prieto, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, María E. Gómez del Río, Alcides Greca, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, Miguel A. Largaña, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lottersberger, Olindo Martino, Jorge Máspero, Marcelo Melero, José M. Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchabión Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Rodolfo S. Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Daniel L. Piskorz, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D. Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan C. Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad
Intelectual en trámite. Hecho el depósito
que establece la ley
N° 11723. Los textos que en esta
publicación se editan expresan la opinión
de sus firmantes o de los autores que
han redactado los artículos originales.
En virtud de que este material ha sido
intelectualmente compuesto por sus
autores exclusivamente, los editores y
patrocinantes no son responsables por la
exactitud, precisión y vigencia científica de
la información, opiniones y conclusiones
expresadas en su contenido. Trabajos
Distinguidos/Trabalhos Destacados
y Temas Maestros son marcas y
procedimientos internacionalmente
registrados por la Sociedad
Iberoamericana de Información Científica.
Prohibida la reproducción total o parcial
por cualquier medio sin previa autorización
por escrito de la Sociedad Iberoamericana
de Información Científica (SIIC).



Información adicional en
www.siicsalud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Colección
Trabajos Distinguidos
Serie
Diabetes

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección científica

Oscar Levalle

Comité de expertos

(en actualización)

Enzo Eugenio Devoto Canessa, Oscar Levalle, Oswaldo Obregon Abenante, Isaac Sinay

Fuentes científicas

Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica
Agencia Sistema de Noticias Científicas
(aSNC-SIIC)
American Journal of Clinical Nutrition
American Journal of Medicine
Annales d'Endocrinology
Annals of Internal Medicine
Annals of Pharmacotherapy
Antimicrobial Agents and Chemotherapy
Archives of Internal Medicine
Archives of Medical Research
Atherosclerosis
BMC Endocrine Disorders
Boletín Médico del Hospital Infantil de México
British Journal of Nutrition
British Journal of Obstetrics
and Gynaecology (BJOG)
British Medical Journal (BMJ)
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)
Ceylon Medical Journal
Chinese Medical Journal (CMJ)
Clinical Diabetes
Clinical Endocrinology
Clinical Geriatrics
Clinical Nutrition
Clinical Therapeutics
Diabetes
Diabetes Care
Diabetes Educator
Diabetes Reviews
Diabetes, Nutrition & Metabolism
Diabetic Medicine
Diabetologia
Digestive and Liver Disease
Drugs
Drugs & Aging
Eating and Weight Disorders
Ecology of Food and Nutrition
Endocrine Reviews
Endocrinology
European Journal of Clinical Nutrition
European Journal of Endocrinology
European Journal of Obstetrics & Gynecology
and Reproductive Biology
Fertility and Sterility
Gynecological Endocrinology
Hypertension
International Journal of Fertility

International Journal of Obesity
Journal of Applied Physiology
Journal of Clinical Endocrinology and
Metabolism
Journal of Clinical Investigation
Journal of Endocrinological Investigation
Journal of Endocrinology and Metabolism
Journal of Internal Medicine
Journal of International Medical Research
Journal of Nutrition
Journal of Nutrition, Health and Aging
Journal of Perinatal Medicine
Journal of Postgraduate Medicine
Journal of the American College of Nutrition
Journal of the American Dietetic Association
Journal of the American Medical Association
(JAMA)
Journal of the American Society of Nephrology
(JASN)
Journal of the Formosan Medical Association
Journal of the Royal Society of Medicine
(JRSM)
Lancet
Mayo Clinical Proceedings
Medicina (Buenos Aires)
Medicina Clínica
Metabolism
Molecular Endocrinology
Nephron
New England Journal of Medicine (NEJM)
Nutrition
Nutrition Clinique et Métabolisme
Obstetrics & Gynecology
Postgraduate Medical Journal
Proceedings of the Nutrition Society
QJM: An International Journal of Medicine
Revista Iberoamericana de Fertilidad
Revista Panamericana de Salud Pública
Salud(i)Ciencia - SIIC
São Paulo Medical Journal
Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory
Investigation
Science & Medicine
Southern Medical Journal
Thrombosis and Haemostasis
Tohoku Journal of Experimental Medicine
Treatment Issues
Treatments in Endocrinology

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - La obesidad y la diabetes gestacional están relacionadas con recién nacidos macrosómicos

Maternal overnutrition and gestational diabetes are related to macrosomic newborns

María Angélica González Stäger

Docente, Departamento de Nutrición y Salud Pública, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Bío-Bío, Chillán, Chile

| Acceda a este artículo en siicsalud | |
|--|---|
|  | Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR) |
| | Enviar correspondencia a: María Angélica González Stäger, Departamento de Nutrición y Salud Pública, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Bío-Bío, Chillán, Chile. |
| |  Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora. |

La diabetes gestacional (DG) se origina por una insuficiente adaptación a la resistencia a la insulina que se produce durante el embarazo. Constituye la alteración metabólica que más frecuentemente se asocia con el embarazo y afecta el pronóstico de la madre y el hijo. En Chile, de acuerdo con la última Encuesta Nacional de Salud, la prevalencia de diabetes en las mujeres es del 10.4%; de ellas, entre el 3% y 5% son casos de DG. El estado nutricional de la gestante, antes del embarazo y durante este, es un factor fundamental para su salud y la de su hijo; las embarazadas constituyen un grupo vulnerable desde el punto de vista nutricional y más aun si tienen DG. Pueden presentar complicaciones como infecciones urinarias, candidiasis vaginal, polihidramnios, estados hipertensivos del embarazo y prematuridad. En el feto y el neonato, malformaciones y abortos, restricción del crecimiento intrauterino, macrosomía. Todo lo anterior lleva a distocias, traumatismo obstétrico y aumento de la tasa de cesáreas, miocardiopatía hipertrófica e inmadurez fetal. La obesidad de la madre contribuye a aumentar las complicaciones, lo que constituye un factor de riesgo importante durante el embarazo, sobre todo si esta condición se presenta al inicio.

El propósito de la investigación* fue determinar la relación entre el estado nutricional de la embarazada con diagnóstico de DG con las características de su gestación y del recién nacido. Para ello se estudió a 149 embarazadas con diagnóstico de DG, de 16 a 45 años de edad, atendidas en la Unidad de Alto Riesgo Obstétrico del

Consultorio de Especialidades y Unidad de Maternidad del Hospital Clínico Herminia Martín de Chillán (HCHM), Chile. La información se obtuvo de la historia clínica de las madres: edad, peso, talla, tipo de parto, semanas de gestación y estado nutricional al término del embarazo de acuerdo con las normas del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). De la ficha clínica de los recién nacidos se obtuvo el peso, la talla, la circunferencia cefálica y el diagnóstico gestacional. El diagnóstico de DG se realizó durante el embarazo cuando en dos determinaciones la glucemia en ayunas fue mayor de 105 mg/dl o mayor de 140 mg/dl a las dos horas luego de una carga de 75 g de glucosa.

De un total de 3243 partos ocurridos en el año 2010 en la Maternidad del HCHM de Chillán, el 5.4% tenía diagnóstico de DG, cifra mayor que la estadística nacional, situación que podría deberse a que en este hospital se resuelven todos los embarazos de alto riesgo obstétrico del Servicio de Salud Ñuble. La muestra quedó constituida por 149 mujeres (84.6%), quienes tenían el registro completo del control metabólico de la DG. La edad promedio fue de 30.9 ± 6.6 años, peso de 82.7 ± 12.6 kg, talla de 1.56 ± 0.06 m y 36.6 ± 4.1 semanas de gestación. Al término del embarazo, el 87.4% tenía malnutrición por exceso (27% sobrepeso y el 60.4% obesas); cifra mayor que la del Servicio de Salud de Ñuble (58.8%) y la meta nacional (55%); lo cual demuestra que la DG se presenta en mayor proporción en mujeres gestantes con estado nutricional en exceso. Además, si la condición de malnutrición está en la etapa preconcepcional existe un riesgo 6.6 veces mayor de presentar DG.

Al término del embarazo el estado nutricional de la madre no se relacionó con la edad, pero sí con su peso y talla ($p < 0.05$), las mujeres con malnutrición por exceso tendían a ser más bajas y a tener mayor peso que aquellas con estado nutricional normal.

Respecto de la vía de parto, el 55.6% presentó parto por cesárea, lo cual fue más frecuente en las mujeres obesas ($p < 0.05$). Algunos autores sostienen que no existe una relación entre la DG y el parto por cesárea, sólo que el diagnóstico de esta enfermedad podría influir el manejo obstétrico, provocando un aumento innecesario de operaciones cesáreas. Por otro lado, Sweeney y colabo-

radadores, sostienen que la incidencia de cesárea se incrementa en la DG por la macrosomía fetal y la toxemia.

En relación con las características de los recién nacidos, el peso promedio fue de $3\,494.7 \pm 574.0$ g; la talla fue de 49.4 ± 2.4 cm, la circunferencia craneana 34.7 ± 1.4 cm y tuvieron 38.94 ± 1.6 semanas de gestación. Los hijos de madres con estado nutricional normal tenían menor peso que los de madres con sobrepeso y obesidad ($p < 0.05$). El 86.2% de las madres con sobrepeso y obesidad tuvieron hijos macrosómicos. En un estudio realizado en el mismo centro de salud, se encontró una incidencia de recién nacidos macrosómicos de un 10.3%, cifra que estaba dentro de las estadísticas internacionales, que van del 7% al 10% de los recién nacidos vivos; en este estudio se obtuvo una cifra mayor (12.1%) dado que sólo se investigó a madres con DG, situación similar a la de otros estudios. Lo anterior puede ser considerado como un marcador sustituto para algunos de los efectos de la programación intrauterina.

Al analizar variables de la madre y del recién nacido en forma conjunta se observó que las mujeres con estado nutricional normal tenían vía de parto vaginal, eran multigestas, sus recién nacidos eran adecuados para la edad gestacional y normocéfalos. Por otro lado, las mujeres con sobrepeso tienden a ser primigestas y sus niños a sufrir de microcefalia y edades gestacionales cortas. Por último, las mujeres obesas tienen mayor proporción de cesáreas, sus hijos son macrocéfalos y grandes para la edad gestacional. De acuerdo con lo anterior, se encontró una asociación estadística multivariada entre las variables involucradas, donde la variable estado nutricional de la

madre es la que tiene mayor peso y se correlaciona con todas las demás, por lo tanto, explicaría principalmente dicha tendencia ($p < 0.01$), lo que revela que el excesivo peso del recién nacido está asociado con la mayor ganancia materna de peso durante el embarazo, así como con la obesidad materna.

Las observaciones formuladas en la última década por Barker acerca del "origen fetal" de las enfermedades crónicas del adulto han demostrado que el ambiente nutricional intrauterino parece ser de especial importancia en términos de imprimir en el feto características metabólicas que influyen sobre su riesgo de presentar obesidad o enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) durante la vida adulta. En nuestro estudio se encontró asociación en las mujeres con DG con su estado nutricional: aquellas que eran obesas tenían una mayor proporción de cesáreas, niños macrocéfalos y grandes para la edad gestacional, lo que podría llevar a sus hijos a presentar ECNT en la vida adulta, en especial obesidad y diabetes tipo 2, dado que se suma el riesgo de tener DG y, además, tener un peso corporal mayor que el normal.

Se concluye que la obesidad en las mujeres con DG expone a una mayor proporción de partos por cesárea, recién nacidos macrocéfalos y grandes para la edad gestacional. Dado que la DG tiene un pronóstico adverso reconocido, el mantenimiento de un buen control metabólico durante todo el embarazo debería evitar las complicaciones y los riesgos, por ello es recomendable que las mujeres obesas con DG cuiden su estado nutricional, con el fin de evitar complicaciones durante el embarazo y prevenir ECNT en el hijo.

***Nota de la redacción:** La autora hace referencia al trabajo publicado en *Archivos Latinoamericanos de Nutrición* 62(4):313-318, Dic 2012. Los lectores que precisen el artículo completo pueden solicitarlo gratuitamente a la Biblioteca Biomédica (BB) SIIC de la Fundación SIIC para la promoción de la Ciencia y la Cultura.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

La autora no manifiesta conflictos de interés.

Cómo citar este artículo

González Stäger MA. La obesidad y la diabetes gestacional están relacionadas con recién nacidos macrosómicos. *Trabajos Distinguidos Diabetes* 8(3):4-5, Nov 2017.

How to cite this article

González Stäger MA. Maternal overnutrition and gestational diabetes is related to macrosomic newborns. *Trabajos Distinguidos Diabetes* 8(3):4-5, Nov 2017.

Autoevaluación del artículo

La diabetes gestacional se origina por una insuficiente adaptación a la resistencia a la insulina que se produce durante el embarazo. Constituye la alteración metabólica que más frecuentemente se asocia con el embarazo y afecta el pronóstico de la madre y el hijo.

¿Cuál de estas complicaciones se asocia con la diabetes gestacional?

A, Abortos; B, Macrosomía; C, Trauma obstétrico; D, Polihidramnios; E, Todas son correctas.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/138854

Trabajos Distinguidos Diabetes 8 (2017) 6-14

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Análisis Combinado de los Datos Individuales de 39 740 Adultos Provenientes de 20 Estudios de Cohortes Prospectivas sobre Biomarcadores de Ácidos Grasos Omega-6 en Diabetes Tipo 2 de Diagnóstico Reciente

Wu J, Marklund M, Mozaffarian D y colaboradores

University of New South Wales, Sydney, Australia; Tufts University, Boston, EE.UU.

[Omega-6 Fatty Acid Biomarkers and Incident Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of Individual-Level Data for 39740 Adults from 20 Prospective Cohort Studies]

Lancet Diabetes and Endocrinology, Oct 2017

Este estudio colaborativo internacional, que incluyó 20 cohortes prospectivas, mostró que las concentraciones de ácido linoleico se asociaron inversamente con el riesgo de aparición de diabetes tipo 2, mientras que las concentraciones de ácido araquidónico no se relacionaron con mayor riesgo de la enfermedad.

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) está en aumento en todo el mundo, por lo que los expertos consideran que la identificación de factores de riesgo modificables es de suma importancia para la prevención de la enfermedad.

La influencia sobre la salud de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA, por su sigla en inglés) omega-6 y, en particular, del ácido linoleico, es un tema controvertido. Varias recomendaciones nutricionales avalan el aumento del consumo de ácido linoleico para mejorar los valores de colesterol y para reducir el riesgo cardiovascular. Los estudios disponibles sugieren, además, que el ácido linoleico tiene un papel adicional en la prevención de la DBT2 en poblaciones sanas.

Sin embargo, otros investigadores han expresado la preocupación de que el ácido linoleico pueda ser nocivo, ya sea porque compite con el PUFA omega-3 o porque el ácido araquidónico (un metabolito del ácido linoleico) puede tener efectos perjudiciales. Algunas normativas nacionales (Francia) recomiendan limitar el consumo de ácido linoleico a no más del 4% del aporte energético.

Los efectos de los PUFA omega-6 sobre el metabolismo de la glucosa no han sido completamente dilucidados, aunque algunos metanálisis indican que el consumo total de PUFA (principalmente ácido linoleico) mejora el control de la glucemia y disminuye la resistencia a la insulina. El ácido linoleico no es sintetizado por los seres humanos, por lo que las mediciones de sus biomarcadores pueden estimar su consumo mejor que los métodos de autoinformes nutricionales. Estos biomarcadores,

además, proveen una mejor estimación del ácido araquidónico, cuyas concentraciones no se correlacionan bien con la ingesta nutricional.

El objetivo principal fue evaluar la asociación entre los biomarcadores del ácido linoleico y del ácido araquidónico y la DBT2 de diagnóstico reciente. El objetivo secundario fue analizar factores que podrían influir en esta asociación. La hipótesis de los investigadores fue que la concentración de biomarcadores del ácido linoleico (no así la del ácido araquidónico) se correlacionaba inversamente con el riesgo de aparición de DBT2.

Participantes y métodos

Se identificaron estudios de cohortes prospectivas que hubieran analizado biomarcadores circulantes o tisulares del ácido linoleico y del ácido araquidónico, en relación con la incidencia de casos nuevos de DBT2. Los participantes incluidos eran mayores de 18 años. Cada estudio había sido aprobado por un comité de ética y los participantes habían firmado un consentimiento informado. Se desarrolló un protocolo estandarizado de análisis, que incluía herramientas de armonización de los datos de las cohortes individuales, antes de su combinación para el análisis final.

La DBT2 se definió por la comprobación de cualquiera de los siguientes criterios: glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl; glucemia ≥ 200 mg/dl en la prueba de tolerancia a la glucosa; indicación reciente de insulina o de hipoglucemiantes orales; valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) $\geq 6.5\%$; diagnóstico informado por el médico de cabecera. Las covariables consideradas como factores de riesgo de DBT2 incluyeron edad, sexo, etnia, procedencia, índice de masa corporal (IMC), educación, tabaquismo, actividad física, ingesta de alcohol, cardiopatía coronaria, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y concentraciones de los biomarcadores de PUFA omega-3. Los análisis específicos en cada cohorte fueron estratificados por edad, sexo, etnia, IMC, biomarcadores de PUFA omega-3, uso de aspirina y variaciones genéticas de la desaturasa de ácidos grasos (FADS, por su sigla en inglés).

Para el análisis de supervivencia de las cohortes prospectivas se utilizaron los riesgos instantáneos proporcionales de Cox para obtener el *hazard ratio* (HR) y el error estándar (EE). Para los estudios con un diseño de casos y cohortes se utilizó un modelo de Cox ponderado. Los participantes fueron seguidos hasta el diagnóstico de DBT2, hasta el fallecimiento o hasta la censura estadística al final del tiempo de seguimiento. En los estudios de casos y cohortes prospectivos y de casos y controles prospectivos se

Información adicional en www.siic.salud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

utilizó la regresión logística para el cálculo del *odds ratio* (OR) y del EE. Se utilizaron análisis de sensibilidad con modelos de efecto aleatorio para disminuir la probabilidad de sesgos.

Los datos combinados fueron utilizados para obtener resultados globales, mediante metanálisis ponderado con inversión de la varianza. Se usaron los HR y los OR para obtener los riesgos relativos (RR), que se informaron con los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Los valores de ácidos grasos fueron expresados en rangos intercuantiles para facilitar la combinación de datos. Los ácidos grasos fueron medidos en diferentes compartimentos biológicos: tejido adiposo, fosfolípidos eritrocitarios, fosfolípidos plasmáticos, ácidos grasos plasmáticos y ésteres de colesterol. La heterogeneidad fue evaluada con el estadístico I^2 . La significación estadística se definió como un nivel alfa de 0.05 en pruebas bilaterales.

Resultados

Se incluyeron en el análisis 39 740 adultos provenientes de 20 cohortes en 10 países. Hubo 17 estudios de cohortes prospectivas, 2 análisis de casos y cohortes prospectivos y un trabajo de cohortes con un estudio de casos y controles anidado. El rango de las medias de edad estuvo entre 49 años y 76 años, y el de las medias de IMC, entre 23.3 kg/m² y 28.4 kg/m². La mayoría de los participantes era de ascendencia europea, aunque varias cohortes incluyeron > 10% de participantes de ascendencia africana, asiática o hispana. Los biomarcadores de ácidos grasos se cuantificaron en fosfolípidos (14 cohortes), lípidos totales (6 cohortes), ésteres de colesterol (4 cohortes) y tejido adiposo (una cohorte). En 6 cohortes las mediciones se hicieron en más de un compartimento. La mediana del porcentaje de ácido linoleico varió entre 8.3% (fosfolípidos eritrocitarios) y 54.5% (ésteres de colesterol plasmático). La mediana del porcentaje de ácido araquidónico varió entre 0.3% (tejido adiposo) y 17.0% (fosfolípidos eritrocitarios).

Durante 366 073 personas/años, 4347 participantes presentaron DBT2. La concentración de ácido linoleico se asoció inversamente con la incidencia de DBT2, tanto en el análisis continuo (RR = 0.65, IC 95%: 0.60 a 0.72; $p < 0.0001$) como en el análisis categórico (RR = 0.57, IC 95%: 0.51 a 0.64; $p < 0.0001$). Los hallazgos fueron similares en los distintos compartimentos lipídicos y la heterogeneidad global fue moderada.

Los biomarcadores del ácido araquidónico no se asociaron con mayor incidencia global de DBT2 (RR = 0.96, IC 95%: 0.88 a 1.05; $p = 0.38$). No hubo diferencias en los distintos compartimentos lipídicos, excepto en el plasma total, donde se identificó una relación inversa entre el ácido araquidónico y la incidencia de DbT2 (RR = 0.73, IC 95%: 0.62 a 0.86; $p = 0.0003$). El análisis categórico por quintiles mostró que los participantes en los quintiles superiores para el ácido linoleico tenían un riesgo significativamente menor que los participantes en los quintiles inferiores. Las asociaciones entre los biomarcadores del ácido linoleico y del ácido araquidónico y la DBT2 de

comienzo reciente no varió significativamente con las diferentes fuentes de heterogeneidad. Se obtuvieron resultados similares después de excluir los diagnósticos de DBT2 ocurridos en los primeros 2 años de seguimiento y después de realizar censura estadística a los 6 años de seguimiento. En las 12 cohortes con datos genéticos disponibles, las variantes genéticas de los genes de la FADS no mostraron interacción significativa con las asociaciones entre los PUFA omega-6 y la incidencia de DBT2.

Discusión y conclusiones

En este análisis de 20 estudios prospectivos en 10 países, los biomarcadores del ácido linoleico se asociaron inversamente con la DBT2 de diagnóstico reciente, mientras que los biomarcadores del ácido araquidónico no se relacionaron con la DBT2. Las asociaciones se mantuvieron después de corregir los resultados por factores de confusión y después de considerar la heterogeneidad de los trabajos.

En un metanálisis previo de 102 estudios nutricionales controlados y aleatorizados, los PUFA en la alimentación (predominantemente el ácido linoleico) mejoraron la glucemia, la resistencia a la insulina y la capacidad de secreción de la insulina, frente a los hidratos de carbono, a las grasas saturadas y a algunas grasas monoinsaturadas. En otros estudios controlados y aleatorizados, los aceites vegetales ricos en ácido linoleico redujeron los marcadores de inflamación, el depósito visceral de grasas y la esteatosis hepática. El estudio actual proporciona información de que el ácido linoleico puede ofrecer beneficios a largo plazo para prevenir la DBT2, lo que apoya la recomendación clínica de aumentar la ingesta diaria de aceites vegetales ricos en ácido linoleico.

Algunos expertos sostienen que los PUFA omega-6 pueden ser perjudiciales para la salud. Esta hipótesis se basa en la conversión del ácido linoleico en ácido araquidónico, que se considera una sustancia proinflamatoria potencialmente desfavorable para el metabolismo de la glucosa, la regulación del peso corporal y la conducta alimentaria. Sin embargo, muchas investigaciones indican que las concentraciones de ácido araquidónico circulante no se relacionan con la ingesta, lo que señala mecanismos de regulación endógena de este metabolito. Las revisiones sistemáticas de estudios no han identificado efectos proinflamatorios del consumo de ácido linoleico.

La asociación inversa entre el ácido linoleico y la DBT2 no parece depender de los compartimentos biológicos donde se detecta. La asociación es lineal en los ésteres de colesterol y en el plasma total, y no lineal en los fosfolípidos, donde el beneficio alcanza una meseta a concentraciones fosfolípicas muy altas. Se requieren más estudios para evaluar el alcance de este hallazgo, así como para determinar la relación dosis/respuesta de la ingesta de ácido linoleico.

La inclusión de cohortes prospectivas minimiza la probabilidad de sesgo de inclusión, mientras que el uso de biomarcadores disminuye el sesgo de recuerdo. El protocolo de análisis predefinido permite la armonización

de datos heterogéneos. Los resultados, además, fueron coincidentes en los análisis de sensibilidad, lo que aumenta la confianza en los hallazgos y en la capacidad de generalización de los resultados.

Entre las limitaciones de esta investigación, los autores mencionan la escasez de datos sobre el tejido adiposo, un compartimento biológico potencialmente importante para las conclusiones. La población de estudio fue predominantemente europea, lo que limita la generalización de los resultados a otros grupos de personas. Este trabajo no evaluó la relación entre la DBT2 y otros biomarcadores de los ácidos grasos, particularmente de los ácidos grasos saturados, como el ácido palmítico.

En conclusión, este estudio colaborativo internacional, que incluyó 20 cohortes prospectivas, mostró que las concentraciones de ácido linoleico se asociaron inversamente con el riesgo de aparición de DBT2, mientras que las concentraciones de ácido araquidónico no se relacionaron con mayor riesgo de la enfermedad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156637

2 - Evaluación y Tratamiento de las Úlceras de Miembros Inferiores

Singer A, Tassiopoulos A, Kirsner R

University of Miami Miller School of Medicine, Miami, EE.UU.

[*Evaluation and Management of Lower-Extremity Ulcers*]

New England Journal of Medicine 377(16):1559-1567, Oct 2017

Las úlceras de miembros inferiores requieren el control de los factores de riesgo o los trastornos subyacentes, la identificación de la etiología precisa y el tratamiento general y específico de cada cuadro.

Las úlceras de miembros inferiores (UMI) se dividen en las que están presentes en las piernas y las que afectan los pies, con diferencias importantes en cuanto a la causa, la fisiopatogenia y el tratamiento. Se estima que hasta 50% de las úlceras de las piernas y 30% de las de los pies no están completamente curadas tras 6 meses de tratamiento, y la causa de las primeras es la enfermedad venosa o la insuficiencia arterial en 70% y 20% de los casos, respectivamente. Por otro lado, en 85% de las úlceras de los pies se identifica neuropatía periférica (muchas veces complicada con enfermedad arterial) como etiología del cuadro. Algunos factores de riesgo para la aparición de úlceras venosas de las piernas son la edad avanzada, el sexo femenino, los antecedentes familiares, la etnia caucásica, el antecedente de trombosis venosa profunda o flebitis, las lesiones previas en las piernas, el edema crónico, el sedentarismo y la bipedestación prolongada. Por otro lado, el riesgo de úlceras arteriales es mayor en personas con diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperlipidemia, obesidad y tabaquismo, y el de úlceras

de los pies es mayor en sujetos con menor sensibilidad en los pies, limitaciones en la movilidad articular, alteraciones anatómicas, diabetes, enfermedad vascular y exposición a alta presión en forma repetida. La prevalencia de este problema es de entre 1% y 2%, y genera gastos considerables para la salud pública, por los costos de tratamiento (incluyendo internaciones) y el ausentismo laboral asociados. El objetivo del presente estudio fue revisar el tratamiento de las UMI sobre la base de las pruebas disponibles.

Fisiopatología y diagnóstico de los distintos tipos de úlceras

Las úlceras venosas son secundarias a daño o dilatación de las valvas presentes en esos vasos, que generan flujo retrógrado de sangre e hipertensión venosa, y esta provoca edema y extravasación de eritrocitos, con posterior acúmulo de hemosiderina. La disrupción mecánica de las células endoteliales se asocia con activación de leucocitos, inflamación y estrés oxidativo y expresión de múltiples citoquinas y quemoquinas. En este proceso hay sobreexpresión de metaloproteinasas que generan destrucción de los tejidos de la piel y formación de úlceras, y la presencia de fibrina alrededor de los capilares altera la difusión de oxígeno (lo que provoca hipoxia tisular). En las úlceras arteriales hay menor perfusión de los tejidos por restricción del flujo sanguíneo y engrosamiento del vaso, lo que induce isquemia y necrosis tisular. Las úlceras asociadas con la diabetes son secundarias a varios fenómenos, principalmente insuficiencia arterial y neuropatía (que predispone a las lesiones y la formación de úlceras); es importante que los individuos con esta enfermedad cuiden y revisen regularmente sus pies. La neuropatía autonómica se asocia con alteraciones en la forma del pie que generan mayor presión en ciertas regiones, y además hay sequedad cutánea y trastornos en la curación de las heridas que implican mayor riesgo de formación, infección y perpetuación de las heridas. Las úlceras por presión se deben a la compresión cutánea sobre proyecciones óseas como los talones, generalmente en sujetos postrados en cama, por fenómenos de isquemia y necrosis.

En general la ubicación y apariencia de las úlceras, junto con el análisis de la historia clínica del individuo, permiten identificar su causa; es importante además incluir en el examen físico la valoración de la piel circundante y el estado neurovascular del área. Las úlceras venosas son más frecuentes en la región medial del miembro inferior, entre la pierna y el maléolo medial, y suelen cursar con edema, pigmentación, dermatitis venosa, atrofia y lipodermatoesclerosis. Los pacientes suelen informar picazón o dolor quemante además de hinchazón durante el día, que mejora cuando elevan el miembro afectado. Estas lesiones son en general superficiales e irregulares, y el uso de ecografía permite identificar el reflujo venoso. En pacientes con úlceras arteriales puede haber antecedentes de claudicación intermitente o dolor en reposo, que empeora al elevar la pierna. Las zonas más afectadas son la cara anterior del miembro distal (los

pies), y la lesión suele estar seca y presentar bordes bien delimitados, con una base pálida y necrótica sin tejido de granulación. Estas lesiones en general son profundas, y se relacionan con falta de pulsos pedios y frialdad y palidez (especialmente cuando se lo eleva) en el miembro, si bien en ocasiones el pie puede parecer bien perfundido por la presencia de comunicaciones arteriovenosas. La medición del índice tobillo brazo puede ayudar a identificar los trastornos de la perfusión del miembro inferior, si bien puede haberse informado falsos negativos (en pacientes con diabetes o ancianos con calcificación vascular, por ejemplo), y otro método potencialmente útil es la medición transcutánea de la presión de oxígeno. Las úlceras relacionadas con la neuropatía diabética suelen observarse en zonas de traumatismo o expuestas a presión prolongada (como la punta del dedo, la región medial del primer metatarso o la superficie plantar del pie), y es importante valorar el control de la glucemia y el nivel de sensibilidad cutánea y percepción de la vibración del pie. En todos los casos, especialmente en las úlceras del pie diabético, es muy importante descartar la presencia concomitante de infecciones; se estima que uno de cada cinco individuos con infección requerirá eventualmente amputación. El diagnóstico de esta complicación es clínico, y los hallazgos microbiológicos (obtenidos de cultivos del fondo de la lesión o del exudado) permiten dirigir la terapia con antibióticos. Los hallazgos clínicos incluyen mayor temperatura local, eritema, dolor o sensibilidad, hinchazón y descargas purulentas; en caso de infección sistémica se observa además fiebre, leucocitosis, mayor eritema y linfangitis. Las infecciones agudas son frecuentemente provocadas por grampositivos como el estafilococo, pero cuando la infección es crónica (muchas veces tratada con antibióticos previamente) es polimicrobiana. Algunas complicaciones de estas infecciones son las lesiones necrotizantes graves y la osteomielitis subyacente.

Tratamiento y conclusiones

El tratamiento general de las UMI incluye la debridación de la lesión, el control de las infecciones, la aplicación de compresas, la evitación de la presión localizada (mediante el reposicionamiento de los pacientes) y el tratamiento de los trastornos subyacentes, incluyendo cambios en el estilo de vida. La debridación quirúrgica implica la remoción de tejido necrótico y queratinocitos lesionados, con reducción del número de bacterias presentes en la lesión, y se debe cortar hasta que quede solo tejido vital sangrante. No se suele administrar antibióticos sistémicos para la profilaxis de las infecciones, pero la aplicación local de productos con yodo podría ser beneficiosa, especialmente cuando hay úlceras contaminadas que no impresionan ser claramente infecciosas, o como adyuvante de los antibióticos sistémicos en casos de infección. Si hay infecciones con alta carga bacteriana se debe administrar antibióticos locales o sistémicos (dicloxacilina, cefalexina o clindamicina, o incluso fármacos de amplio espectro en casos de diabetes). En casos de infección sistémica, enfermedades

concomitantes o inmunosupresión se recomienda usar antibióticos intravenosos. Las compresas usadas para tratar las úlceras tienen como objetivo mantener un nivel adecuado de humedad (sin favorecer la maceración) y proteger las úlceras del daño; existen diversos productos disponibles, con hidrocoloides, alginatos o espuma, que se seleccionan sobre la base de las características de la úlcera (para humedecer las secas o secar las excesivamente húmedas), y se pueden combinar con antisépticos locales. Existen terapias específicas para ciertos tipos de úlceras, como la compresión (predominantemente en regiones distales), la ablación venosa o el uso de aspirina en caso de úlceras venosas, o la revascularización de lesiones arteriales. En pacientes que no responden a las terapias habituales se recomienda la derivación a especialistas en el cuidado de las heridas, que evaluarán el uso de otros fármacos (pentoxifilina, simvastatina o sulodexida), los injertos de matrices sintéticas o animales u otras medidas (plasma rico en plaquetas, factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos o terapia hiperbárica o de presión negativa). Si la lesión implica riesgo de vida, se debe internar a los pacientes y consultar a cirujanos vasculares inmediatamente. Como conclusión, las UMI requieren el control de los factores de riesgo o los trastornos subyacentes, la identificación de la etiología precisa y el tratamiento general y específico de cada cuadro.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/fresic.php/156639

3 - Úlceras del Pie Diabético y su Recidiva

Armstrong D, Boulton A, Bus S

University of Arizona College of Medicine, Phoenix, EE.UU.

[*Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence*]

New England Journal of Medicine 376(24):2367-2375,
 Jun 2017

Las complicaciones de la diabetes sobre los miembros inferiores, como las úlceras del pie, impactan considerablemente la salud de los pacientes, y el riesgo de recidiva de estas lesiones es alto. Es necesario enfocar los esfuerzos en la prevención de este problema, especialmente en individuos con antecedentes de úlceras.

Las úlceras de los pies representan la complicación de los miembros inferiores más frecuente de la diabetes y genera altos costos para el sistema de salud. La prevalencia de este problema es de sujetos con diabetes es del 1.7%, y la incidencia anual, del 2.2% (para otros autores podría ser incluso de hasta el 6.3%). Se estima, entonces, que entre 9.1 y 26.1 millones de personas con diabetes presentan úlceras del pie, y entre el 3.1% y el 11.8% de los que tienen esta enfermedad informan haber presentado úlceras (la incidencia de este trastorno en algún momento de la vida es de entre el 19% y el 34%). El riesgo de mortalidad a los 5 años en individuos con úlceras del pie diabético es 2.5 veces mayor en

comparación con diabéticos sin esta complicación, y se debe considerar que más de la mitad de las úlceras asociadas con la diabetes se infectan. Se estima que el 20% de las infecciones moderadas o graves del pie diabético requerirán amputación, y el riesgo de que se deba tomar esta medida o de que haya infección importante es mayor en presencia de enfermedad arterial periférica. La mortalidad tras la amputación es > 70% a los 5 años, y del 74% a los 2 años si, además, hay insuficiencia renal. En Estados Unidos se identificó la úlcera del pie diabético y sus infecciones como un factor de riesgo importante para las consultas en servicios de emergencia y las internaciones hospitalarias, a niveles mayores que la insuficiencia cardíaca congestiva, la insuficiencia renal, la depresión y varios tipos de cáncer. El costo del cuidado de los miembros inferiores representa hasta un tercio de los gastos directos del tratamiento de la diabetes. La causa de las úlceras del pie diabético suele ser el estrés repetido sobre áreas sensibles, en combinación con la neuropatía periférica y con mayor riesgo en caso de enfermedad arterial periférica.

Curación de las úlceras y recidiva

El tratamiento adecuado de las úlceras del pie diabético incluye el desbridamiento quirúrgico, el alivio del estrés al que se somete el pie, el cuidado de las infecciones y, en caso de ser necesario, la reconstrucción vascular. En muchos casos estas medidas permiten evitar la amputación y se asocian con curación del cuadro; se estima que el 77% de las úlceras se resuelven dentro del año. Algunos factores relacionados con menores tasas de curación son las comorbilidades importantes (insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial periférica o nefropatía terminal) y las dificultades para la marcha independiente. Las recidivas de la úlcera son frecuentes, con tasas de hasta el 40% al año de la curación de la lesión previa (60% a los 3 años y 65% a los 5 años), posiblemente por la combinación de factores biológicos y conductuales. Algunos factores que favorecen la aparición de recidivas son la presencia de neuropatía periférica, las anomalías en la forma o posición del pie, el mayor estrés plantar y la enfermedad vascular periférica. Las intervenciones quirúrgicas son capaces de resolver parte de la deformación que pueda haber en un pie o el flujo de sangre que recibe, pero no suele ser posible resolver la neuropatía subyacente. La falta de síntomas de alarma, como el dolor en presencia de presión importante o lesiones físicas sobre el pie, implica que los pacientes no toman medidas de prevención como el uso de calzado adecuado (medida fundamental luego de la resolución de las úlceras).

Reducción de riesgo y conclusiones

La prevención de la recidiva de las úlceras es parte muy importante de las estrategias de cuidado del pie diabético. El principal factor que predice el riesgo de aparición de úlceras es el antecedente de lesiones previas; se debe considerar que puede haber recidivas en presencia de signos tempranos de daño cutáneo

como los callos, las flictenas o las hemorragias en la región. Si se identifican estas lesiones previas a la úlcera en forma temprana es posible realizar tratamientos dirigidos a evitar su progresión. Se debe asegurar el uso de calzado adecuado, que evite la aplicación de presión sobre las regiones en riesgo, y desaconsejar la marcha sin calzado (en caso de que haya lesiones en la zona plantar). Se considera que la educación del paciente es un factor fundamental en el cuidado de los pies, con medidas de capacitación continuas y técnicas educativas específicas; incluso en algunos países existen guías nacionales para la certificación de centros especializados en el cuidado del pie diabético. No existe información suficiente sobre la eficacia de las medidas de cuidado personal, como la monitorización de la temperatura de la piel del pie en el hogar o la modificación de los cuidados de la piel sobre la base de la temperatura identificada. Existen pruebas de que el uso de calzados adecuados que alivien la presión plantar permite evitar la recidiva de úlceras de la superficie plantar y el metatarso. La cirugía del pie podría reducir el riesgo de recidiva en algunos pacientes (con mayor efecto en comparación con su aplicación en el tratamiento de las úlceras activas).

El papel de la adhesión terapéutica en los resultados clínicos del cuidado del pie diabético es muy importante, fenómeno detectado cuando se evaluó la eficacia del uso de dispositivos para aliviar la presión sobre el pie (los que no se pueden remover parecen ser superiores a aquellos que pueden ser quitados del calzado, en cuanto a la velocidad para la curación de las úlceras). En varios ensayos clínicos aleatorizados se analizó el efecto de la adhesión a recomendaciones específicas diseñadas para evitar la recidiva de úlceras plantares o no plantares, y se observó que en pacientes que seguían estas sugerencias (calzado adecuado, monitorización de la temperatura del pie o cuidados profesionales del pie) los resultados eran significativamente mejores en comparación con sujetos sin adhesión. La magnitud del efecto de esta intervención fue de entre 58% y 98%. Es importante, entonces, identificar tempranamente a aquellos pacientes en quienes no hay adecuada adhesión terapéutica para evaluar las causas de este fenómeno y mejorar el seguimiento de las recomendaciones. La mitad de las úlceras del pie aparecen en la cara plantar, y estas son más difíciles de evitar que las no plantares debido a la biomecánica relacionada con el apoyo del peso del cuerpo en el contexto de la neuropatía secundaria a la diabetes. Las lesiones del dorso del pie o la punta de los ortejos también se relacionan con el estrés repetido; en todos estos casos el uso de calzado con calce correcto o ciertas intervenciones quirúrgicas pueden evitar la recidiva. La concentración de hemoglobina glucosilada también es un factor predictivo de la presencia de úlceras.

La prevención de las recidivas de la úlcera del pie diabético requiere el control adecuado de la glucemia, el cuidado profesional de los pies cada 1 a 3 meses y el uso de calzado de talla adecuado que alivie la presión sobre la superficie plantar. En caso de que haya signos

de inflamación, que se pueden identificar mediante el uso de termómetros infrarrojos, se sugiere tomar medidas específicas, como reducir la actividad a la que se expone el miembro y optimizar el tratamiento de la diabetes. Las intervenciones vasculares quirúrgicas pueden tratar la enfermedad vascular periférica, y la cirugía también es capaz de proteger la biomecánica del pie. Existen sensores que permiten la detección de estrés repetido o de alta presión dentro del calzado y, de esta forma, modificar el tratamiento para reducir el riesgo de recidiva.

Los autores concluyen que las complicaciones de la diabetes sobre los miembros inferiores, como las úlceras del pie, impactan considerablemente sobre la salud de los pacientes, y el riesgo de recidiva de estas lesiones es alto. Es necesario enfocar los esfuerzos en la prevención de este problema, especialmente en individuos con antecedentes de úlceras.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156641

4 - Efectos Adversos Gastrointestinales de los Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa 4 en la Diabetes Tipo 2: Revisión Sistemática y Metaanálisis en Red

Wu S, Chai S, Zhan S y colaboradores

Capital Medical University; Peking University International Hospital, Beijing, China

[Gastrointestinal Adverse Events of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis]

Clinical Therapeutics 39(9):1780-1789, Sep 2017

Según los resultados de la presente revisión sistemática y metaanálisis, en comparación con los agonistas de los receptores del péptido 1 similar al glucagón, la metformina y los inhibidores de la alfa-glucosidasa, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 se asocian con menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales.

Según los resultados del *China National Diabetes and Metabolic Disorders Study*, la prevalencia total de diabetes y prediabetes entre 2007 y 2008 fue del 9.7% y 15.5%, respectivamente. La metformina (Met), las sulfonilureas (SU), los inhibidores de la alfa-glucosidasa (*alpha-glucosidase inhibitors* [AGI]), las tiazolidindionas (TZD) y los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (*glucagon-like peptide 1 receptor agonists* [GLP-1 RA]) son las clases de fármacos que se utilizan para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Las terapias a base de incretinas también son ampliamente usadas en estos enfermos, por su eficacia hipoglucemiante moderada y el bajo riesgo de hipoglucemia y aumento de peso.

Las incretinas, péptidos intestinales que estimulan la secreción de insulina asociada con la ingesta, son rápidamente degradadas por la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Los inhibidores de la DPP-4, como la sitagliptina, la linagliptina, la vildagliptina, la

alogliptina, la saxagliptina y la teneligliptina, reducen la degradación endógena del GLP-1 y, por ende, mejoran el control de la glucemia. Estos fármacos se utilizan para el tratamiento de la diabetes desde 2006 y, en la actualidad, son recomendados como terapia de segunda línea, en combinación con Met, en los enfermos que no logran el control metabólico adecuado, en respuesta al tratamiento farmacológico y las medidas de estilo de vida. Los inhibidores de la DPP-4 se asocian con un buen perfil de tolerabilidad.

Aún no se sabe si las diferencias farmacológicas entre estos agentes se vinculan con perfiles particulares de seguridad, en términos de los efectos adversos gastrointestinales (GI). Las revisiones sistemáticas realizadas con anterioridad incluyeron trabajos de corta duración (menos de 30 semanas), de modo que la seguridad a largo plazo aún no se conoce. El objetivo de la presente revisión sistemática y metaanálisis en red fue comparar la tolerabilidad GI de los inhibidores de la DPP-4, respecto del placebo y otros agentes hipoglucemiantes.

Materiales y métodos

Los artículos se identificaron a partir de una búsqueda en Medline, Embase y *Cochrane Library*, hasta abril de 2016. Sólo se consideraron estudios clínicos aleatorizados (ECA) que aportaron información sobre los efectos adversos GI de los inhibidores de la DPP-4, respecto de otros agentes hipoglucemiantes y placebo. Los ECA debían tener una duración de 4 semanas como mínimo. El criterio principal de valoración fue el parámetro que integró los efectos adversos GI, incluidas la diarrea y la pancreatitis.

Se tuvieron en cuenta los autores, el año de publicación del estudio, la calidad metodológica, el tamaño de la muestra, la duración del seguimiento, las terapias hipoglucemiantes, los efectos adversos GI y las características basales de los enfermos (edad, sexo, niveles basales de hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}] y duración de la diabetes). Los fármacos antidiabéticos convencionales incluyeron las TZD, los AGI, la insulina, las SU, la Met, los inhibidores del transportador de sodio y glucosa (*sodium-glucose cotransporter 2* [SGLT2]) y los GLP-1 RA. El riesgo de sesgo se valoró con el método Cochrane. Para todos los efectos adversos GI relevantes se calcularon los *odds ratios* (OR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Las estimaciones globales se calcularon con el método de efectos aleatorios de DerSimonian-Laird. La heterogeneidad entre los estudios se estableció con el estadístico *I*². Mediante metaanálisis en red y modelos de efectos aleatorios se determinó el efecto relativo de cada inhibidor de la DPP-4 sobre los efectos adversos GI. Las probabilidades de riesgo de analizaron jerárquicamente con la superficie bajo la curva del *ranking* acumulado (*surface under the cumulative ranking* [SUCRA]). El sesgo de publicación se conoció con gráficos en embudo.

Resultados

En conjunto, 165 ECA con 122 072 pacientes reunieron los criterios de inclusión y se incluyeron en

el metanálisis en red. Los trabajos fueron publicados entre 2007 y 2015. La edad promedio de los enfermos fue de 57.6 años (43.1 a 74.9 años) y la diabetes tenía una duración promedio de 6.6 años (1 a 17.5 años). Los estudios tuvieron una duración de 24 semanas (4 a 206 semanas). Los niveles promedio de HbA_{1c} , antes del tratamiento, fueron del 8.1% (6.6% a 9.9%). Entre los 165 artículos que analizaron la seguridad de los inhibidores de la DPP-4, la sitagliptina, la vildagliptina, la saxagliptina, la linagliptina, la alogliptina y la teneligliptina fueron estudiadas en 70, 37, 24, 22, 22, y 4 trabajos, respectivamente.

Se analizaron 14 tratamientos, incluidos 6 inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina, y teneligliptina), otras 7 clases de drogas antidiabéticas (Met, insulina, SU, TZD, AGI, inhibidores de SGLT-2 y GLP-1 RA) y placebo. Un total de 153 de los 165 ensayos (92.7%) fueron de dos grupos, mientras que los 12 estudios restantes incluyeron múltiples grupos de tratamiento.

En comparación con el placebo, los inhibidores de la DPP-4 no se asociaron con incidencia aumentada de efectos adversos GI: alogliptina (OR = 0.83; IC 95%: 0.59 a 1.15), linagliptina (OR = 1.11; IC 95%: 0.92 a 1.35), saxagliptina (OR = 0.96; IC 95%: 0.80 a 1.15), sitagliptina (OR = 0.95; IC 95%: 0.64 a 1.14), teneligliptina (OR = 1.50; IC 95%: 0.81 a 2.77) y vildagliptina (OR = 0.80; IC 95%: 0.63 a 1.01). La sitagliptina se asoció con menor incidencia de efectos adversos GI, respecto de los AGI (OR = 0.24; IC 95%: 0.15 a 0.37) y los GLP-1 RA (OR = 0.26; IC 95%: 0.18 a 0.39). La incidencia de efectos adversos GI con vildagliptina fue significativamente más alta, respecto de la observada con las TZD (OR = 1.47; IC 95%: 1.10 a 1.98).

El riesgo de efectos adversos GI con los inhibidores de la DPP-4 fue similar al del placebo, mientras que los GLP-1 RA (OR = 3.23; IC 95%: 2.19 a 4.94), las TZD (OR = 0.62; IC 95%: 0.41 a 0.93) y los AGI (OR = 2.33; IC 95%: 1.34 a 4.16) se asociaron con riesgo significativamente más alto de efectos adversos GI, respecto del placebo.

En comparación con los GLP-1 RA, los inhibidores de la DPP-4 se asociaron con incidencia reducida de efectos adversos GI: alogliptina (OR = 0.26; IC 95%: 0.15 a 0.44), linagliptina (OR = 0.43; IC 95%: 0.25 a 0.74), saxagliptina (OR = 0.28; IC 95%: 0.17 a 0.46), sitagliptina (OR = 0.24; IC 95%: 0.17 a 0.35), teneligliptina (OR = 0.59; IC 95%: 0.23 a 1.52) y vildagliptina (OR = 0.27; IC 95%: 0.18 a 0.41). Respecto de los AGI, la frecuencia de efectos adversos GI estuvo reducida con el tratamiento con alogliptina (OR = 0.35; IC 95%: 0.18 a 0.68), sitagliptina (OR = 0.34; IC 95%: 0.19 a 0.59) y vildagliptina (OR = 0.38; IC 95%: 0.21 a 0.67).

Igualmente, la alogliptina (OR = 0.55; IC 95%: 0.30 a 1.00), la sitagliptina (OR = 0.53; IC 95%: 0.33 a 0.84) y la vildagliptina (OR = 0.60; IC 95%: 0.38 a 0.93) se

asociaron con riesgo reducido de efectos adversos GI, en comparación con la Met.

En comparación con la alogliptina (OR = 1.69; IC 95%: 1.02 a 2.86), la sitagliptina (OR = 1.76; IC 95%: 1.17 a 2.68) y la vildagliptina (OR = 1.58; IC 95%: 1.05 a 2.42), la frecuencia de efectos adversos GI luego del tratamiento con linagliptina fue significativamente más alta. La teneligliptina se asoció con mayor riesgo de efectos adversos GI, en comparación con la sitagliptina (OR = 2.44; IC 95%: 1.01 a 5.88).

Según los valores SUCRA, las TZD estuvieron en primer lugar en relación con el menor riesgo de efectos adversos GI entre los 14 tratamientos analizados, con una probabilidad del 96.8%. Los inhibidores de SGLT-2 y la alogliptina tuvieron probabilidades del 79.3% y 70.8%, ocupando los lugares 2 y 3 para la disminución de los efectos adversos GI, respectivamente.

La estimación directa del efecto global no difirió de las estimaciones indirectas; las estimaciones globales del metanálisis en red fueron relativamente fuertes. La heterogeneidad estimada en el metanálisis multivariado fue de 0.1065, es decir baja; la estimación en el metanálisis en red fue relativamente estable. El sesgo de publicación en los resultados entre los estudios a pequeña y gran escala fue relativamente bajo.

Discusión

En los pacientes con diabetes tipo 2, los inhibidores de la DPP-4 mejoran el control de la glucemia y se asocian con un buen perfil de tolerabilidad, especialmente en términos del riesgo de hipoglucemia y el aumento de peso. Estos fármacos pueden utilizarse de manera aislada o en combinación con otros agentes hipoglucemiantes. En el presente metanálisis en red, la incidencia de efectos adversos GI fue más alta en los enfermos tratados con GLP-1 RA, Met o AGI, respecto de los pacientes que recibieron inhibidores de la DPP-4.

Es frecuente que los enfermos con diabetes de larga evolución o con mal control de la glucemia presenten anomalías de la motilidad gástrica; en estos enfermos los efectos adversos GI asociados con la medicación hipolipemiente podrían asociarse con consecuencias muy desfavorables sobre la calidad de vida. Por lo tanto, la selección del fármaco tiene una importancia decisiva.

Según los resultados del presente trabajo, los inhibidores de la DPP-4 se asocian con menor incidencia de efectos adversos GI, en comparación con los GLP-1 RA; en metanálisis previos, estos últimos fármacos se asociaron con mayor frecuencia con diarrea, náuseas y vómitos, respecto de los inhibidores de la DPP-4. Los GLP-1 RA son más eficaces para el control de la glucemia e inducen pérdida importante del peso, mientras que los inhibidores de la DPP-4 reducen la glucemia en menor magnitud, pero no modifican, de manera pronunciada, el peso corporal. Por lo tanto, el agente antidiabético debe seleccionarse de manera individualizada; por ejemplo, los GLP-1 RA serían los fármacos de elección para los pacientes con obesidad y depresión. En comparación con el uso de AGI, la incidencia de efectos adversos GI se redujo en 65%,

66% y 62% luego del tratamiento con alogliptina, sitagliptina y vildagliptina, respectivamente. En otros trabajos, los efectos GI fueron menos frecuentes con la sitagliptina, en comparación con los AGI, y menos comunes con la vildagliptina y la sitagliptina, en comparación con la voglibosa. En el presente metanálisis se confirmó la incidencia más baja de efectos adversos GI con la sitagliptina y la vildagliptina, respecto de la Met.

La consideración exclusiva de trabajos publicados en inglés y el hecho de que ninguno de los estudios evaluados estuviera diseñado para comparar directamente la frecuencia de efectos adversos fueron limitaciones que deben ser tenidas en cuenta.

Conclusión

Los hallazgos del presente trabajo indican que los inhibidores de la DPP-4 representan un tratamiento tolerable, en términos de los efectos adversos GI, para los pacientes con diabetes tipo 2. Los resultados del metanálisis en red muestran que los inhibidores de la DPP-4 se asocian con una incidencia baja de efectos adversos GI, en comparación con los GLP-1 RA, la Met, y los AGI. La frecuencia de efectos adversos GI, en asociación con el uso de inhibidores de la DPP-4, fue similar a la observada con placebo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156647

5 - Consecuencias Sanitarias y Económicas Evitables de las Complicaciones del Nacimiento Asociadas con la Diabetes Pregestacional en los Estados Unidos

Peterson C, Grosse S, Gilboa S y colaboradores

University of Michigan, Ann Arbor, EE.UU.

[Preventable Health and Cost Burden of Adverse Birth Outcomes Associated with Pregestational Diabetes in the United States]

American Journal of Obstetrics and Gynecology 212(1):1-9, Ene 2015

En las pacientes con diabetes pregestacional, los cuidados previos a la concepción permitirían reducir la incidencia de complicaciones del nacimiento (parto prematuro, defectos congénitos y mortalidad perinatal) y los costos directos e indirectos asociados para los sistemas de salud.

Las pacientes con diabetes pregestacional (DBTPG), es decir diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 o diabetes secundaria antes de la gestación, tienen riesgo aumentado de complicaciones del nacimiento. Diversos estudios mostraron que los cuidados previos a la concepción (CPC) reducen la frecuencia de estas complicaciones al mejorar el control de la glucemia, antes de las primeras semanas críticas del embarazo y durante éstas. Los CPC consisten en un amplio espectro de intervenciones destinadas a mejorar la salud de las enfermas antes de la concepción y, de esta forma, mejorar la evolución de la gestación. Sin embargo, se

comprobó una variación significativa en los CPC, en relación con la localización geográfica, la etnia/raza, el estado general de salud, los hábitos de vida –entre ellos, el tabaquismo y el consumo de alcohol– y el tipo de seguro médico.

Según las recomendaciones de la *American Diabetes Association* (ADA), los CPC deben incluir la utilización de anticonceptivos hasta que se logre el control óptimo de la glucemia, las medidas apropiadas en términos de la dieta y la actividad física, la administración de suplementos de ácido fólico, la interrupción del uso de fármacos teratogénicos, el rastreo y el tratamiento de las complicaciones de la diabetes, la búsqueda de anticuerpos contra la rubéola y el asesoramiento vinculado con los riesgos asociados con el mal control de la enfermedad, durante el embarazo. Numerosos trabajos confirmaron la rentabilidad de la implementación de los CPC en las mujeres con DBTPG. El objetivo del presente trabajo fue estimar las consecuencias evitables, en términos de salud y económicas, asociadas con la DBTPG diagnosticada o sin diagnóstico en los Estados Unidos.

Materiales y métodos

Se aplicaron modelos matemáticos con la información proporcionada por distintas fuentes, para la población de mujeres estadounidenses de diferente etnia, en edad reproductiva (15 o 18 a 44 años) y con DBTPG, con la finalidad de estimar la eficacia de los CPC en términos de la reducción de las complicaciones del nacimiento, y los costos asociados con ellas. Los criterios principales de valoración consistieron en la reducción total del número de evoluciones adversas del nacimiento y los costos para una población de mujeres norteamericanas en edad reproductiva, sometidas a CPC o sin esta intervención, en el contexto de la DBTPG diagnosticada o no diagnosticada. Los costos para los niños afectados se analizaron en el transcurso de la vida, desde la perspectiva de la sociedad, con la consideración de los costos directos (médicos y de otros servicios) e indirectos (pérdida de la productividad).

Las estimaciones poblacionales para las mujeres en edad reproductiva se obtuvieron del *US Census*, en tanto que los índices de nacidos vivos, específicos por edad y etnia/raza se recogieron del *National Vital Statistics System*. Se asumió que el índice de nacidos vivos en las mujeres con diabetes es similar al de la población general.

Se aplicó la prevalencia estimada de diabetes diagnosticada del 2.9% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 2.7 a 3.2) en las mujeres en edad reproductiva (18 a 44 años) a partir de la muestra representativa del *Behavioral Risk Factor Surveillance System* (BRFSS), de 2009. Asimismo, se consideró una prevalencia de diabetes no diagnosticada del 0.5%, según los resultados del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), de 1999 a 2010.

Para los modelos matemáticos se consideraron los resultados de una revisión sistemática y metanálisis de 12 estudios de observación con 2502 pacientes, en los cuales se evaluaron las consecuencias de diferentes

CPC en mujeres con DBTPG. En ese estudio, entre las pacientes con DBTPG no sometidas a CPC, la frecuencia de parto pretérmino (antes de la semana 37 de la gestación), defectos congénitos y mortalidad perinatal fue del 41.4%, 7.3% y 4.4%, respectivamente. Asimismo, los hallazgos sugirieron que los CPC se asocian con reducciones estadísticamente significativas en los índices de todas estas complicaciones.

Se utilizaron las estimaciones publicadas para los costos del parto pretérmino y 17 defectos congénitos seleccionados. Se aplicó análisis probabilístico y distribuciones de Pert para la prevalencia de diabetes diagnosticada en mujeres de edad reproductiva, sobre los IC 95% correspondientes a la estimación puntual del 2.9% referida en el BRFS. La misma distribución se aplicó para calcular el IC 95% para la reducción de los riesgos relativos, asociada con la implementación de CPC, en el metanálisis mencionado. Los resultados se expresan como estimaciones promedio con intervalos de predicción (IP) del 90%, es decir el espectro de valores representados en el 90% de las simulaciones del modelo, para todas las variables de valoración. Los costos evitables se estimaron para cada variable adversa del nacimiento, como costos directos (médicos y de otros servicios) e indirectos (pérdida de la productividad).

Resultados

El abordaje aplicado en el presente estudio estimó que el 2.2% de los nacimientos de los Estados Unidos ocurre en mujeres con DBTPG diagnosticada o no diagnosticada. Entre las primeras ($n = 69\ 357$ nacimientos), la implementación universal de los CPC, respecto de la no aplicación, evitaría 8397 (IP 90%: 5252 a 11 449) partos prematuros, 3725 (IP 90%: 3259 a 4126) anomalías congénitas y 1872 (IP 90%: 1239 a 2415) muertes perinatales por año.

Entre las mujeres con diabetes no diagnosticada ($n = 18\ 723$ nacimientos), los CPC evitarían otros 2267 (IP 90%: 1380 a 3072) partos pretérmino, 1106 (IP 90%: 883 a 1102) anomalías congénitas y 505 (IP 90%: 336 a 653) casos de mortalidad perinatal por año.

Los costos estimados evitables en los niños de mujeres con diagnóstico de DBTPG fueron de 502 millones de dólares estadounidenses (IP 90%: 314 a 684 millones) para los partos prematuros, US\$1.5 mil millones para los defectos congénitos (IP 90%: 1.3 a 1.7) y US\$2.3 mil millones (IP 95%: 1.5 a 3.0) para los casos de mortalidad perinatal, para un total de US\$4.3 mil millones de dólares, sin contar los neonatos con más de una variable adversa de evolución. Los costos totales incluyeron US\$767 millones (IP 90%: 611 a 928), o el 18%, atribuible a costos médicos directos u otros costos, y US\$3.6 mil millones (IP 90%: 2.7 a 4.3) o el 82%, en relación con la pérdida de la productividad.

De la misma forma, los costos totales evitables en las mujeres con DBTPG no diagnosticada fueron de US\$1.2 mil millones (IP 90%: 951 millones a 1.4 mil millones), con los mismos porcentajes para los costos directos y aquellos vinculados con la pérdida de la productividad.

Discusión

Los modelos aplicados en el presente estudio, con estimaciones indirectas, sugieren que cada año, la implementación de los CPC permitiría un ahorro para los sistemas de salud de alrededor de US\$5.5 mil millones entre las mujeres con DBTPG. La disponibilidad de bases electrónicas de datos, sin duda, permitirá realizar estimaciones directas.

En un estudio previo con 209 287 nacimientos en mujeres reclutadas en un único sistema de salud de California, entre 1999 y 2005, se estimó que el 1.8% de los nacimientos en 2005 ocurrió en mujeres con diagnóstico de DBTPG, con un incremento importante en comparación con el 0.8% calculado en 1999. En otra investigación, el porcentaje estimado fue del 3.9% para los nacimientos producidos en los Estados Unidos en 2013, con ajuste según la edad, pero no la etnia/raza, en mujeres con DBTPG diagnosticada y no diagnosticada. Dicha estimación surgió de una revisión sistemática global de estudios poblacionales de hiperglucemia detectada, por primera vez, durante la gestación con la aplicación de los nuevos criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud para distinguir correctamente la diabetes preexistente de la diabetes gestacional. El estudio más reciente de Norteamérica sugirió que el 0.7% de los nacimientos de 2008 fueron en mujeres con DBTPG. Sin embargo, la información para los estados que contribuyeron en las estimaciones no es generalizable a la totalidad del país, como consecuencia de las disparidades en la etnia/raza, la edad materna, el estado civil y las características de los niños.

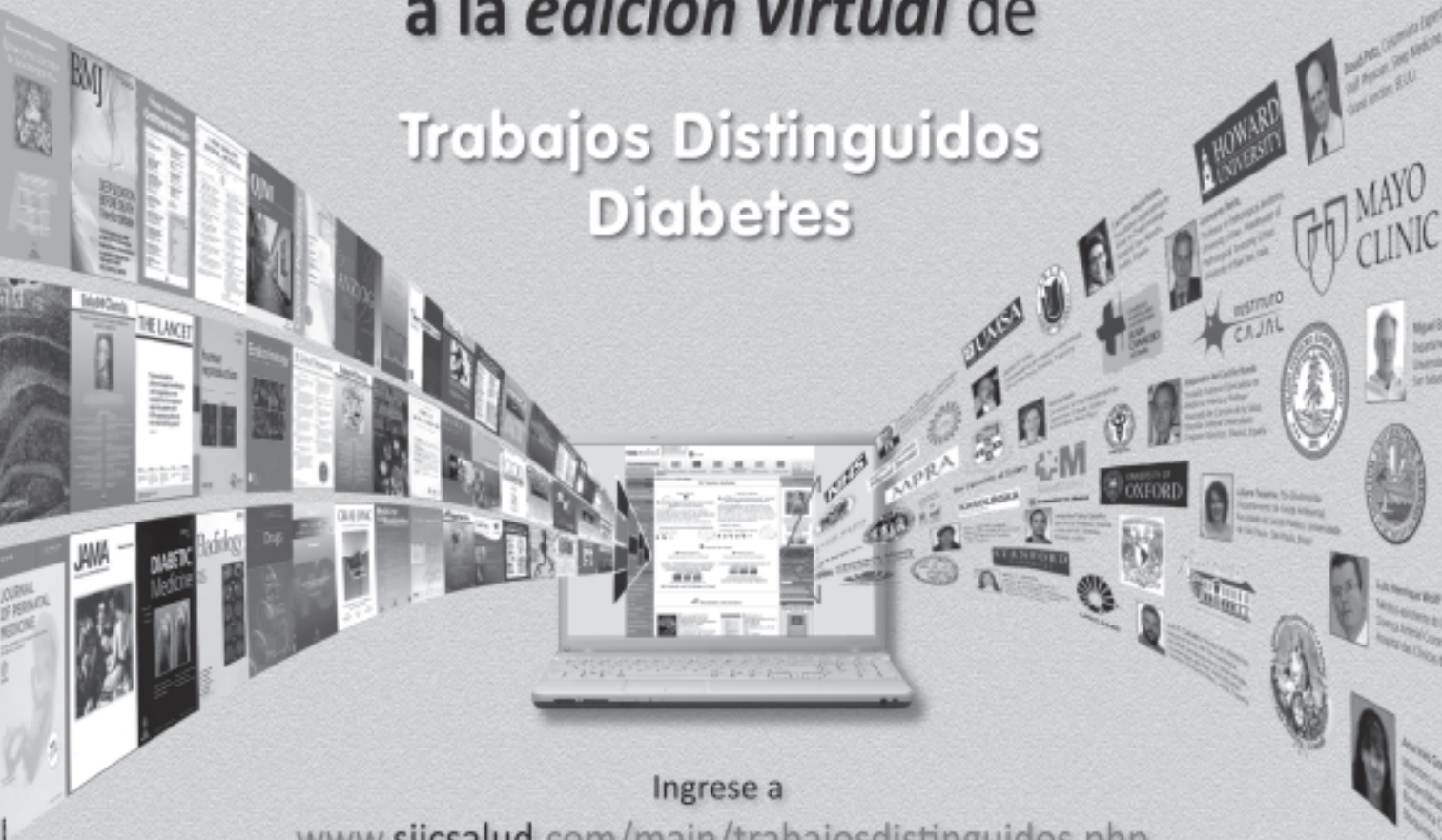
Cabe la posibilidad de que las pacientes con diabetes no diagnosticada tengan hiperglucemia menos grave y, por lo tanto, menor riesgo de evolución gestacional adversa; sin embargo, el diagnóstico de la diabetes antes de la concepción es decisivo, para lo cual debería implementarse el rastreo en todas las mujeres en edad reproductiva, con la finalidad de identificar aquellas pacientes con diabetes no diagnosticada. En el futuro se deberán reconocer los grupos de mayor riesgo.

En el presente trabajo se asumió que las mujeres con diabetes tipo 2 tienen fertilidad semejante a la de la población general, si bien un estudio poblacional de Suecia sugirió que las mujeres con diabetes tipo 1 tienen índices de sólo el 80% del valor esperado en la población general. Asimismo, sólo se calcularon los costos asociados con el nacimiento, pero no los vinculados con la salud materna.

En conclusión, los hallazgos de la presente investigación sugieren que las consecuencias adversas de la diabetes pregestacional, en términos de salud y de los costos para los sistemas de salud, son sustanciales. La implementación de los CPC permitiría reducir estas complicaciones, pero los costos vinculados con la identificación de las poblaciones en riesgo y la implementación de los CPC en las mujeres en edad reproductiva con diabetes deberán ser comparados con los observados en la presente investigación.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
Diabetes



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

6 - Eficacia de la Liraglutida en la Lipodistrofia Familiar Parcial

Banning F, Rottenkolber M, Lechner A y colaboradores

Diabetic Medicine 34(12):1792-1794, Dic 2017

La pérdida de grasa subcutánea en el tronco y los miembros, y la acumulación excesiva de grasa en la cara, el cuello y la región abdominal son las principales características de las lipodistrofias familiares parciales. Los pacientes con estas enfermedades tienen mayor riesgo de sufrir aterosclerosis, diabetes, hiperlipidemias y esteatosis hepática.

En las lipodistrofias familiares parciales, la diabetes mellitus se asocia con una resistencia pronunciada a la insulina y es de difícil tratamiento. La mayoría de los enfermos con lipodistrofias familiares parciales tienen niveles reducidos de leptina, de modo que se han utilizado análogos de la leptina para corregir algunas de las alteraciones metabólicas; no obstante, la glucemia en ayunas, la tolerancia a la glucosa y los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) no se modifican.

En una paciente de 34 años, se estableció por primera vez el diagnóstico de diabetes durante el embarazo en 2007. Después del parto, las alteraciones de la glucemia persistieron, en ausencia de autoanticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico 65 y los antígenos de las células de los islotes pancreáticos; en el modelo de la homeostasis, el índice de sensibilidad a la insulina fue de 4. En 2012, luego de otro embarazo, se comprobó la presencia de lipodistrofia subcutánea y acumulación de grasa alrededor del cuello. El estudio molecular permitió establecer el diagnóstico de lipodistrofia familiar parcial de tipo 2 (variedad de Dunnigan) secundaria a la mutación heterocigota en el gen *LMNA* (R282Q). La paciente presentaba un índice de masa corporal (IMC) de 23 kg/m²; hipertrigliceridemia leve, con niveles séricos de 2.88 mmol/l (valores de referencia: 0.57 a 2.28 mmol/l); concentración baja de leptina, de 3.9 µl (valores de referencia: 2 a 28 µg/l para un IMC de 18 a 25 kg/m²); ecocardiografía normal, y contenido de grasa hepática de 5%, según los resultados de la resonancia magnética. A pesar del tratamiento con metformina, la hiperglucemia persistió.

La paciente fue sometida a una prueba de tolerancia intravenosa a la glucosa con pinzamiento euglucémico, con la finalidad de comprender mejor las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y seleccionar el tratamiento más adecuado. La prueba mostró una resistencia grave a la insulina, como ocurre en las lipodistrofias, pero también se observó un defecto en la liberación de insulina con secreción muy reducida en la primera fase. Este hallazgo motivó el agregado de liraglutida, un agonista de los receptores del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1, por su sigla en inglés) y los niveles séricos de glucosa se normalizaron rápidamente.

La paciente fue tratada con una combinación de liraglutida, en dosis de 1.2 mg por día, y metformina,

en dosis de 1000 mg 2 veces por día, durante 4 años. Los niveles de HbA_{1c} siempre estuvieron por debajo de 42 mmol/mol (6%). El peso corporal se mantuvo estable y no se observaron efectos adversos. La interrupción del tratamiento con liraglutida durante un breve período, en 2015, provocó la reaparición inmediata de la hiperglucemia a pesar de la continuidad de la terapia con metformina.

Los hallazgos referidos en esta enferma sugieren que los agonistas del receptor de GLP-1 podrían ser útiles para reducir la glucemia en los enfermos con lipodistrofias familiares parciales y diabetes mellitus. En la paciente descrita en esta ocasión se observó no solo resistencia a la insulina, sino también un defecto en la secreción de insulina de primera fase, un trastorno que explicaría la excelente respuesta al tratamiento con un agonista del receptor de GLP-1.

Los resultados observados podrían obedecer al aumento de los niveles de dipeptidil peptidasa-4 en los pacientes con lipodistrofia familiar parcial de tipo 2. Cabe destacar que la liraglutida también ha sido eficaz en un estudio retrospectivo en pacientes con lipodistrofia asociada con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. No obstante, en ese caso, los efectos sobre la glucemia fueron limitados y probablemente atribuibles a la pérdida de peso, un mecanismo diferente del que ocurre en la lipodistrofia familiar parcial.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/156645

7 - Efectos de la Tenueligiptina en la Enfermedad Renal Diabética en Estadio Precoz

Shak K

Journal of Clinical and Diagnostic Research 11(6):22-25, Jun 2017

La incidencia y la prevalencia de la diabetes mellitus han aumentado rápidamente en los últimos años en todo el mundo. Se estima que 415 millones de adultos padecen diabetes tipo 2 (DBT2) y podría llegar a 642 millones de enfermos en 2040. La diabetes se asocia con complicaciones clínicas importantes, reducción de la calidad de vida, incapacidad sustancial y muerte prematura.

Además, representa la principal causa de enfermedad renal crónica (ERC) y de enfermedad renal en estadio terminal (ERET). Se estima que alrededor del 40% de los enfermos con diabetes presenta ERC. En un estudio reciente, la prevalencia de ERC en pacientes con DBT2 fue del 58.7% en los de 65 años o más, y del 25.7% en los de menos de esa edad. En un amplio ensayo transversal con 32 208 enfermos con DBT2 de 33 países, la prevalencia de microalbuminuria fue

del 39% y la de macroalbuminuria, del 10%. En una investigación de la India, la frecuencia de nefropatía franca fue del 2.2%, en tanto que el 26.9% de los enfermos presentó microalbuminuria. En un estudio reciente, más del 40% de los enfermos diabéticos de la India presentaron ERC. Un porcentaje considerable de pacientes con ERC progresarán a ERET, de modo que la detección precoz y la prevención son aspectos fundamentales en el abordaje terapéutico.

El control adecuado de la glucemia, la presión arterial y las dislipidemias; las modificaciones nutricionales, y la interrupción del hábito de fumar son medidas que contribuyen a retrasar la progresión de la ERC. La teneligliptina es un nuevo inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), recientemente disponible en la India. La información sugiere que la teneligliptina desempeña un papel único en el tratamiento de la diabetes, ya que puede utilizarse en los enfermos con insuficiencia renal y con daño hepático leve a moderado. Por el momento, se dispone de poca información acerca de la eficacia y la seguridad de la teneligliptina en los pacientes de la India con DBT2 y ERC.

El objetivo del presente estudio fue, precisamente, conocer la eficacia y la seguridad de la teneligliptina en los enfermos con estas características, asistidos en el *Diabetes and Thyroid Care Center* de Mumbai, India, en el ámbito de la práctica clínica diaria.

El estudio, de diseño retrospectivo, se llevó a cabo entre 2015 y 2016. Los datos se obtuvieron a partir de la revisión de las historias clínicas. Se incluyeron pacientes de más de 18 años con DBT2, ERC en estadio precoz e hiperglucemia en el contexto del tratamiento antidiabético convencional. Los pacientes recibieron teneligliptina durante 24 semanas, como mínimo, en combinación o no con otros hipoglucemiantes. Se identificaron los pacientes con ERC (disminución del índice de filtrado glomerular [IFG] durante más de 3 meses), microalbuminuria y retinopatía. La fecha de comienzo del tratamiento con teneligliptina se consideró la fecha índice.

Se tuvieron en cuenta los parámetros de la glucemia (glucemia en ayunas, glucemia posprandial y hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}]) y de la función renal (IFG; creatinina sérica, proteinuria) y el perfil de lípidos; se compararon los valores antes del tratamiento y después de 12 y 24 semanas de terapia. Se consideró la presencia de proteinuria, retinopatía y neuropatía. Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de la *t*; los cambios en el porcentaje de casos con proteinuria se compararon con pruebas de *chi* al cuadrado.

Se identificaron 79 pacientes con diabetes tipo 2; 37 de ellos (21 hombres) tenían ERC en estadio precoz y fueron tratados con 20 mg diarios de teneligliptina. Todos los enfermos fueron alentados a cumplir las medidas generales en cuanto a la dieta, la actividad física y la interrupción del hábito de fumar. Todos estaban tratados con hipoglucemiantes orales e insulina basal; la teneligliptina se agregó al tratamiento de base con el objetivo de mejorar

el control de la glucemia. Los enfermos recibieron también antihipertensivos e hipolipidémicos, según necesidad.

El agregado de teneligliptina se asoció con una reducción significativa de la glucemia en ayunas y la glucemia posprandial a las 12 y 24 semanas. En comparación con los valores basales, la glucemia en ayunas se redujo 18.11 y 30.16 mg/dl ($p = 0.001$ y 0.008 , respectivamente) en las semanas 12 y 24, en ese orden. La glucemia posprandial disminuyó 34.86 y 57.67 mg/dl en los mismos momentos de valoración ($p = 0.001$ en los 2 casos). Se registró un descenso significativo de los niveles de HbA_{1c} , del 0.48% en la semana 12 ($p = 0.001$); la mejoría se mantuvo hasta la semana 24 de terapia, momento en el que se observó una reducción del 1% ($p = 0.001$).

El tratamiento con teneligliptina mejoró los parámetros de la función renal: IFG y niveles séricos de creatinina. Al inicio, todos los enfermos presentaron IFG inferior a 60 ml/min/1.73 m². En el transcurso de las primeras 12 semanas de tratamiento con teneligliptina se comprobó un aumento significativo del IFG (53.35 en comparación con 55.08 ml/min/1.73 m²; $p = 0.001$), con mejorías adicionales en la semana 24 (57.95 ml/min/1.73 m²; $p = 0.001$). El IFG aumentó 8.6%. La concentración plasmática de creatinina se redujo sustancialmente en las semanas 12 y 24, momento en el que se comprobó un descenso del 15%.

Al comienzo, todos los pacientes presentaban proteinuria; el 29.7%, 43.3% y 27% de los enfermos tenían proteinuria de grado 1+ (30 a 100 mg/dl), 2+ (100 a 300 mg/dl) y 3+ (300 a 1000 mg/dl), en ese orden. En la semana 12, la proteinuria disminuyó considerablemente; el 75.7% de los enfermos tuvo proteinuria de grado 1+, y el 24.3%, de grado 2+; ninguno tuvo proteinuria de grado 3+. En la semana 24, casi el 40.5% de los enfermos no presentó proteinuria y la mayoría de los sujetos con proteinuria tuvieron grado 1+. Durante el tratamiento con teneligliptina también se observaron mejoras en el perfil de lípidos.

Ningún enfermo refirió efectos adversos en relación con el tratamiento; no se registró ningún episodio de hipoglucemia ni eventos cardiovasculares. Todos los sujetos presentaban al inicio retinopatía diabética no proliferativa; la enfermedad retiniana no se agravó en ningún caso. Todos los pacientes con neuropatía periférica refirieron mejoras subjetivas en este trastorno y en la calidad de vida.

El tratamiento farmacológico de la diabetes se complica en los enfermos con daño renal como consecuencia de la necesidad de ajustar las dosis de los hipoglucemiantes. Además, los individuos con ERC tienen mayor riesgo de hipoglucemia en relación con la depuración reducida de insulina y la menor gluconeogénesis renal. En este contexto, la *American Diabetes Association* (ADA), la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) y la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) recomiendan un control menos estricto de la glucemia en estos enfermos (< 7% según la KDOQI, < 8% según la ADA y 7% a 8% según la AACE).

La información sugiere que los inhibidores de la DPP-4 ejercen efectos cardioprotectores no atribuibles totalmente a los beneficios sobre la glucemia, Se propuso que las mejoras en la función endotelial y los efectos protectores vasculares reducirían el riesgo de comorbilidades asociadas con la diabetes. También se mencionan efectos favorables en la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo, las dislipidemias, la disfunción del tejido adiposo y la inmunidad, entre otros aspectos. Los inhibidores de la DPP-4 parecen asociarse con efectos antifibróticos y antiinflamatorios; de hecho, reducen los niveles de factor transformante del crecimiento beta, un determinante principal de la fibrosis en la ERC.

La teneligliptina y la linagliptina son los únicos inhibidores de la DPP-4 cuya dosis no necesita reducirse en los pacientes con insuficiencia renal. Aunque los estudios confirmaron los efectos beneficiosos de la teneligliptina sobre el control de la glucemia en los sujetos con ERC, el fármaco ha sido poco evaluado en poblaciones asiáticas. Los resultados del presente estudio son sumamente promisorios en este sentido.

En un estudio de farmacocinética, la concentración máxima de teneligliptina, luego de la administración de una única dosis de 20 mg, no se modificó en relación con la disfunción renal; la dosis no debe ajustarse en los pacientes con ERC leve, moderada o grave. En el presente estudio, el tratamiento mejoró los parámetros de función renal.

La teneligliptina reduce la amplitud media de las excursiones de la glucemia y mejora los niveles de adiponectina; ambos efectos se asocian con mejoras de la función endotelial. En un estudio, la teneligliptina, administrada durante 24 semanas, disminuyó un 50% los niveles urinarios de la *liver-type fatty acid binding protein* (L-FABP). Esta se localiza en los túbulos renales proximales y se une a los productos de la oxidación de los ácidos grasos. En los pacientes con DBT2, la L-FABP se vincularía con el deterioro de la función renal y los eventos cardiovasculares. En Japón ha sido aprobada como un biomarcador de daño tubulointersticial.

Al igual que en estudios previos, la teneligliptina no se asoció con riesgo de hipoglucemia. Tampoco se observó agravamiento de la retinopatía o la neuropatía, de modo que el fármaco sería seguro en los pacientes con múltiples comorbilidades.

El diseño retrospectivo y abierto, el número reducido de enfermos y la variabilidad en la terapia hipoglucemiante fueron algunas de las limitaciones del estudio. Además, los niveles de albúmina glucosilada y de péptido C no se conocieron. Dado que no fue posible confirmar si la mejoría de la función renal era atribuible al tratamiento o a las mejoras de los parámetros de la glucemia, los resultados del estudio deben interpretarse con cautela y no pueden generalizarse. Se requieren ensayos de buen diseño y a gran escala para establecer conclusiones definitivas.

El presente estudio retrospectivo de 24 semanas de duración, realizado en pacientes de la India con DBT2 y ERC en estadio precoz asistidos en el ámbito de la práctica clínica diaria, reveló mejoras significativas en el control de la glucemia luego del agregado de teneligliptina al tratamiento antidiabético de base. El tratamiento se asoció con un perfil favorable de tolerabilidad. La teneligliptina también mejoró el IFG y los niveles séricos de creatinina. Los resultados en conjunto indican que el fármaco cumpliría un papel importante en el abordaje terapéutico de los pacientes con DBT2 y ERC en estadio precoz.

 Información adicional en www.sicssalud.com/dato/resiic.php/156648

8 - Factores que Predicen el Control Precoz de la Glucemia en la Diabetes de Reciente Diagnóstico

Svensson E, Baggesen L, Johnsen S y colaboradores

Diabetic Medicine 33(11):1516-1523, Nov 2016

Diversos trabajos mostraron que el control estricto de la glucemia, precozmente en el curso de la diabetes tipo 2 (DBT2), reduce el riesgo de aparición de complicaciones. En este sentido, la mayoría de las recomendaciones de la última década consideran niveles adecuados de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) < 53 mmol/mol (7%) para casi todos los enfermos con DBT2. Sin embargo, en los últimos años se hizo mucho hincapié en la necesidad de individualizar el objetivo de la terapia, en términos del control de la glucemia. De esta forma se consideran niveles de $HbA_{1c} < 48$ mmol/mol (6.5%) en los pacientes jóvenes con diabetes no complicada de reciente diagnóstico, en tanto que, para los pacientes con diabetes de larga evolución, con complicaciones diabéticas y con riesgo alto de hipoglucemia, se consideran suficientes los valores de $HbA_{1c} < 58$ mmol/mol (7.5%). Es esencial conocer los factores vinculados con el enfermo que predican el logro de los valores deseados de HbA_{1c} .

El objetivo del presente estudio de población realizado en pacientes con diabetes de reciente diagnóstico, registrados en sistemas de salud de Dinamarca, fue analizar las características clínicas y demográficas que predican el control precoz de la glucemia, luego de comenzado el tratamiento con el primer fármaco hipoglucemiante.

El estudio se llevó a cabo entre 2000 y 2012 en el norte de Dinamarca, a partir del *Danish Civil Registration System*. Los autores recuerdan que, en el país, la mayoría de los enfermos con DBT2 es diagnosticada por médicos generales (MG) y que el 80% de ellos es seguido y controlado por MG, mientras que el 20% restante es derivado a clínicas especializadas en la atención de pacientes diabéticos. Desde 1998, todos los fármacos administrados quedan registrados en la *Aarhus University Prescription Database*. Los casos de diagnóstico reciente fueron los

que tuvieron un primer registro de DBT2 en esa base de datos.

Fueron analizados 70 832 pacientes residentes en el norte de Dinamarca que utilizaron agentes hipoglucemiantes por primera vez, entre enero de 2000 y diciembre de 2012. Se excluyeron los sujetos de menos de 30 años que comenzaron la terapia con insulina como primera opción de tratamiento, ya que estos enfermos probablemente tenían diabetes tipo 1. Fue requisito que los pacientes tuvieran, al menos, un registro de valores de HbA_{1c} en el transcurso de los 12 meses previos al inicio del tratamiento, y otra determinación en el período de 3 a 6 meses posteriores a la terapia.

Los valores de HbA_{1c} y de glucemia se conocieron a partir del *Laboratory Information System Research* (LABKA). El criterio principal de valoración fue la presencia de niveles de HbA_{1c} < 53 mmol/mol (7%) en el transcurso de 3 a 6 meses después del inicio del tratamiento. En los enfermos con numerosas determinaciones se consideró el valor más cercano al día 180.

Entre los posibles factores predictivos del control precoz de la glucemia se consideraron las características demográficas, como la edad, el sexo, el estado civil y el municipio de residencia. También se tuvo en cuenta la concentración basal de HbA_{1c}, es decir la última determinación realizada en los 12 meses previos a la primera indicación de hipoglucemiantes. Los pacientes se clasificaron en grupos por año calendario (2000 a 2003, 2004 a 2006, 2007 a 2009 y 2010 a 2012).

A partir del *Danish National Patient Registry* (DNPR) se obtuvo información sobre todas las internaciones, desde 1977, y las consultas externas, desde 1995. El registro también permitió conocer la presencia de las 19 enfermedades principales no psiquiátricas para el cálculo del índice de Charlson (CCI) < 5 años antes del inicio del tratamiento hipoglucemiante. De manera separada se consideraron los trastornos relacionados con el alcoholismo y las complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes. Se tuvo en cuenta el uso de otros fármacos, entre ellos antipsicóticos, hipnóticos, sedantes o antidepresivos menos de 5 años antes del comienzo del tratamiento antidiabético. Para algunos enfermos se dispuso de información sobre el índice de masa corporal (IMC), calculado en el transcurso de ± 2 años de comenzado el tratamiento antidiabético.

Mediante modelos de regresión de Poisson se calcularon los riesgos relativos (RR) crudos y con ajuste, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%), para los distintos factores posiblemente asociados con el control precoz de la glucemia (HbA_{1c} < 53 mmol/mol). Específicamente se consideraron el sexo, la edad (≤ 60 , > 60 - 69 y ≥ 70 años), el estado civil, el municipio de residencia (urbano con hospital universitario local y rural son hospital universitario local), los niveles basales de HbA_{1c} ($\leq 7.5\%$ [≤ 58 mmol/mol], $> 7.5\%$ a $\leq 9\%$ [> 58 a ≤ 75 mmol/mol] y $\geq 9\%$ [≥ 75 mmol/ml]), el profesional a cargo del enfermo (MG o seguimiento en clínicas especializadas), el nivel de comorbilidades

según el CCI (CCI = 0, 1, 2 o ≥ 3), los trastornos relacionados con el consumo de alcohol, la presencia de complicaciones macrovasculares o microvasculares y las comorbilidades psiquiátricas. En la cohorte con información sobre el IMC (n = 4166) también se consideró este factor.

En análisis separados, el control precoz de la glucemia se definió en presencia de niveles de HbA_{1c} < 48 mmol/mol (< 6.5%) en el transcurso de los 3 a 6 meses de comenzado el tratamiento hipoglucemiante, en los pacientes sin complicaciones diabéticas u otras comorbilidades al inicio, de menos de 65 años y sin diagnóstico de trastornos vinculados con el consumo de alcohol o en tratamiento con fármacos psicotrópicos.

Debido a que se prestó especial atención a los posibles efectos de la edad y las comorbilidades, los participantes fueron clasificados en 4 grupos: < 65 años sin comorbilidades (CCI = 0, sin complicaciones microvasculares o macrovasculares basales, sin trastornos asociados con el alcoholismo y sin enfermedades psiquiátricas), < 65 años con comorbilidades; ≥ 65 años sin comorbilidades y ≥ 65 años con comorbilidades. Los cuatro grupos se compararon en términos de sexo, los niveles de HbA_{1c} antes del tratamiento, y el período calendario del inicio de la terapia hipoglucemiante.

Se dispuso de 38 418 enfermos (mediana de 63 años, 56% hombres y 24% con comorbilidades basales) con valoraciones de la HbA_{1c}. La mediana de la concentración basal de HbA_{1c} fue del 9.5% (rango intercuartílico [RIC]: 8.1 a 12.5 mmol/mol; 7.6% [RIC]: 6.7% a 9.5%). El 72% de los enfermos (n = 7545) logró niveles de HbA_{1c} < 7% después de 3 a 6 meses de terapia.

Estos pacientes fueron de más edad (el 61% de los enfermos con control precoz de la glucemia tenía > 60 años, en comparación con el 53% de los pacientes sin control temprano de la glucemia); el 58% y 56%, en el mismo orden, estaban casados. Por lo general, los individuos que lograron el control de la glucemia tuvieron diagnóstico de diabetes en los últimos años de estudio (2010 a 2012, 40%, en comparación con 25%); en cambio, la distribución por sexo y comorbilidades (psiquiátricas y no psiquiátricas) fue similar.

El factor que predijo más fuertemente el control precoz de la glucemia fue la concentración de HbA_{1c} antes del tratamiento (RR sin ajuste = 0.63; IC 95%: 0.62 a 0.64 para la HbA_{1c} basal > 58 a ≤ 75 mmol/mol, y RR ajustado = 0.59; IC 95%: 0.57 a 0.60 para la HbA_{1c} basal > 75 mmol/mol, en comparación con la HbA_{1c} ≤ 58 mmol/mol). Para los restantes factores relacionados con los enfermos, la asociación con el control de la glucemia, en general, fue débil o moderada en los análisis sin ajuste y menos importante aún en los modelos con ajuste.

Los pacientes de menos de 60 años tuvieron algo menos de probabilidades de lograr el control de la glucemia (RR sin ajuste = 0.92; IC 95%: 0.90 a 0.93), en comparación con los grupos de más edad; la vinculación se mantuvo luego de considerar el sexo. Luego del ajuste según otros posibles factores de

predicción, incluida la HbA_{1c} basal, no se observaron diferencias significativas (RR ajustado = 0.98; IC 95%: 0.97 a 1.0), al comparar los sujetos de menos de 60 años y los pacientes de más de 70 años.

Para las mujeres, el RR sin ajuste para el control precoz de la glucemia fue de 1.02 (IC 95%: 1.01 a 1.03), en tanto que el RR ajustado fue de 0.97 (IC 95%: 0.96 a 0.98), en comparación con los hombres. Cuando se compararon los pacientes viudos o solteros con las personas casadas, los análisis sin ajuste mostraron un porcentaje levemente más bajo con control de la glucemia (RR sin ajuste = 0.94; IC 95%: 0.92 a 1.01, y RR = 0.93; IC 95%: 0.92 a 0.95, respectivamente). Los resultados persistieron luego de considerar la edad y el sexo. En los modelos finales con ajuste, incluida la concentración basal de HbA_{1c}, no se observaron diferencias importantes para las personas divorciadas, mientras que el RR ajustado para las personas viudas se mantuvo más bajo (RR = 0.95; IC 95%: 0.93 a 0.97). No se comprobaron diferencias clínicas importantes en el control precoz de la glucemia según el lugar de residencia (municipio urbano o rural; RR ajustado = 1.01; IC 95%: 0.99 a 1.02). Se constató menor probabilidad de control precoz en los enfermos asistidos por especialistas, respecto de aquellos tratados por MG, en los modelos con ajuste por edad y sexo (RR ajustado = 0.94; IC 95%: 0.93 a 0.96); las diferencias desaparecieron en los modelos finales con ajuste. El mayor nivel de comorbilidades psiquiátricas se asoció con probabilidades algo más bajas de control precoz de la glucemia, sin cambios en los modelos con ajuste (RR = 0.94; IC 95%: 0.90 a 0.97 para los pacientes con CCI de 3 o más alto).

Los pacientes con trastornos relacionados con el alcoholismo tuvieron menos posibilidades de alcanzar el control precoz de la glucemia (RR sin ajuste = 0.93; IC 95%: 0.87 a 0.99); sin embargo, la diferencia desapareció en los modelos finales con ajuste (RR = 0.99; IC 95%: 0.92 a 1.06). En los modelos con ajuste según las comorbilidades psiquiátricas y las complicaciones microvasculares o macrovasculares no se encontraron diferencias importantes.

En los pacientes de menos de 65 años sin comorbilidades, el RR de lograr niveles de HbA_{1c} < 48 mmol/mol (6.5%) fue similar al obtenido en los análisis principales, pero las mujeres tuvieron menos probabilidades de alcanzar el control precoz de la glucemia, en comparación con los hombres, en los análisis ajustados (RR ajustado = 0.91; IC 95%: 0.87 a 0.94).

En el subgrupo de pacientes con mediciones del IMC (n = 4166), los resultados fueron similares luego de considerar esta variable. El IMC *per se* no estuvo fuertemente asociado con el control precoz de la glucemia (RR ajustado = 1.04; IC 95%: 1.0 a 1.09 para el IMC de 25 a 29.9 kg/m², RR ajustado = 1.01; IC 95%: 0.97 a 1.06 para el IMC de 30 a 34.9 kg/m², y RR ajustado = 0.98; IC 95%: 0.93 a 1.02 para el IMC > 35 kg/m², en comparación con los pacientes con IMC de 20 a 25 kg/m²). En el análisis univariado, y en comparación con el grupo de personas de menos de

65 años sin comorbilidades (grupo de referencia), el RR de alcanzar el control precoz de la glucemia fue de 1.01 (IC 95%: 0.98 a 1.04) para las personas < 65 años con comorbilidades, de 1.08 (IC 95%: 1.06 a 1.1) para las personas de 65 años o más sin comorbilidades, y de 1.07 (IC 95%: 1.05 a 1.08) para las personas de 65 años o más con comorbilidades. Las diferencias prácticamente desaparecieron después del ajuste según el sexo, los niveles basales de HbA_{1c} y el período en el cual se inició el tratamiento hipoglucemiante; sin embargo, la probabilidad permaneció reducida en los sujetos de edad avanzada y más jóvenes, con comorbilidades.

El presente estudio realizado en pacientes con DBT2 de reciente diagnóstico en el ámbito de la práctica clínica de Dinamarca, el factor que mejor predijo el control precoz de la glucemia fue la concentración de HbA_{1c} antes del inicio del tratamiento. Si bien la presencia de un número elevado de comorbilidades y la viudez redujeron levemente la probabilidad de lograr el control glucémico precoz, la influencia de estos factores solo fue moderada. Los pacientes con distintas combinaciones de edad y comorbilidades tuvieron probabilidades similares de alcanzar el control precoz de la glucemia. En un estudio previo con 1178 pacientes diabéticos tratados con insulina, las características personales de los enfermos no se vincularon con el control metabólico. Asimismo, en una investigación holandesa con 1714 enfermos no se observaron diferencias importantes en la calidad del control de la diabetes entre los enfermos con comorbilidades y aquellos sin otras enfermedades concomitantes.

En el presente estudio, en los modelos con ajuste según la edad y el sexo, la menor edad, los trastornos asociados con el consumo de alcohol y el ser soltero anticiparon una probabilidad más baja de alcanzar las cifras deseadas de glucemia. Sin embargo, las asociaciones prácticamente desaparecieron luego de realizar el ajuste adicional según los niveles de HbA_{1c} previos al tratamiento, las comorbilidades y otros factores adversos.

Cabe destacar que un porcentaje considerable de enfermos con diabetes no alcanzó el control esperado de la glucemia (más de uno de cada cuatro pacientes no lograron niveles de HbA_{1c} < 53 mmol/mol después de 3 a 6 meses de tratamiento); asimismo, es importante tener en cuenta que diversos factores que pueden influir en el control metabólico, como los ingresos económicos, el nivel educativo y el estilo de vida, no fueron considerados en el presente estudio.

En conclusión, los resultados de esta investigación no revelan diferencias o solo muestran diferencias leves en términos de alcanzar el control precoz de la glucemia en relación con las características de los enfermos. Los niveles basales de HbA_{1c} fueron el único factor que determinó, de manera importante, la probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico, es decir niveles de HbA_{1c} < 53 mmol/mol.

9 - Tenueligliptina y Canaglifozina en la Diabetes

Kadowaki T, Inagaki N, Watanabe W y colaboradores

Diabetes, Obesity, & Metabolism, Ago 2017

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) son antidiabéticos que inhiben la degradación del péptido 1 similar al glucagón y, de esta forma, favorecen la secreción de insulina y evitan la secreción de glucagón en forma dependiente de la glucemia (el riesgo de hipoglucemia es, por lo tanto, bajo). Los inhibidores del cotransportador tipo 2 de sodio y glucosa reducen la tasa de reabsorción de glucosa en el sistema urinario y disminuyen así la glucemia en forma independiente de la insulina, por lo que reducen la toxicidad por glucosa y mejoran la resistencia a la insulina, a la vez que se asocian con reducción en el peso corporal. Estos mecanismos de acción implican que potencialmente los dos tipos de fármacos podrían ser combinados con bajo riesgo de hipoglucemia; existen pruebas de que esta estrategia podría ser segura y bien tolerada. En Estados Unidos se aprobó el uso combinado de linagliptina y empaglifozina, mientras que en Europa se comenzó a comercializar una combinación de saxagliptina y dapaglifozina (un inhibidor de la DPP-4 y un inhibidor del cotransportador), siempre a dosis fijas. El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia del uso combinado de tenueligliptina y canaglifozina en pacientes japoneses con diabetes tipo 2 con mal control de la glucemia.

Se incluyeron individuos japoneses con diagnóstico de diabetes tipo 2 en quienes el control de la glucemia fuera inadecuado a pesar de la monoterapia con canaglifozina (durante al menos 8 semanas), la dieta y el ejercicio. Los participantes recibieron en todo momento 100 mg de canaglifozina una vez por día antes del desayuno; tras 4 semanas iniciales de evaluación se los distribuyó aleatoriamente para que recibieran, además, 20 mg de tenueligliptina una vez por día antes del desayuno o bien placebo por 24 semanas. Finalmente, se los observó por 2 semanas sin esta intervención. En ningún momento se modificó la dieta o el plan de ejercicio. Se evaluó la eficacia de la intervención y su seguridad, mediante el análisis de los efectos adversos, los episodios de hipoglucemia y diversas variables de laboratorio, electrocardiograma y signos vitales.

De 213 pacientes incluidos inicialmente en el estudio, 59 abandonaron antes del inicio del tratamiento, por lo que 154 fueron distribuidos aleatoriamente (la mitad en cada grupo). La media de la variación en los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) entre el inicio de la intervención y la semana 24 fue de $0\% \pm 0.08\%$ y $-0.94\% \pm 0.08\%$ en el grupo expuesto solo a canaglifozina y la terapia combinada, respectivamente ($p < 0.001$). En estos últimos individuos los valores de HbA_{1c} se redujeron desde la cuarta semana de tratamiento y hasta la semana 12; esta mejoría se mantuvo hasta el final de la investigación. Por otro lado, no se detectaron cambios significativos en quienes recibieron placebo y canaglifozina. Tras 24 semanas,

las proporciones de individuos con niveles de $HbA_{1c} < 7\%$ fueron del 50% y 8.11% en estos grupos, respectivamente ($p < 0.001$), mientras que las de pacientes con menos del 8% en ese parámetro fueron del 75.76% y 18.42%, en ese orden ($p < 0.001$ en ambos casos).

La reducción en la glucemia en ayunas fue significativamente menor en los sujetos tratados con la terapia combinada (diferencia entre los grupos tras 24 semanas de 15.6 ± 3.9 mg/dl, $p < 0.001$), y la variación en el peso corporal fue de $0.09\% \pm 0.29\%$ (frente a $-1.34\% \pm 0.29\%$ en el otro grupo, $p < 0.001$). Se identificaron efectos adversos en el 49.4% de los pacientes que recibieron placebo y en el 55.8% de los tratados con tenueligliptina, y estos se relacionaron con el tratamiento en el 14.3% y el 6.5% de los casos, respectivamente. Las tasas de efectos adversos graves fueron del 2.6% y el 1.3%, en ese orden, y en ningún caso se los consideró relacionados con la terapia. En el grupo que recibió placebo, la tasa de efectos adversos vinculados con abandono del tratamiento fue del 3.9% (el 1.3% se consideró secundario al tratamiento), mientras que en los tratados con tenueligliptina no hubo ningún caso. No se constataron episodios de hipoglucemia; ciertos efectos adversos gastrointestinales y cutáneos fueron más frecuentes en quienes recibieron terapia combinada (11.7% contra 7.8% para la primera toxicidad y 10.4% contra 5.2% para la segunda).

En el presente estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo se evaluó la eficacia y seguridad del uso de tenueligliptina como adyuvante a la monoterapia con canaglifozina durante 24 semanas, en pacientes japoneses con diabetes tipo 2 sin control adecuado de la glucemia. El uso de tenueligliptina se asoció con mejoría significativa en el control de la glucemia (evaluada mediante parámetros como la HbA_{1c} , la glucemia en ayunas o la glucemia posprandial), en comparación con placebo. Estos resultados son similares a los de otros autores que evaluaron diversas combinaciones de hipoglucemiantes orales que incluían la tenueligliptina, y es posible explicar este hallazgo mediante el análisis de los mecanismos de acción de estos fármacos, que dependen de los niveles de glucosa en sangre y pueden ser complementarios. La combinación de canaglifozina y tenueligliptina se asociaría con una mejoría en la secreción de insulina estimulada por incretinas y menor reducción del peso corporal por la disminución de la excreción de glucosa en la orina. Sin embargo, algunos metanálisis y ensayos clínicos con tenueligliptina informan que los inhibidores DPP-4 aumentan el peso corporal en forma insignificante, probablemente porque aumentan la absorción de glucosa estimulada por la insulina. No se identificaron efectos adversos graves ni episodios de hipoglucemia relacionados con el tratamiento combinado; solo se consideró que la presencia de ciertos trastornos gastrointestinales y cutáneos era más frecuente en este grupo que en quienes recibieron placebo. Los autores concluyen que la adición de tenueligliptina al tratamiento con canaglifozina es eficaz en cuanto a la

mejoría sobre el control de la glucemia y bien tolerada, en pacientes japoneses con diabetes tipo 2 con control inadecuado de la enfermedad.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156638

10 - Hiperglucemia de Estrés y Complicaciones Intrahospitalarias

Galindo-García G, Galván-Plata M, Nellen-Hummel H, Almeida-Gutiérrez E

Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social
53(1):6-12, Ene 2015

La hiperglucemia de estrés es el aumento de los niveles séricos de glucosa en el momento de la internación en los pacientes con diagnóstico previo de diabetes o sin él. La prevalencia de diabetes no diagnosticada con anterioridad en los pacientes internados depende de las poblaciones evaluadas. En un estudio realizado en Europa en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM), la frecuencia fue del 1.9% de acuerdo con la glucemia en ayunas, y del 18% en función de la prueba de tolerancia a la glucosa realizada 3 meses después del alta. En otro trabajo, con 2030 pacientes, alrededor de un tercio de los enfermos con hiperglucemia no tenía diagnóstico previo de diabetes.

La hiperglucemia de estrés obedece al incremento de la gluconeogénesis hepática y la resistencia periférica a la insulina, por inhibición del transportador de glucosa dependiente de la insulina 4 y la liberación de hormonas que inducen hiperglucemia (glucagón y catecolaminas), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleuquina (IL) 1 e IL-6. Asimismo, la hiperglucemia induce un estado proinflamatorio como consecuencia de la sobrecarga celular de glucosa y el estrés oxidativo vinculado con la producción excesiva de especies reactivas del oxígeno. La hiperglucemia, por su parte, compromete las respuestas inmunitarias e induce un estado de hipercoagulabilidad.

Diversos estudios sugirieron que la hiperglucemia de estrés aumenta el riesgo de mortalidad y de complicaciones intrahospitalarias. En un trabajo previo con pacientes de más de 65 años con IAM, se observó una relación lineal entre la hiperglucemia en el momento de la internación y la mortalidad a los 30 días y al año. Además, la hiperglucemia en el momento de la internación representa, *per se*, un factor de pronóstico desfavorable en los pacientes no diabéticos con accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y confiere mayor riesgo de transformación hemorrágica de este. En los enfermos sometidos a procedimientos de revascularización coronaria, la hiperglucemia de estrés aumenta el riesgo de complicaciones posoperatorias, mientras que en los pacientes con exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en los sujetos con neumonía por bacterias gramnegativas aumenta el riesgo de mortalidad.

El objetivo del presente estudio fue analizar la asociación entre la hiperglucemia de estrés y las complicaciones intrahospitalarias en pacientes internados en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, entre septiembre de 2011 y febrero de 2012.

En la investigación, de diseño prospectivo, se incluyeron enfermos de ambos sexos mayores de 18 años. Las decisiones diagnósticas y terapéuticas, como también la necesidad de traslado a la unidad de cuidados intensivos (UCI), quedaron a criterio del profesional.

Se consideraron diferentes categorías de hiperglucemia en el momento de la internación: grupo A (normoglucemia, glucosa < 110 mg/dl); grupo B (hiperglucemia), con un subgrupo B1 (glucosa de 111-160 mg/dl), un subgrupo B2 (glucosa de 160- 210 mg/dl) y un subgrupo B3 (glucosa > 210 mg/dl). Para los análisis estadísticos, el grupo A se consideró el de referencia.

Entre las variables de valoración se tuvieron en cuenta la presencia de neumonía, infecciones de las vías urinarias, trombosis, enfermedad renal aguda, hemorragia digestiva, enfermedad vascular cerebral, sepsis, infección de la herida quirúrgica y dehiscencia de la herida quirúrgica, necesidad de asistencia ventilatoria mecánica, reintervenciones y traslado a la UCI, y la mortalidad. Se consideró el uso de antibióticos, aminos vasoactivas y glucocorticoides, y la nutrición parenteral total.

Se efectuaron análisis estadísticos descriptivos y analíticos. Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de la *U* de Mann-Whitney, de *chi* al cuadrado o de Fisher, según el caso. Para conocer la magnitud de las asociaciones se calculó el riesgo relativo (RR). Se aplicaron modelos de regresión logística binaria.

Se estudiaron 179 pacientes: 89 presentaban normoglucemia (glucosa < 110 mg/dl, grupo A) y 90, hiperglucemia (glucosa > 110 mg/dl; grupo B). La mediana de edad de los pacientes con hiperglucemia de estrés fue significativamente más alta en comparación con la de aquellos con normoglucemia (66 y 54 años, respectivamente; rango intercuartílico [RIC]: 54 a 78 años en el primer caso y 38 a 71 años en el segundo grupo; $p = 0.003$). La diabetes mellitus fue más común en los pacientes del grupo B que en los del grupo A (48.9% y 11.4%, en ese orden; $p < 0.001$). El mismo patrón se observó para la hipertensión arterial sistémica (62% en los sujetos del grupo B y 41.6% en los del grupo A; $p = 0.004$). Se comprobaron niveles séricos de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) > 6.5% en el 36.4% de los enfermos del grupo B, en comparación con el 8.7% de los del grupo A ($p < 0.001$). El antecedente de cardiopatía isquémica fue significativamente más frecuente en los enfermos del grupo B (17.8%) que en los del grupo A (4.5%; $p = 0.004$). Las restantes variables demográficas y clínicas fueron similares en los 2 grupos.

El tratamiento con estatinas fue más común en los enfermos con hiperglucemia de estrés (13.3%) que en

los sujetos con normoglucemia (3.4%; $p = 0.01$); el uso de otros fármacos fue comparable en ambos grupos.

Respecto del grupo de normoglucemia, los pacientes con hiperglucemia de estrés presentaron un puntaje mucho más alto del índice APACHE II (mediana de 8 y 10 puntos, respectivamente; RIC: 4 a 13 y 6 a 15, en el mismo orden; $p = 0.02$). El porcentaje de individuos en estado crítico (APACHE II > 18 puntos) fue más elevado entre los pacientes con hiperglucemia de estrés (22.2%) que en el grupo de normoglucemia (14.6%; $p = 0.17$). La duración de la internación fue similar en los 2 grupos. El 0% de los enfermos con normoglucemia y el 4.4% de los pacientes con hiperglucemia ($p = 0.06$) debieron ser tratados con aminos vasoactivas.

La frecuencia de complicaciones intrahospitalarias, como neumonía, infección urinaria, enfermedad renal aguda y sepsis, y el uso vasopresores fueron más elevados en los enfermos con hiperglucemia, pero las diferencias no fueron significativas.

El porcentaje de individuos diabéticos fue más alto en el subgrupo B3 (subgrupo B1, 26%; subgrupo B2, 67%; subgrupo B3, 90%; $p < 0.001$). Los niveles de $HbA_{1c} > 6.5\%$ fueron más frecuentes en los sujetos de los subgrupos 2 y 3 (subgrupo 1, 20%; subgrupo 2, 62%; subgrupo 3, 61%; $p < 0.001$). Las características demográficas, las comorbilidades, los fármacos utilizados y los restantes valores de laboratorio fueron similares en los 3 subgrupos de pacientes con hiperglucemia.

La proporción de enfermos en estado grave (APACHE II > 18) fue más alta en el subgrupo B3 (subgrupo B1, 19.2%; subgrupo B2, 16.7%; subgrupo B3, 40%; $p = 0.09$); el mismo patrón se observó para la sepsis, pero las diferencias no fueron significativas (13.5%, 22.2% y 20% en los subgrupos B1, B2 y B3, respectivamente; $p = 0.62$).

La mediana de los puntajes APACHE II fue de 10 en los subgrupos B1 y B2, y de 15 en el subgrupo B3 (RIC: 6 a 14 en el subgrupo B1, 7 a 14 en el subgrupo B2 y 10 a 25 en el subgrupo B3; $p = 0.10$). La mediana de la internación fue semejante en los 3 subgrupos, al igual que la presencia de complicaciones intrahospitalarias.

En los modelos de variables múltiples, la mortalidad se vinculó con la presencia de hipertensión arterial sistémica (*odds ratio* [OR]= 11.79; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.29 a 107.2; $p = 0.02$) y al índice APACHE II (OR para cada punto de aumento = 1.39; IC 95%: 1.16 a 1.67; $p < 0.001$) luego del ajuste según la edad, el antecedente de diabetes, la glucemia en el momento de la internación, el antecedente de cardiopatía isquémica y el uso de estatinas.

El presente estudio confirma que la hiperglucemia de estrés es frecuente en los enfermos internados sin antecedente de diabetes; de hecho, solo 49% de los pacientes con hiperglucemia fue diabético y la mayoría de ellos presentaron hiperglucemia como un componente de la respuesta metabólica al trauma (solo el 37% tenían niveles de $HbA_{1c} > 6.5\%$).

Los pacientes con diabetes diagnosticada con anterioridad tuvieron riesgo más alto de presentar enfermedad clínica grave. Cabe destacar que en el subgrupo B1, es decir, en los pacientes con hiperglucemia de 110 a 160 mg/dl, también se encontró un mayor porcentaje de sujetos en estado crítico, en comparación con el grupo de normoglucemia. Este fenómeno sugiere que, incluso, la hiperglucemia leve se asocia con un pronóstico desfavorable. La frecuencia de complicaciones intrahospitalarias y de utilización de aminos vasopresoras aumentó en relación directa con la glucemia.

La imposibilidad de valoración de algunas variables, como el cortisol sérico y los marcadores de la inflamación, y el número reducido de enfermos fueron limitaciones que deben tenerse en cuenta. Por lo tanto, se requieren estudios a gran escala para confirmar la influencia adversa de la hiperglucemia en el desenlace clínico.

La determinación de los niveles séricos de HbA_{1c} forma parte del abordaje diagnóstico de la hiperglucemia. En todos los enfermos con valores $> 6.5\%$ está indicado el tratamiento a largo plazo para evitar la aparición de complicaciones.

Los resultados de la presente investigación señalan que la hiperglucemia de estrés produce mayor morbilidad intrahospitalaria; los factores que predicen de manera independiente la mortalidad son el antecedente de hipertensión arterial sistémica y el incremento del puntaje en la escala APACHE II.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156651



+ Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Diabetes 8 (2017) 24

con expertos

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm.

Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P..... Localidad País Teléfono

desea consultar al Dr..... lo siguiente:

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....
 Firma

.....
 Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

| TD N° | Título | Dirección |
|-------|--|--|
| A | La obesidad y la diabetes gestacional... | ● Dra. M. A. González Stäger. Departamento de Nutrición y Salud Pública, Facultad ciencias de la Salud y de los Alimentos, Universidad del Bío-Bío, Chillán, Chile |
| 1 | Análisis Combinado de los Datos Individuales... | ● Dr. J. H. Y. Wu. Faculty of Medicine, George Institute for Global Health, University of New South Wales, Sídney, Nueva Gales del Sur, Australia |
| 2 | Evaluación y Tratamiento de las Úlceras... | ● Dr. A. J. Singer. Departments of Emergency Medicine and Vascular Surgery, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida. EE.UU. |
| 3 | Úlceras del Pie Diabético y su Recidiva | ● Dr. D. G. Armstrong. Department of Surgery, University of Arizona College of Medicine, Phoenix, EE.UU. |
| 4 | Efectos Adversos Gastrointestinales... | ● Dr. S. Wu. National Clinical Research Center of Digestive Diseases, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, China |
| 5 | Consecuencias Sanitarias y Económicas Evitables... | ● Dr. C. Peterson. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Michigan, Ann Arbor, EE.UU. |
| 6 | Eficacia de la Liraglutida en la Lipodistrofia Familiar... | ● Dr. F. Banning. Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Diabetes Research Group, University of Munich Medical Centre, Munich, Alemania |
| 7 | Efectos de la Tenebligiptina en la Enfermedad Renal... | ● Dr. K. Shak. Diabetes and Thyroid Care Centre, Mumbai, Maharashtra, India |
| 8 | Factores que Predicen el Control Precoz... | ● Dr. E. Svensson. Department of Clinical Epidemiology, Institute of Clinical Medicine, Aarhus University, Aarhus, Dinamarca |
| 9 | Tenebligiptina y Canaglifozina en la Diabetes | ● Dr. T. Kadowaki. Department of Diabetes and Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokio, Japón |
| 10 | Hiper glucemia de Estrés y Complicaciones... | ● Dr. G. Galindo-García. Department of Medicine, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México |

Conforme Ley 25326 de Protección de los Datos Personales no se confeccionará ninguna base de datos personales ni se procesarán datos personales de ninguna manera. La información recogida será utilizada al solo efecto de darle curso a su consulta, luego de lo cual dicha información será eliminada. La colección *Trabajos Distinguidos* (TD) se adecua a la ley 25326 de datos personales.

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Diabetes 8 (2017) 25-26

Por cada artículo extenso de *Trabajos Distinguidos* se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector *Respuestas correctas*, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

| TD N° | Enunciado | Seleccione sus opciones |
|-------|--|---|
| 1 | ¿Cuál de los siguientes compartimentos biológicos no corresponde a un compartimento de distribución del ácido linoleico? | A) Tejido adiposo. B) Médula ósea. C) Fosfolípidos eritrocitarios. D) Ésteres de colesterol. |
| 2 | ¿Cuál es la causa subyacente más frecuente de las úlceras de los pies? | A) La claudicación intermitente. B) Las venas dilatadas. C) Los accidentes laborales. D) La neuropatía periférica. |
| 3 | ¿Cuál es la complicación más frecuente de las úlceras del pie diabético? | A) La infección. B) La carcinogénesis. C) La hemorragia masiva. D) La fractura de los huesos subyacentes. |
| 4 | ¿Cuál es perfil de tolerabilidad gastrointestinal para los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4? | A) Incidencia reducida en comparación con los agonistas de los receptores del péptido 1 similar al glucagón. B) Incidencia reducida respecto de los inhibidores de alfa-glucosidasa. C) Incidencia reducida en comparación con la metformina. D) Todos los enunciados son correctos. |
| 5 | ¿Cuáles son los efectos de los cuidados previos a la concepción (CPC), en las mujeres con diabetes pregestacional? | A) Los CPC contribuyen a reducir la incidencia de partos prematuros. B) Los CPC contribuyen a reducir la incidencia de anomalías congénitas. C) Los CPC contribuyen a reducir la mortalidad perinatal. D) Todos ellos. |

Respuestas correctas

| TD N° | Respuesta | Fundamento | Opción |
|-------|---|---|--------|
| 1 | Médula ósea. | El ácido linoleico se distribuye en diferentes compartimentos biológicos: tejido adiposo, fosfolípidos eritrocitarios, fosfolípidos plasmáticos, ácidos grasos plasmáticos y ésteres de colesterol. | B |
| 2 | La neuropatía periférica. | En 85% de las úlceras de los pies se identifica neuropatía periférica (muchas veces complicada con enfermedad arterial) como etiología del cuadro. | D |
| 3 | La infección. | El riesgo de mortalidad a los 5 años en individuos con úlceras del pie diabético es 2.5 veces mayor, en comparación con diabéticos sin esta complicación, y se debe considerar que más de la mitad de las úlceras asociadas con la diabetes se infectan. | A |
| 4 | Incidencia reducida en comparación con la metformina. | Los resultados de una revisión sistemática y metanálisis indican que, en comparación con los agonistas de los receptores del péptido 1 similar al glucagón, la metformina y los inhibidores de alfa-glucosidasa, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 se asocian con menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales. | C |
| 5 | Todos ellos. | En las mujeres con diabetes pregestacional, los CPC permitirían reducir la frecuencia de complicaciones del nacimiento (parto prematuro, defectos congénitos y mortalidad perinatal) y los costos asociados. | D |