

## Novedades seleccionadas

Estudios recientemente publicados en prestigiosas revistas internacionales, redactados por los médicos que integran la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), brazo periodístico de SIIC.

### 8 - Estudian la Relación entre la Angustia Emocional en Pacientes Diabéticos y la Modalidad de Tratamiento

Delahanty L, Grant R, Meigs J y colaboradores

*Diabetic Medicine* 24(1):48-54, Ene 2007

En los pacientes diabéticos tratados con insulina, el nivel de angustia emocional relacionada con la enfermedad es mayor que el observado en aquellos manejados sólo con dieta o con medicación oral.

La diabetes es una enfermedad cuyo manejo comprende la adhesión estricta del paciente a medidas dietarias y de actividad física y al tratamiento médico implementado, y el control meticuloso de la glucemia. Ante este complejo proceso al cual los pacientes deben enfrentarse, su calidad de vida puede verse afectada. Al respecto, un importante componente de esta última es la angustia emocional relacionada con la diabetes, la cual puede afectar la adhesión del paciente al tratamiento, su control glucémico y el riesgo de presentar complicaciones. Con anterioridad se han llevado a cabo estudios referidos a la prevalencia de esta entidad en pacientes diabéticos, aunque dichas investigaciones se basaron principalmente en casos tratados en centros endocrinológicos especializados y manejados con insulina o medicación oral. Debido a la escasez de datos de pacientes tratados en el ámbito de la atención primaria, especialmente de aquellos manejados sólo con dieta y ejercicio, los autores del presente trabajo investigaron la prevalencia de angustia emocional en una población de sujetos diabéticos tratados en el mencionado nivel. El objetivo fue analizar los factores determinantes de la angustia emocional relacionada con la diabetes en función de la modalidad de tratamiento.

El estudio incluyó 815 pacientes con diabetes tipo 2 tratados en el ámbito de la atención primaria que completaron dos cuestionarios validados, uno de ellos relacionado con las áreas problemáticas de la diabetes y el otro con el cuidado personal (PAID y SDSCA). Además, se analizaron los datos clínicos de cada paciente, incluidos los resultados de laboratorio, valores de tensión arterial, régimen terapéutico y comorbilidades médicas.

Los promedios de edad de los sujetos tratados con dieta (n = 221), medicación oral (n = 382) o insulina (n = 212) fueron de 65, 67 y 66 años, respectivamente. El tercer grupo incluyó una mayor proporción de pacientes de raza diferente de la blanca, con menor nivel de educación, mayor duración de la diabetes y niveles superiores de hemoglobina glicosilada con relación a los dos grupos restantes. A su vez, estos pacientes presentaron una mayor frecuencia de autocontrol de la glucemia. En general, el promedio del puntaje PAID fue de 18.7. El 35% de los pacientes tratados con insulina se ubicaron en el cuartilo con mayor puntaje, mientras que entre los sujetos manejados con medicación oral o sólo con dieta los respectivos porcentajes fueron de 22% y 19%. El aspecto que generó mayor preocupación en los pacientes de todos los grupos se asoció con el futuro y la posibilidad de complicaciones. Entre los usuarios de insulina, la segunda preocupación en frecuencia se relacionó con los efectos de la hipoglucemia, mientras que entre los tratados sólo con dieta el segundo lugar fue ocupado por la falta de objetivos claros y concretos en el tratamiento. Los pacientes tratados con insulina mostraron un nivel de angustia emocional significativamente mayor que el observado en los otros grupos con respecto a 16 de los 20 aspectos evaluados en el cuestionario PAID.

Los resultados del presente trabajo demuestran que entre los pacientes con diabetes tipo 2 manejados en el ámbito de la atención primaria, aquellos que reciben tratamiento con insulina

presentan mayores niveles de angustia emocional que quienes son tratados sólo con dieta o con medicación oral. Esta diferencia se asocia en gran parte con la mayor gravedad de la enfermedad y la mayor carga por parte del paciente con relación al cuidado personal.



+ Información adicional en

[www.siicsalud.com/dato/dat052/07409002.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat052/07409002.htm)

### 9 - Importancia del Tratamiento Intensivo de la Diabetes en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

Leibson C, Bursi F, From A y colaboradores

*American Journal of Medicine* 119(7):591-599, Jul 2006

Entre 1% y 2% de la población general padece insuficiencia cardíaca (IC), que se asocia con un considerable número de muertes e internaciones. Además, las enfermedades comórbidas –incluida la diabetes mellitus (DM)– pueden afectar en forma adversa la supervivencia de los pacientes con IC.

La prevalencia de DM en los pacientes con IC se estima entre 4% y 35%. Actualmente las epidemias de obesidad y DM se hallan en aumento. Los datos sobre la prevalencia y la importancia pronóstica de la DM en la IC son limitados y heterogéneos. Por lo tanto, no debería sorprender que las guías actuales del Colegio Americano de Cardiología para la IC no contengan recomendaciones específicas respecto de la evaluación y el tratamiento de la DM en pacientes con IC.

Por ello, los autores realizaron un estudio a fin de evaluar una cohorte de sujetos con diagnóstico reciente de IC para determinar la prevalencia de DM, su evolución temporal y su significado pronóstico. Los expertos plantearon la hipótesis de que la prevalencia de DM había aumentado con el tiempo y que se asocia con un incremento de la mortalidad en los pacientes con IC.

El estudio, realizado en los centros de salud de Olmsted County, Minnesota, incluyó la Clínica Mayo, el Centro Médico Olmsted y la atención por médicos particulares. Todos emplean un sistema de registros médicos que luego puede utilizarse en estudios epidemiológicos. Este sistema asegura el registro de todos los eventos relacionados con la atención de la salud acaecidos en ese condado. Los investigadores identificaron a todos los residentes de Olmsted con diagnóstico de IC entre 1979 y 1999 y seleccionaron una muestra al azar de estos pacientes.

Los criterios utilizados para la definición de DM fueron: comprobación en 2 determinaciones consecutivas de niveles de glucemia de al menos 140 mg/dl o niveles mayores o iguales a 200 mg/dl a la hora o a las 2 horas de la prueba por vía oral de tolerancia a la glucosa, o empleo de hipoglucemiantes orales (HGO) o insulina por al menos 2 semanas antes del episodio de IC.

La prevalencia de enfermedad coronaria (EC) se definió por la presencia de antecedente de infarto de miocardio (IM), EC angiográfica (estenosis > 50% en al menos una arteria epicárdica mayor) o cirugía de derivación coronaria anterior a la IC.

Los participantes fueron 655 sujetos con diagnóstico nuevo de IC entre 1979 y 1999, con una media de edad de 77 años, 46% eran varones, 20% presentaban DM y 38%, EC clínica. El diagnóstico fue ambulatorio en 42% de los pacientes. Los enfermos con diagnóstico hospitalario tenían un menor índice de masa corporal (IMC) y de depuración de creatinina y mayor probabilidad de presentar comorbilidades.

Se observaron diferencias entre los grupos de pacientes con DM y sin ella. Los primeros eran menores, presentaban mayor IMC, mayor número de comorbilidades y menor fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo.

Los pacientes con DM presentaron mayor prevalencia de EC clínica respecto de cada uno de los indicadores (IM, EC angiográfica y cirugía de derivación coronaria), a pesar de la frecuencia similar de síntomas cardíacos. Se realizó angiografía coronaria en 26% de los pacientes. De ellos, los que presentaban DM tenían mayor extensión de lesiones coronarias en la angiografía. Más de 60% de los pacientes diabéticos presentaron enfermedad de 3 vasos en comparación con aproximadamente el 50% de los individuos sin diabetes.

Los pacientes con DM no presentaron diferencias respecto de variables como tabaquismo, hipertensión, hiperlipidemia, empleo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), diuréticos o bloqueantes cálcicos de acuerdo con la presencia o ausencia de EC clínica. Los pacientes con DM con EC clínica estaban tratados con mayor frecuencia con betabloqueantes en comparación con los que no presentaban EC clínica.

Respecto del tratamiento para la DM, 32% de los pacientes recibía únicamente un agente oral, 45% insulina con HGO o sin ellos y 23% no recibían HGO ni insulina. No se observó diferencia en relación con la presencia o ausencia de EC clínica en los pacientes con DM de acuerdo con la modalidad terapéutica empleada para ésta.

En el período 1979-1984 la prevalencia de DM era de 13% y se incrementó a 21% durante 1990-1994 y a 25% en el período 1995-1999. En general, la prevalencia aumentó 3.8% por año y este incremento fue lineal.

Mediante el empleo de regresión logística, el *odds ratio* (OR) de los pacientes con IC que presentaron DM fue de 2.19 en 1999 en comparación con 1979, luego del ajuste por edad, año de diagnóstico de IC e IMC.

Las tendencias temporales de prevalencia de DM difirieron respecto de la edad. El OR de los pacientes con IC de presentar DM en 1999 en comparación con 1979 fue de 3.93 para los pacientes de 75 años o mayores y de 1.11 para aquellos menores de esa edad.

Se produjeron 562 fallecimientos luego de un seguimiento promedio de 5 años. La supervivencia a los 5 años fue de 37% en los pacientes con IC y DM y de 46% en aquellos con IC sin DM. Luego del ajuste por edad y sexo, la DM se asoció con un incremento del riesgo de muerte cercano al 50%; riesgo relativo (RR) 1.48. La asociación entre DM y muerte no varió de acuerdo con el año de diagnóstico de IC, la edad o el sexo. Además, presentó una leve atenuación luego del ajuste por la depuración de creatinina, IMC, año de diagnóstico de IC, comorbilidades y FE.

La presencia o ausencia de EC clínica determinó una asociación diferente entre DM y mortalidad. Los pacientes sin DM o EC clínica presentaron un RR de 1. Los sujetos con DM sin EC clínica (RR = 1.79) tuvieron un riesgo más elevado de muerte que los pacientes con DM y EC clínica (RR = 1.11).

Los ajustes respecto del tratamiento médico y por el diagnóstico hospitalario de IC no modificaron las asociaciones entre DM y muerte.

La prevalencia de la DM en la cohorte de pacientes con IC evaluada en el presente estudio aumentó en forma notable en las últimas 2 décadas, independientemente del IMC. Ese incremento fue considerable en los pacientes de mayor edad. Este grupo etario está conformado por la mayoría de los pacientes con IC. Esto destaca el creciente impacto de la DM en los sujetos con IC.

Los resultados mostraron un importante aumento del riesgo de muerte luego del episodio de IC en pacientes con DM, independientemente de la edad, el sexo, la depuración de creatinina, las comorbilidades, la FE y el año de diagnóstico de la IC. Los individuos con DM sin EC clínica presentaron un peor pronóstico que aquellos con EC clínica.

La prevalencia de DM en la IC hallada en estudios previos variaba entre 3.7% y 35%. La prevalencia de DM aumentó entre 1950 y 1987 tanto en hombres (21%) como en mujeres (24%) de acuerdo con lo demostrado en el estudio Framingham.

El presente ensayo mostró que la prevalencia de DM es elevada y creciente, y que afecta aproximadamente a un quinto de las personas con IC. Este incremento es independiente del IMC y varía de acuerdo con la edad (mayor incremento en personas de edad más avanzada). Además, refleja en parte el aumento en la incidencia y la mayor supervivencia de los pacientes diabéticos. En Olmsted County la incidencia de DM aumentó entre 1970 y 1994, con mayor supervivencia de los pacientes diabéticos. Los autores señalan, en vista de estos datos, la importancia de la prevención de la DM y de determinar su impacto en la evolución de los pacientes con IC.

Los pacientes con IC que presentan DM son más jóvenes y tienen mayor IMC que aquellos sin DM, sumado a menor FE.


En este estudio –que comprendió un seguimiento prolongado e incluyó casos ambulatorios de IC– la DM resultó un indicador de aumento de mortalidad en los pacientes con IC, una enfermedad de por sí asociada con una elevada mortalidad.


Los estudios SOLVD (de disfunción del ventrículo izquierdo) y *Betablocker Evaluation of Survival Trial* (BEST) mostraron un efecto adverso de la DM sobre la supervivencia sólo en pacientes con IC de etiología isquémica. Ambos incluyeron sólo a pacientes con IC debida a disfunción sistólica, con una media de edad de 60 años y una prevalencia de enfermedad cardíaca isquémica de entre 61% y 85%. Estos resultados no representan la experiencia de todos los pacientes con IC y no pueden compararse con los hallados en el presente estudio. Este trabajo incluye todos los casos de IC, tanto pacientes internados como ambulatorios, provenientes de una región geográfica determinada.

El riesgo de muerte asociado con DM luego del diagnóstico de IC es más elevado en ausencia de EC clínica. No obstante, la ausencia de EC clínica no significa ausencia de EC. Los sujetos diabéticos sin enfermedad cardiovascular clínica están expuestos a mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares, similar al de los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida no diabéticos. Las autopsias de residentes de Olmsted mostraron estenosis coronaria de alto grado en tres cuartos de los sujetos con DM sin EC clínica. En los pacientes con DM la isquemia miocárdica asintomática puede ser muy prevalente. La neuropatía autonómica contribuye a la mortalidad cardiovascular, por lo que basarse en los síntomas clínicos para identificar EC en personas con DM puede resultar insuficiente. La EC no identificada conduce a la pérdida de oportunidades terapéuticas, lo que influye sobre la evolución. En el presente estudio, los pacientes diabéticos con IC sin EC clínica presentaron peor supervivencia. Según Haffner y col., los pacientes con DM deberían ser tratados como si tuvieran antecedente de EC.

Los resultados de este estudio demuestran que la DM es una enfermedad de frecuencia creciente en pacientes con IC y que tiene un impacto negativo sobre la supervivencia. En pacientes con IC, la prevalencia de DM es elevada y ha aumentado con el tiempo independientemente del IMC, en particular en personas de mayor edad. La DM se asocia con aumento del riesgo de muerte, independientemente de la edad, el sexo, el IMC, la función renal, las comorbilidades, la FE y el año de diagnóstico de la IC. Además, el riesgo de muerte es muy elevado en sujetos con DM luego del diagnóstico de IC en ausencia de EC clínica.

Los autores señalan que estos resultados destacan la importancia del estudio y del tratamiento intensivo de los pacientes con DM e IC.

 Información adicional en [www.sicssalud.com/dato/dat051/06n10007.htm](http://www.sicssalud.com/dato/dat051/06n10007.htm)

 Información adicional en [www.sicssalud.com](http://www.sicssalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.

## 10 - La Depresión y la Ansiedad son Trastornos Frecuentes en Pacientes con Diabetes Tipo 1

Shaban M, Fosbury J, Kerr D, Cavan D

*Diabetic Medicine* 23(12):1381-1384, Dic 2006

La ansiedad, la depresión y los trastornos de la alimentación en pacientes con diabetes tipo 1 han sido muy estudiados. De hecho, la información en conjunto sugiere que la angustia psicológica afecta considerablemente el comportamiento personal relacionado con la enfermedad y con su tratamiento. Por su parte, se sabe que la hiperglucemia persistente se asocia con aumento del riesgo de presentar complicaciones diabéticas. Sin embargo, los resultados sobre la prevalencia de ansiedad y de depresión deben ser interpretados con cuidado y teniendo en cuenta la posible influencia de diversos factores metodológicos.

Por ejemplo, muchos trabajos analizaron en conjunto a pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, pero se sabe que la edad en el momento del diagnóstico, la duración de la patología, el tipo de tratamiento, la presencia de enfermedades intercurrentes y la naturaleza de las complicaciones difieren entre los 2 grupos; por lo tanto, las observaciones en sujetos con diabetes tipo 1 no son aplicables a aquellos con diabetes tipo 2 y viceversa.

Dos metanálisis recientes mostraron una conexión entre la diabetes, la ansiedad y la depresión. No obstante, las muestras evaluadas fueron pequeñas y no se aplicaron los mismos instrumentos para determinar la presencia de morbilidad psicológica. En conjunto, la información disponible no permite establecer con precisión que la ansiedad o la depresión sean realmente más comunes en los individuos con diabetes tipo 1, que en sujetos comparables sin esta enfermedad. Este trabajo tuvo por objetivo determinar la prevalencia de depresión y de ansiedad en personas con diabetes tipo 1 asistidas en un hospital general. Se aplicó la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) para establecer la prevalencia de síntomas compatibles con estos trastornos; los resultados se compararon con los de una muestra de referencia del Reino Unido.

Se incluyeron sujetos con diabetes tipo 1 (con parámetros clínicos que sugirieran deficiencia absoluta de insulina, entre ellos, un índice de masa corporal bajo y cetonuria) de 16 a 60 años y con enfermedad de por lo menos un año de duración. Se excluyeron los pacientes de más edad porque se sabe que la incidencia de complicaciones y de secuelas psicológicas es elevada en este grupo de edad.

En la primera etapa se aplicaron cuestionarios para conocer el estado psicológico; los participantes completaron la HADS y un cuestionario de variables demográficas. La HADS es un cuestionario bien validado; se lo estudió ampliamente en poblaciones médicas y en ensayos de investigación. Incluye 2 subescalas para determinar depresión y ansiedad por separado; el puntaje máximo de cada una de ellas es de 21 puntos (8 a 10 puntos indican sintomatología leve, mientras que los puntajes más altos sugieren que ésta es de moderada a grave). Los autores informan que recientemente se publicaron normativas para interpretar los puntajes de este instrumento a partir de datos obtenidos en la población general del Reino Unido (810 hombres y 982 mujeres de 41.5 años en promedio), de manera tal que los resultados del estudio se compararon con dichos parámetros de referencia. También se tuvieron en cuenta los niveles de hemoglobina glicosilada ( $HbA_{1c}$ ).

La muestra estuvo integrada por 273 pacientes; el índice de respuesta entre la totalidad de sujetos contactados fue del 55%. La edad promedio de los participantes fue de 38.7 años; la diabetes tenía un duración media de 17.2 años y la concentración promedio de  $HbA_{1c}$  fue de 8.8%. No se registraron diferencias en estas variables en relación con el sexo; tampoco se observaron diferencias en términos de duración de la enfermedad y concentración de  $HbA_{1c}$  entre los participantes y los que no aceptaron participar.

El 39% de los sujetos ( $n = 106$ ) alcanzó un puntaje de 8 o más en por lo menos una de las subescalas de la HADS. Las mujeres presentaron más ansiedad que los hombres (7.6 puntos en

promedio en comparación con 5.5 puntos,  $p < 0.001$ ). En cambio, no se observaron diferencias entre ambos sexos en el puntaje de depresión (3.2 y 3.7 puntos en promedio, respectivamente). Se registraron diferencias sustanciales con la población de referencia en el porcentaje de hombres con depresión moderada a grave y de mujeres con ansiedad moderada a grave. En cambio, las prevalencias de ansiedad y de depresión leves fueron semejantes a las observadas en la población control. La concentración de  $HbA_{1c}$  se asoció sustancialmente con los puntajes de la HADS (tanto para la depresión como para la ansiedad). Los pacientes con depresión moderada a grave tuvieron peor control de la glucemia en comparación con aquellos con depresión leve o sin el síntoma. No se observaron diferencias en los niveles de  $HbA_{1c}$  asociadas con la gravedad de los síntomas de la depresión.

El objetivo del estudio fue establecer la prevalencia de ansiedad y de depresión clínicamente relevantes en pacientes con diabetes tipo 1. Los autores recuerdan que en la región en la cual se llevó a cabo la investigación, los sujetos con diabetes tipo 1 habitualmente son tratados en servicios hospitalarios ambulatorios; este patrón de atención no se asocia con una mayor morbilidad. Las reacciones que siguen al diagnóstico pueden afectar desfavorablemente el estado de ánimo y la forma en la cual se enfrenta el problema; por este motivo se excluyeron los pacientes con diagnóstico reciente.

Las diferencias encontradas en las prevalencias de ansiedad y de depresión no coinciden con los resultados de estudios epidemiológicos que indicaron mayor prevalencia de ambos trastornos en mujeres respecto de varones. Los resultados de este estudio, en cambio, sugieren que si bien existen diferencias en las prevalencias de ansiedad y de depresión en sujetos con diabetes tipo 1, debe tenerse en cuenta el sexo de los pacientes. Por su parte, la asociación entre los puntajes de la HADS y la concentración de  $HbA_{1c}$  avala la necesidad de considerar el grado de depresión y de ansiedad cuando se evalúa un control metabólico, ya que ambos trastornos se asocian con control subóptimo. Los hallazgos de esta investigación en conjunto confirman los resultados de estudios anteriores: la prevalencia de ansiedad y de depresión es mayor en los pacientes con diabetes tipo 1; aun así, existen diferencias considerables en relación con el sexo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat051/06n10007.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat051/06n10007.htm)

## 11 - Interrelación entre los Factores Físicos y Psicosociales de la Diabetes

Wasserman L, Trifonova E

*Spanish Journal of Psychology* 9(1):75-85, May 2006

La diabetes (DBT) es uno de los problemas más relevantes de la salud pública actual debido a su alta prevalencia (5% de la población de los países desarrollados), sus consecuencias físicas y psíquicas y el impacto económico que produce en la sociedad.

Numerosos estudios han demostrado lo difícil que es mejorar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) si no se consideran las dimensiones física, psíquica y social del paciente que presenta esta enfermedad. Sin embargo, la efectividad de este acercamiento integral depende de la comprensión de interrelaciones complejas. Para alcanzar dicho entendimiento es necesario realizar un estudio en profundidad de las relaciones psicosomáticas y somatopsíquicas de la DBT.

La influencia de la DBT tipo 1 (DBT1) en la CVRS está determinada por las condiciones siguientes: 1) afecta a sujetos jóvenes durante el período de su vida de mayor actividad social; el inicio es brusco y se asocia con hospitalizaciones; el diagnóstico, dada la edad del paciente, es inesperado y representa un trauma psicológico para él y su familia; 2) conlleva

un riesgo real de muerte por los episodios agudos de hipoglucemia e hiperglucemia, y por las complicaciones a largo plazo; 3) la DBT1 y sus complicaciones disminuyen la expectativa (entre el 10% y 30%) y la calidad de vida; 4) la DBT1 y sus complicaciones provocan, muchas veces, un descenso del nivel socioeconómico del paciente y su familia, además de otras dificultades sociales; 5) el tratamiento con insulina lleva a una reorganización del estilo de vida y de los hábitos del paciente y su entorno; el régimen de cuidado personal es complejo; 6) como cualquier enfermedad crónica, el paciente debe mantener un contacto continuo con profesionales de la salud.

Se considera que esta enfermedad tiene determinantes fisiológicos (biológicos) y factores psicosociales que contribuyen a su génesis. En 1950, Alexander la incluyó dentro del grupo de enfermedades psicosomáticas. Las relaciones psicosomáticas se caracterizan por la influencia de los factores psicosociales sobre el curso de la enfermedad. Al mismo tiempo, cuando la enfermedad ya está instalada, las relaciones somatopsíquicas adquieren importancia. La naturaleza de la enfermedad y sus efectos en la CVRS están determinados por las características de la propia patología y de la personalidad del individuo. La DBT1 es un modelo de influencia mutua entre la esfera psicológica y la somática, porque influye de manera grave el estilo de vida del paciente y, hasta cierto punto, el pronóstico depende del potencial adaptativo de la persona afectada.

La concepción de la DBT como enfermedad psicosomática proviene de la escuela psicoanalítica. El hecho de que la etiología de la enfermedad no esté dilucidada y la conexión entre su prevalencia y la industrialización alientan la búsqueda de factores psicosociales premórbidos. El efecto hiperglucemiante de las catecolaminas en particular ha servido de base para la investigación del papel que cumple el estrés en la aparición y la manifestación de la DBT.

Existe información que señala que el estrés crónico y las situaciones estresantes de la vida llevan a la aparición de intolerancia a la glucosa y al incremento de la resistencia a la insulina, que son algunos síntomas iniciales de la DBT. A pesar de que la importancia del estrés como factor etiológico de la DBT1 no está comprobada empíricamente, la mayoría de los investigadores reconocen su capacidad, junto con otros factores, de precipitar la manifestación de la enfermedad.

Los principales factores somáticos específicos de la DBT están determinados por el control de la glucemia, la estabilidad en el curso de la enfermedad, la frecuencia y gravedad de las hipoglucemias, la capacidad de detectarlas, las complicaciones a largo plazo, las cuestiones relacionadas con el tratamiento y las comorbilidades. Estos factores interactúan y determinan la peculiaridad del cuadro clínico en cada individuo; además, se relacionan con numerosos factores psicosociales en un estado de influencia mutuo. Las variables psicosociales siguientes son las más importantes en el estudio de las interrelaciones psicosomáticas y somatopsíquicas de la DBT: 1) depresión, ansiedad, miedo a la hipoglucemia, ansiedad relacionada con la sangre y las inyecciones; 2) otras alteraciones emocionales y conductuales; 3) dificultades cognitivas; 4) estrés, eventos y circunstancias estresantes de la vida; 5) las conductas de afrontamiento; 6) el cuadro clínico personal, el modelo personal de enfermedad; 7) los rasgos de la personalidad; 8) el apoyo social, incluido el de la familia, el bienestar familiar; 9) la calidad de la comunicación con el prestador de salud; 10) las variables sociodemográficas, el estado ocupacional, el nivel de educación, el nivel de ingresos, la discapacidad asociada con la enfermedad.

La importancia de los factores mencionados radica en la posibilidad de mejorar la CVRS y el funcionamiento psicosocial, pero también en la necesidad de promover un ajuste conductual y lograr mayor adhesión al tratamiento, debido a que en la DBT, y en especial en la DBT1, el control metabólico es responsabilidad del paciente. Uno de los objetivos principales del psicólogo en el tratamiento de esta enfermedad es lograr mayor adhesión al tratamiento.

Algunos pacientes no logran alcanzar el control óptimo de la glucemia a pesar de sus esfuerzos y los del personal de la salud. El problema que genera la falta de adhesión al tratamiento hizo

que los profesionales de la salud reconocieran la necesidad de trabajar en conjunto con psicólogos. Los resultados de las investigaciones interdisciplinarias sobre los mecanismos de adaptación a la enfermedad brindan información sobre los principales factores involucrados en la falta de adhesión: alteraciones psicosociales; déficit en los recursos de afrontamiento y conductas de afrontamiento pasivas que impiden la superación del estrés, relacionado o no con la enfermedad; determinadas características del cuadro clínico personal en contraste con el cuadro clínico objetivo; algunas características de la relación médico-paciente. Sin embargo, los factores mencionados interactúan con otros elementos psicosociales, clínicos y sociodemográficos, de modo que las dificultades en la adhesión al tratamiento forman parte de un problema general de adaptación psicosocial.

Existe información empírica que señala el mayor riesgo de evolución a trastornos de ansiedad en pacientes con DBT: el trastorno generalizado del desarrollo se diagnostica en el 14% de los casos y los síntomas subclínicos de ansiedad se manifiestan hasta en el 40% de los pacientes con DBT, en comparación con el 27% de la población general.

En los pacientes con DBT1, la aparición de trastornos de ansiedad se intensifica por la naturaleza frustrante y estresante de las situaciones de la vida diaria causadas por la enfermedad. La ansiedad se asocia con el descubrimiento de la naturaleza incurable y gravosa de la enfermedad, con sus consecuencias sociales desfavorables y con la necesidad de un cambio en el estilo de vida. Además, la ansiedad es una reacción natural ante los primeros signos de las complicaciones a largo plazo y puede considerarse un componente de los trastornos psicoorgánicos de los estadios avanzados de la enfermedad. Con frecuencia, los síntomas de ansiedad se acompañan de déficit en el control glucémico y pueden ser interpretados de manera errónea como indicador de inestabilidad metabólica. El componente autonómico de la ansiedad es común y el control glucémico deficiente dificulta el diagnóstico diferencial. De este modo, la inestabilidad emocional y metabólica se exacerban mutuamente.

Además, es necesario enfatizar que la DBT es una enfermedad potencialmente mortal en el largo (debido a las complicaciones) y corto plazo (por las hipoglucemias agudas). El miedo a sufrir una hipoglucemia que comprometa la vida puede causar en el paciente ansiedad anticipatoria crónica. Los episodios frecuentes de hipoglucemia tienen un impacto negativo en el funcionamiento cognitivo del paciente, el bienestar emocional y la CVRS. El peligro de los trastornos de ansiedad relacionados con la hipoglucemia radica en la imposibilidad de reconocer una hipoglucemia debida a esta causa, dado que los síntomas de ambos trastornos pueden confundirse (temblor, taquicardia, sudoración). De este modo, se crea un círculo vicioso: episodios frecuentes de hipoglucemia generan ansiedad que, a su vez, dificultan la capacidad de diferenciar los síntomas de ansiedad y los de hipoglucemia. Esto desemboca en una mayor frecuencia de episodios hipoglucémicos, disfunción psicosocial e incremento de la ansiedad. El miedo a la hipoglucemia fuerza al paciente a escoger entre el menor de dos males y mantener su glucemia elevada de manera intencional. Esto contribuye a la aparición y progresión de las complicaciones a largo plazo, que son fuente adicional de malestar y alteraciones psicosociales.

Se ha comprobado que en los pacientes con DBT la prevalencia de depresión es el doble que en la población general. Además, el riesgo es aún mayor en sujetos con control glucémico deficiente. La depresión debe constituir un objetivo importante de tratamiento. Algunos autores han notado peor curso de la depresión en pacientes con trastornos somáticos crónicos, con episodios depresivos más prolongados y mayor número de recaídas. Cuando la depresión se presenta junto con una enfermedad somática, y en particular con la DBT, debe tenerse en cuenta que dificulta la adhesión; disminuye la efectividad de la comunicación médico-paciente; se relaciona de manera directa con la hiperglucemia (más allá del déficit en el control glucémico); incrementa la mortalidad asociada con la DBT y la probabilidad de presentar complicaciones vasculares y discapacidad, y disminuye la CVRS. Todas las circunstancias

mencionadas se asocian mediante interrelaciones patológicas, que causan la exacerbación del trastorno psiquiátrico y somático. El tratamiento psicoterapéutico y psicofarmacológico de la depresión en pacientes con DBT aumenta el bienestar, restituye los hábitos normales de sueño y alimentación, aumenta la actividad física, la adhesión al tratamiento y el control metabólico. Sin embargo, estos beneficios potenciales no se obtienen con la debida frecuencia, dado que la depresión no se diagnostica en forma adecuada en esta población. Esto puede explicarse por el aumento de la prevalencia de depresión encubierta y los trastornos somatomorfos en la DBT.

En muchos pacientes los síntomas de ansiedad y depresión son el resultado de una mala adaptación a la enfermedad, a la que contribuyen la frustración social (que incluye apoyo social escaso) y el incremento del estrés, junto con una capacidad de afrontamiento insuficiente.

La efectividad de las estrategias de afrontamiento del paciente es esencial para superar de manera eficaz las situaciones estresantes y la propia enfermedad. Algunos autores aseguran que el estilo de afrontamiento es el factor principal para la adaptación del paciente. Las estrategias efectivas pueden proteger de los efectos adversos del estrés y, por lo tanto, se relacionan con la adaptación psicosocial y con la salud física y mental. La evaluación del estilo de afrontamiento es necesaria para prevenir adecuadamente las alteraciones psicosociales, la falta de adhesión y la descompensación metabólica de la DBT.

El entorno social tiene una importancia similar. El mayor riesgo de frustración social debido a la falta de satisfacción de las necesidades sociales del individuo y la frecuente estigmatización causada por el aspecto físico y la atención insuficiente de la sociedad hacia las necesidades de los pacientes con DBT crea una sensación de inferioridad e ignorancia. La percepción del apoyo social inadecuado, al ser una de las fuentes de afrontamiento más importantes, reduce significativamente las posibilidades de adaptación. El apoyo social puede actuar como amortiguador, reduciendo la asociación entre la enfermedad somática grave y la depresión, y entre el estrés y el control glucémico deficiente. La importancia del entorno social es fundamental para los niños y adolescentes. Los conflictos familiares, ignorar las necesidades y los intereses del niño y la dedicación insuficiente al tratamiento de la enfermedad llevan de manera inevitable a la descompensación metabólica y contribuyen a la aparición precoz de las complicaciones tardías. La salud y la adaptación psicosocial del niño dependen de la actitud hacia la promoción de la salud. Es importante tener en cuenta que la enfermedad en el niño (adolescente) es un estresante mayor para toda la familia que, como sistema autoorganizado, escoge su propia estrategia de afrontamiento.

El cuadro clínico subjetivo del paciente, como complejo cognitivo-afectivo-conductual relacionado con la enfermedad, refleja el significado personal de la enfermedad para el individuo y es de gran importancia para el psicólogo clínico. Se determina por su naturaleza integrada, que incluye los niveles siguientes: 1) nivel cognitivo: la concepción del paciente de la patología (valoración del riesgo, concepto de la naturaleza de la enfermedad, sus causas y consecuencias, el pronóstico subjetivo y la posibilidad de influenciar su curso, las creencias acerca del tratamiento disponible y la habilidad personal para realizar los procedimientos de cuidado personal); 2) nivel afectivo: la reacción emocional del paciente hacia la enfermedad y sus consecuencias; miedo, ansiedad, depresión, vergüenza, culpa, resentimiento e ira son emociones que pueden aparecer en diferentes estadios del proceso y pueden abarcar desde una reacción normal hasta un evento traumático a nivel psíquico; 3) nivel conductual: incluye el cuidado personal, la forma de afrontamiento de las situaciones estresantes relacionadas con la enfermedad, la forma de comunicación con el personal médico, el grado de actividad física, el cambio de hábitos.

La naturaleza del cuadro clínico personal depende de las características objetivas (curso, gravedad de las complicaciones y riesgo vital, limitaciones funcionales causadas por la enfermedad) y la personalidad del paciente (el grado de estabilidad emocional, el estilo de afrontamiento, el sistema de valores, el entorno

social, las características sociodemográficas). La actitud del paciente hacia la enfermedad tiene un efecto sobre su estado somático; por lo tanto, el resultado de la evaluación del grado y la naturaleza de la frustración social, la conducta de afrontamiento y su actitud hacia la enfermedad pueden ser utilizadas de manera preventiva para mejorar la CVRS.

El psicodiagnóstico de los pacientes con DBT debe utilizar herramientas que evalúen los siguientes aspectos: el estado emocional actual, las tendencias predominantes dentro de las alteraciones emocionales, los síntomas de somatización, los signos iniciales de desadaptación psicológica; el cuadro clínico personal: la asociación entre la alteración emocional, el modelo subjetivo de la enfermedad y la conducta relacionada con la salud; la forma de afrontamiento de los factores estresantes individuales: las defensas psicológicas utilizadas para superar la ansiedad; el nivel de frustración social: el grado y la calidad del apoyo social. De acuerdo con la información requerida en la lista anterior, el psicólogo utilizará diferentes instrumentos diagnósticos y de cuantificación de síntomas para reunir la información necesaria.

Los cuestionarios de CVRS proveen información preliminar acerca de la influencia y el impacto de la enfermedad en la vida del paciente. Actualmente existen numerosas herramientas para evaluar la calidad de vida asociada con la DBT. Las siguientes son algunas de las ventajas de utilizar cuestionarios especialmente diseñados para evaluar la CVRS de los pacientes con DBT: están diseñados específicamente para esta población; permiten una evaluación preliminar de las limitaciones funcionales del paciente, su estado psicológico y su funcionamiento social; posibilitan la identificación de los pacientes en riesgo por la reducida adaptación a la enfermedad, y pueden utilizarse para evaluar la eficacia de las medidas terapéuticas implementadas.

La evaluación de la CVRS es el primer paso en la investigación de los mecanismos de adaptación de cada paciente. Sin embargo, concluyen los autores, es de gran importancia debido a que conlleva un incremento de la cooperación entre el médico y el enfermo, necesario para implementar un tratamiento integral de los pacientes con DBT.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat052/07507006.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat052/07507006.htm)

## 12 - Importancia de la Atención Primaria en el Seguimiento de los Pacientes Diabéticos

*Ismail H, Wright J, Rhodes P, Scally A*

**Diabetic Medicine** 23(8):851-856, Ago 2006

El aumento de la prevalencia de diabetes en todo el mundo subrayó la necesidad de asegurar el acceso de los pacientes a servicios de atención adecuados. Esto se asoció con la evaluación de las posibilidades de reconfiguración de los servicios de atención e incrementó el interés en la creación de servicios de atención primaria de primera línea. Durante los últimos años aumentó la cantidad de médicos generalistas especialmente interesados en la atención primaria (GIAP) en el Reino Unido. Esto tuvo una aceptación considerable por su potencial para mejorar la respuesta a la gran demanda de atención.

A pesar de la introducción de programas de mejoría de calidad en todos los sectores de atención, el nivel primario aún es fundamental para el tratamiento de los pacientes diabéticos. De acuerdo con lo informado por la *Audit Commission for England and Wales*, entre el 5% y el 100% de los pacientes diabéticos son atendidos en dicho ámbito. Asimismo, en otros estudios se halló que la mayoría de dichos pacientes son tratados por médicos generalistas. Se sugirió que los generalistas especialmente interesados en el tratamiento de los sujetos diabéticos contribuirían más a la mejoría del control de sus pacientes.

La diabetes es una entidad socialmente y económicamente costosa y sus complicaciones aumentan dicho costo. En la actualidad es posible prevenir la mayoría de dichas complicaciones mediante una atención adecuada. No obstante, existen numerosos obstáculos para lograr una atención de calidad. El fracaso de la atención se asocia con un aumento del costo personal y social, especialmente entre los grupos de mayor riesgo.

En Bradford se organizó un sistema de atención integrado por 19 clínicas especializadas en diabetes. El propósito fue crear un recurso para todos los consultorios de medicina general pertenecientes a las tres instituciones principales de atención primaria que atendían a 399 000 habitantes. La selección de las clínicas se basó en el interés de los médicos generalistas por la diabetes y en la presencia de una infraestructura adecuada. Los GIAP recibieron capacitación sobre diabetes y trabajaron en conjunto con personal de enfermería y podólogos especializados en dicha enfermedad.

Las clínicas están destinadas a la atención de pacientes: 1) recién diagnosticados y tratados con insulina, 2) tratados con insulina pero con un control glucémico inadecuado y necesidad de estabilización, 3) tratados con insulina que requieren evaluación y seguimiento, 4) no tratados con insulina que deben recibir dicha droga y 5) no tratados con insulina que requieren control debido a que reciben terapia oral máxima y presentan niveles de hemoglobina glicosilada ( $HbA_{1c}$ ) mayor del 7.5%. De ser necesario, los pacientes pueden ser derivados a clínicas especializadas y regresar tantas veces como sea necesario. El objetivo del presente estudio fue determinar el impacto clínico de los servicios especializados en diabetes en comparación con la atención primaria de rutina.

El presente estudio fue longitudinal y se realizó con datos obtenidos entre 2003 y 2004. Participaron 517 pacientes atendidos en 10 clínicas especializadas en diabetes y 1 033 asistidos en 10 servicios de atención primaria que conformaron el grupo de referencia. Ambos servicios atendían sujetos con un perfil socioeconómico y demográfico similar. Los pacientes tenían más de 18 años, eran diabéticos tipo 1 o 2 y habían sido atendidos durante 3 años como mínimo desde el momento de su derivación. Los parámetros evaluados fueron:  $HbA_{1c}$ , perfil lipídico, creatinina sérica, peso y frecuencia de evaluación ocular y podológica. Los resultados se evaluaron según la tensión arterial y los niveles de colesterol total. Se valoraron los datos de todos los pacientes registrados en las instituciones correspondientes.

La edad de los participantes osciló entre los 20 y 95 años, con una media de 65.5. El 53% era de sexo masculino y la mayoría era de raza blanca. Todos los pacientes atendidos en las clínicas especializadas habían sido evaluados en 3 oportunidades como mínimo. En la primera consulta, la concentración de  $HbA_{1c}$  fue 0.58% inferior para los pacientes atendidos en las clínicas de atención primaria en comparación con quienes acudieron a las clínicas especializadas. La edad fue un predictor significativo ya que la  $HbA_{1c}$  disminuyó un 0.014% por año. Además, la  $HbA_{1c}$  en los pacientes del sur asiático fue 0.51% superior en comparación con los de raza blanca y otros orígenes étnicos. Asimismo, los sujetos con diabetes tipo 2 presentaron un nivel medio de  $HbA_{1c}$  0.34% inferior en comparación con los sujetos con diabetes tipo 1.

En la consulta inicial el nivel de colesterol total fue 0.24 mmol superior en los pacientes tratados en clínicas de atención primaria en comparación con los que fueron tratados en clínicas especializadas. No se observó una relación entre dicho parámetro y la edad. No obstante, se halló un valor de 0.21 mmol/l mayor en pacientes de sexo femenino en comparación con los de sexo masculino. No se observaron diferencias significativas según el origen étnico o el tipo de diabetes. Los pacientes tratados en las clínicas especializadas presentaron una disminución estadísticamente significativa de los niveles de colesterol total. Sin embargo, los sujetos tratados en clínicas de atención primaria presentaron una disminución significativamente mayor.

La tensión arterial diastólica en la primera consulta fue significativamente superior en los sujetos que concurrían a las clínicas de atención primaria. Se observó una disminución de dicho

parámetro a medida que aumentaba la edad. Asimismo, los valores fueron algo inferiores en las mujeres en comparación con los hombres y en los pacientes del sur de Asia. En cambio, se hallaron valores significativamente superiores en aquellos con diabetes tipo 2 en comparación con los que tenían diabetes tipo 1.

Respecto de la tensión arterial sistólica, inicialmente los sujetos tratados en las clínicas especializadas presentaron valores inferiores, aunque la diferencia no fue significativa. Se observó un aumento con la edad y valores superiores en las mujeres en comparación con los hombres. Los sujetos asiáticos presentaron valores inferiores en comparación con los caucásicos. Lo mismo se observó para los pacientes con diabetes tipo 2 en comparación con aquellos con diabetes tipo 1. Se observó una disminución de la tensión arterial sistólica y diastólica luego de la primera consulta en todos los participantes. Si bien los pacientes de las clínicas de atención primaria presentaron disminuciones mayores, la diferencia entre ambos grupos no fue significativa.

En la primera consulta se hallaron valores similares de creatinina en ambos grupos, con un aumento significativo con la edad. Las mujeres y los sujetos caucásicos presentaron valores más bajos en comparación con los hombres y los individuos asiáticos, respectivamente. No se detectaron diferencias significativas entre los pacientes con diabetes tipo 1 y aquellos con diabetes tipo 2. Todos los participantes presentaron aumentos significativos de creatinina luego de la primera consulta. Sin embargo, dicho aumento fue superior entre los pacientes de las clínicas especializadas.

El control oftalmológico y podológico fue más frecuente entre los pacientes de las clínicas especializadas. A medida que transcurrió el tiempo se observó un aumento significativo de las prestaciones en las clínicas de atención primaria. En cambio, en las clínicas especializadas dicho incremento no fue significativo. Otro factor asociado con un aumento de las prestaciones fue la mayor edad.

No se observaron diferencias significativas de peso entre los pacientes de ambos tipos de clínicas en la primera consulta. Durante las consultas posteriores se detectaron aumentos ponderales significativos en ambos grupos, con valores superiores entre los pacientes de las clínicas especializadas. Los pacientes diabéticos tipo 2 y los de origen caucásico tenían un peso corporal superior en comparación con los pacientes con diabetes tipo 1 y los sujetos asiáticos, respectivamente.

De acuerdo con los resultados del presente estudio, la prestación médica en el ámbito de la atención primaria general es efectiva para disminuir los valores de  $HbA_{1c}$ , colesterol y tensión arterial en los pacientes diabéticos. Si bien no resulta efectiva para prevenir el aumento de la creatinina y del índice de masa corporal, puede enlentecer o disminuir el incremento ponderal. La atención de pacientes diabéticos con valores iniciales elevados de  $HbA_{1c}$  y, en consecuencia, un control glucémico inadecuado tiene lugar en clínicas especializadas. Como resultado de dicha atención los sujetos pueden mejorar su control glucémico. Además, los pacientes que concurren a instituciones de atención primaria presentan un peor control de los niveles de colesterol y tensión arterial y, en consecuencia, más factores de riesgo.

El tratamiento del paciente diabético en clínicas especializadas incluidas en el nivel primario de atención puede ser efectivo para mejorar el control glucémico. No obstante, a medida que transcurre el tiempo dichas instituciones no resultan más efectivas en comparación con la atención primaria general de rutina. Esto podría deberse a que las clínicas especializadas son efectivas para la evaluación y tratamiento inicial del paciente diabético más grave, en tanto que la evaluación y seguimiento posterior puede llevarse a cabo mediante la atención primaria de rutina. Esta última es tan efectiva como la atención más especializada para mejorar los niveles de  $HbA_{1c}$ , colesterol y la tensión arterial y asegurar el control oftalmológico y podológico regular.



Los GIAP pueden funcionar como agentes de cambio y estimular la capacitación de sus colegas. Esto puede mejorar la calidad de atención en la comunidad. La provisión de servicios de atención primaria especializados o generales para los pacientes diabéticos es efectiva para disminuir los valores de HbA<sub>1c</sub>, colesterol y tensión arterial. No obstante, no es efectiva para evitar el incremento ponderal o del nivel de creatinina. Por último, la atención en clínicas especializadas no brinda ventajas frente a la atención primaria general de rutina.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat053/07611003.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat053/07611003.htm)

### 13 - Posibilidades de Aplicación de la Farmacogenómica en el Tratamiento de la Diabetes Mellitus

Reitman M, Schadt E

**Journal of Clinical Investigation** 117(5):1226-1229, May 2007

La diabetes mellitus (DBT), como otras enfermedades complejas, es consecuencia de la interacción de varios genes con diversos factores medioambientales. Debido a esta interacción, los sistemas de señalización internos resultan afectados de tal forma que causan la enfermedad. El objetivo ideal de la medicina personalizada es esclarecer los complejos mecanismos involucrados en la manifestación de la DBT para precisar su definición, identificar los subtipos de la enfermedad, y definir los marcadores biológicos que permitirían diferenciar los individuos con mayor probabilidad de responder a determinado tratamiento respecto de aquellos que no obtendrían ningún beneficio o que podrían presentar efectos adversos.

Los estudios de farmacogenética constituyen una forma posible de enfocar este problema, mediante la identificación de variaciones en genes específicos asociados con la respuesta a los medicamentos. En este sentido, se han producido avances importantes en la individualización de genes que codifican la síntesis de enzimas que participan en la metabolización de fármacos, como el complejo enzimático del citocromo P450. Otro ejemplo es la caracterización de las variaciones del gen *VKORC1* (complejo epóxido reductasa de vitamina K, subunidad 1), relacionado con la eficacia de las dosis empleadas de warfarina.

El término farmacogenética hace referencia a los estudios centrados exclusivamente en los genes, mientras que la farmacogenómica abarca la interacción entre ellos e integra la información sobre su expresión funcional (por ejemplo, la síntesis de ARN) con el fin de dilucidar la respuesta a los fármacos. Sin embargo, el conocimiento de la vinculación de cierta variación del ADN con la respuesta a un medicamento no siempre explica el fenotipo de esa respuesta. En ocasiones, luego de la identificación de algún polimorfismo genético, se requiere confirmar su participación en los procesos pertinentes. Además, en fenotipos complejos, como la respuesta farmacológica, en los cuales cada *locus* tiene un efecto moderado, suelen ser necesarios estudios de replicación en diferentes cohortes antes de afirmar que determinado polimorfismo es un factor de predicción de la respuesta a un agente terapéutico.

Los autores del presente trabajo revisaron los estudios realizados en cultivos celulares, modelos animales y seres humanos para demostrar la importancia de las variaciones del gen del transportador de cationes orgánicos-1 (*OCT1*), también denominado miembro-1 de la familia 22 de transportadores de solutos (*SLC22A1*) en la respuesta terapéutica a la metformina. Este enfoque, basado en múltiples pruebas, permite afirmar que

la presencia del *OCT1* es necesaria para que la metformina ejerza su efecto y que las variaciones del gen que codifica su síntesis se relacionan con las diferencias interindividuales en la eficacia terapéutica.

La metformina y la fenformina fueron descubiertas en la década de 1920, durante la búsqueda de compuestos guanídicos con acción hipoglucemiante. Debido a su potencial para inducir acidosis láctica, la fenformina dejó de emplearse en los años cincuenta. Por su parte, el uso de metformina se autorizó en 1995, en los EE.UU.

Uno de los efectos principales de la metformina es impedir la producción hepática de glucosa, lo cual se traduce en disminución de la glucemia; también puede inducir una leve reducción de peso. Aunque el riesgo de hipoglucemia es menor, los efectos adversos gastrointestinales se presentan con cierta asiduidad y existe la infrecuente posibilidad de acidosis láctica.

La metformina es casi siempre el primer fármaco indicado para tratar la DBT tipo 2 de diagnóstico reciente. Su efecto es más prolongado que el de la gliburida, una sulfonilurea también de prescripción habitual.

Aunque se ha avanzado en el conocimiento de los efectos fisiológicos de la metformina, no se ha aclarado aún cuál es su blanco molecular. En cultivos celulares de hepatocitos se ha hallado que es necesaria la expresión de la enzima proteínquinasa dependiente de AMP (AMPK) para que se observe un efecto farmacológico. La activación de la AMPK deriva en conservación y generación de energía (ATP), pero se desconoce el mecanismo molecular mediante el cual la metformina induce tal activación.


Algunos trabajos demostraron que los niveles de metformina eran mucho menores en el hígado y el intestino de ratones *Oct1<sup>-/-</sup>*; este hallazgo sugirió que la proteína correspondiente es el principal mecanismo responsable del ingreso del fármaco en las células. Otros datos sugirieron que la proteína *Oct2* es determinante de la secreción renal del medicamento. En los seres humanos, se han identificado variantes genéticas de *OCT1*, algunas de las cuales se han asociado con actividad reducida de la proteína transportadora.

Un importante estudio demostró correlación entre la actividad de *OCT1* y la capacidad de la metformina para activar la AMPK en varias líneas celulares. Los autores de ese trabajo también constataron que los niveles plasmáticos y la farmacocinética del agente farmacológico mencionado eran similares en ratones *Oct1<sup>-/-</sup>* tratados y en los controles, aunque observaron menor activación de la AMPK en los hepatocitos de los primeros. Después de administrar una dieta con elevado contenido graso a los sujetos de prueba, el uso de metformina produjo descenso de la glucemia en ayunas en los controles, pero no en los ratones *Oct1<sup>-/-</sup>*. Al investigar la función de las variantes conocidas de *OCT1* en los seres humanos, los mismos autores determinaron que siete de ellas se asociaban con menor captación de metformina y expresión de AMPK, y que los individuos con alelos relacionados con hipofunción de la proteína transportadora mostraban resultados anormales en la prueba de tolerancia oral a la glucosa después de 2 dosis de metformina.

En un estudio reciente, otro grupo de investigadores examinó el papel de *OCT1* en la respuesta clínica a la metformina. Luego de 3 meses de tratamiento con este fármaco, los participantes del estudio se clasificaron como con respuesta ( $n = 24$ ) o sin respuesta terapéutica ( $n = 9$ ). Sin embargo, este trabajo no halló ninguna diferencia destacable en la prevalencia de los polimorfismos del gen *OCT1* entre ambos grupos.

Algunas de las explicaciones posibles para la discrepancia entre ambos equipos de investigación son: 1) el método de selección de los sujetos (según el genotipo o la respuesta terapéutica, respectivamente); 2) la diversa raza de los participantes, con posibles diferencias en el perfil genético; 3) el escaso número de personas en quienes se evaluó la respuesta clínica, si se considera la frecuencia de distribución de los alelos responsables, y 4) el hecho de que ninguno de los estudios consideró los niveles plasmáticos de metformina.

Si bien los resultados presentados acerca de la repercusión del genotipo sobre la variación de la glucemia luego de la

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com); otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.

administración de metformina son muy interesantes, se requieren estudios de mayor tamaño antes de afirmar que el gen *OCT1* es un factor de predicción de la respuesta clínica a este fármaco. Además, hay otros interrogantes aún sin respuesta. Entre ellos, si la incidencia de acidosis láctica resulta afectada por las variantes de los genes *OCT1* y *OCT2* o si el genotipo de *OCT2* modifica los niveles plasmáticos de la metformina.

Los enfoques genéticos recientes, por los cuales es posible identificar los genes causales a partir del fenotipo de una enfermedad, han permitido caracterizar un pequeño grupo de pacientes en quienes la mutación de un gen único, con elevada penetrancia, es la causa de la enfermedad. El conocimiento de tales mutaciones, relacionadas con la DBT de etiología monogénica, tiene una utilidad limitada debido a la escasa frecuencia alélica. La amplia mayoría de los pacientes con DBT tipo 2 presentan la forma poligénica, cuya manifestación requiere, además, ciertos factores medioambientales contribuyentes, como la obesidad, el sedentarismo y la edad avanzada. Cada *locus* identificado incrementa el riesgo de enfermedad en pequeña proporción, de modo que se requiere examinar cohortes de gran tamaño para señalar los alelos que implican mayor riesgo de penetrancia. Algunos de estos *loci* ya han sido definidos (por ejemplo, *CAPN10*, *PPARG*, *KCNJ11* y *SLC30A8*) y se espera que los últimos avances tecnológicos en la tipificación genética, así como la creación de bases de datos genéticos, permitan la rápida determinación de otros genes involucrados.

La farmacogenética difiere de los enfoques clásicos de la genética en que debe existir relación entre los genes y la respuesta a un fármaco. La interacción entre ambos puede ocurrir de diversas formas. La variación genética de la molécula blanco de un medicamento representa un tipo de interacción; tal es el caso de *KCNJ11*, gen que codifica la síntesis de los canales del potasio en las células de los islotes beta y la eficacia del tratamiento con sulfonilureas. Otra clase de genes, denominados «*ADME*», participan en todos los procesos farmacocinéticos de varios medicamentos. En consecuencia, de modo similar a la manifestación de la DBT, la respuesta clínica a los fármacos es un fenómeno complejo en el que participan varios genes en interacción con factores medioambientales.

La confirmación de los perfiles de respuesta a los medicamentos requiere un punto de vista integrador, que considere no sólo la determinación de las variantes funcionales de los genes responsables sino también el conocimiento de los sistemas de señalización y de los mecanismos de acción moleculares.

No obstante, la investigación en farmacogenética presenta numerosas dificultades. La realización de los estudios es sumamente compleja y costosa, y se requieren cohortes de gran tamaño.

Los estudios farmacogenómicos integradores, como los descritos en este trabajo, pueden revelar la diversidad en la respuesta a un tratamiento y guiar la indicación de regímenes personalizados que aseguren la administración del fármaco más adecuado al paciente correcto y en el momento apropiado. El conocimiento de la biología molecular de una enfermedad, así como de la respuesta a los medicamentos, puede permitir la utilización de dosis menores, con mejor tolerancia y eficacia en los casos pertinentes.

Debido a la diversidad de los agentes terapéuticos actuales para el tratamiento de la DBT, el conocimiento del perfil genético de los enfermos puede evitar numerosas pruebas clínicas. Por último, la posibilidad de asociar determinados individuos con fármacos bien tolerados y eficaces puede cambiar ciertos paradigmas de tratamiento. Por ejemplo, la farmacogenética podría anticipar la indicación de tratamiento para los individuos con resultados anormales en la prueba de tolerancia a la glucosa o con hiperglucemia en ayunas antes de la aparición de las manifestaciones de la DBT.

## 14 - Establecen Recomendaciones Específicas para Revertir la Tendencia Actual de Incremento de la Diabetes Tipo 2

Alberti K, Zimmet P, Shaw J

*Diabetic Medicine* 24(5):451-463, May 2007

La prevalencia de diabetes tipo 2 (DBT2) aumentó considerablemente en los últimos años y todo indica que, si no se modifican las condiciones epidemiológicas actuales, la frecuencia seguirá en incremento en todo el mundo. Se estima que aproximadamente del 75% al 80% de los pacientes con DBT fallecen por enfermedad cardiovascular. De hecho, los sujetos con esta patología tienen 2 a 4 veces más riesgo de presentar enfermedad coronaria en comparación con el resto de la población. El pronóstico también es más adverso y el riesgo de accidente cerebrovascular y de enfermedad vascular periférica se encuentra notablemente elevado en sujetos con DBT2. En 2006, la *International Diabetes Federation* (IDF) estableció pautas específicas para la prevención y reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con DBT2.

La enfermedad es consecuencia de la combinación de los factores genéticos y del estilo de vida. Si bien las características genéticas se consideran fundamentales en la aparición de la patología, es necesaria la interacción con factores del estilo de vida, esencialmente aquellos que se asocian con obesidad abdominal, sobrepeso y sedentarismo. Los incrementos más notorios en la prevalencia de DBT se produjeron en poblaciones que cambiaron sustancialmente sus costumbres en términos de dieta y de actividad física.

La DBT se asocia con una fuerte predisposición genética pero todavía no se han identificado los genes responsables. La frecuencia de esta enfermedad se incrementa de manera considerable con la edad; sin embargo, en los últimos años se observó un aumento preocupante en la prevalencia de DBT en adultos jóvenes y adolescentes, especialmente en ciertos países. El antecedente de DBT gestacional aumenta en forma considerable el riesgo de aparición de este trastorno en años posteriores de la vida.

La obesidad representa el factor más importante de riesgo de DBT2 y las estrategias destinadas a reducirla también disminuyen el riesgo de DBT. Varios trabajos sugirieron que la circunferencia de la cintura o el cociente entre la circunferencia de la cintura y la de cadera, que refleja la obesidad abdominal, son parámetros más predictivos de DBT que el índice de masa corporal (IMC). Los hallazgos en conjunto sugieren que la distribución de las grasas es un determinante principal de riesgo.

El sedentarismo es cada vez más común en muchas comunidades y se estima que este cambio contribuyó sustancialmente al aumento de la frecuencia de DBT. Los estudios longitudinales y transversales mostraron que la falta de actividad física es un factor independiente de riesgo de DBT2 en sujetos de ambos sexos.

Aunque todavía no hay información precisa respecto de los factores nutricionales, los estudios en conjunto indican que la ingesta elevada de calorías, el bajo consumo de fibras, la carga glucémica alta y la baja relación entre grasas poliinsaturadas y grasas saturadas son elementos que predisponen a la aparición de DBT.

Muchos individuos prediabéticos presentan otros factores cardiovasculares de riesgo, como obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, baja concentración de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) e hipertensión arterial (síndrome metabólico).

La mayoría de las intervenciones están destinadas a mantener el peso corporal adecuado mediante medidas nutricionales y de actividad física en pacientes con intolerancia a la glucosa (IG) o en sujetos de grupos de riesgo. Las recomendaciones nutricionales son bastante parecidas y hacen hincapié en la reducción de la ingesta de grasas y en el aumento del consumo de vegetales. Asimismo, la mayoría de las normas recomienda actividad física moderada durante 30 a 40 minutos, la mayor parte de los días. En este sentido, el entrenamiento de intensidad alta o de resistencia es particularmente beneficioso.



El estudio Malmö se llevó a cabo en Suecia, en hombres de 47 a 49 años con tolerancia normal a la glucosa o IG. Los primeros fueron asignados a cuidados convencionales, mientras que aquellos con IG o con DBT formaron un grupo de intervención especial (por ejemplo, 6 meses de entrenamiento físico supervisado y 6 meses de intervención nutricional). La frecuencia de DBT fue considerablemente inferior en los individuos de este último grupo y también se observó corrección más importante del trastorno metabólico en comparación con los sujetos del grupo control. A los 12 meses de seguimiento, los participantes con IG sometidos a modificaciones en el estilo de vida tuvieron el mismo índice de mortalidad que los varones con tolerancia normal a la glucosa, y casi la mitad en comparación con los pacientes con IG asistidos de manera convencional.

En el estudio Da Quing se evaluó el efecto de la dieta y de la actividad física durante 6 meses en sujetos chinos de 45 años en promedio, con IG. La dieta se asoció con reducción del 31%, mientras que el ejercicio disminuyó en 46% el riesgo de aparición de DBT2. Ambas medidas combinadas se asociaron con un descenso del 42%.

El *Finnish Diabetes Prevention Study* (DPS) evaluó en forma prospectiva el efecto de las medidas preventivas. Fueron reunidos 522 pacientes con sobrepeso u obesidad e IG, que resultaron asignados a una intervención especial o a medidas convencionales de prevención durante 3.2 años de seguimiento en promedio. En el grupo activo se enfatizó en el mantenimiento adecuado del peso, en la reducción del consumo de grasas y en el aumento de la ingesta de fibras y de la actividad física. A los 2 años de observación, la incidencia de DBT2 en dicho grupo fue casi la mitad de la observada en el grupo control. Cada una de las medidas adoptadas contribuyó en forma sustancial a la reducción del riesgo.

El *Diabetes Prevention Program* (DPP) se realizó en 3 234 adultos de los EE.UU. con IG. A diferencia de los estudios previos, en esta investigación se evaluó una muestra heterogénea de pacientes: se incluyó un porcentaje sustancial de mujeres (68%) y de sujetos de minorías étnicas (45%). Se comparó el efecto de la modificación del estilo de vida, de la metformina y del placebo a lo largo de 2.8 años de seguimiento. Los resultados indicaron que tanto los cambios generales como el tratamiento farmacológico ejercieron efectos positivos en términos de prevención de la DBT2; aunque ambos restauraron la tolerancia a la glucosa, la modificación en el estilo de vida fue más eficaz, en especial en pacientes de edad avanzada. Los participantes asignados a cambios del estilo de vida también mostraron un índice más bajo de mortalidad en comparación con los sujetos que recibieron metformina. La relación entre costo y eficacia de cada estrategia de prevención estuvo estrechamente relacionada con el costo de la metformina en cada país.

Hamman y col. mostraron recientemente que la actividad física permite mantener la pérdida de peso y que disminuye el riesgo de DBT, incluso entre los individuos que no pierden peso. Los hallazgos del DPP también sugieren que la intervención en el estilo de vida mejora los parámetros lipídicos del síndrome metabólico (triglicéridos y HDLc). Además, reduce la incidencia de hipertensión y ejerce un efecto positivo sobre la glucemia en ayunas y la tolerancia a la glucosa.

El *Indian Diabetes Prevention Programme* (IDPP) fue un estudio prospectivo que evaluó si la intervención específica influye en la progresión a DBT. Fueron incluidos sujetos con IG, más delgados y con mayor resistencia a la insulina respecto de las poblaciones de estudios previos. Los resultados revelaron que el riesgo de progresión a DBT es mayor entre los nativos de Asia, que la modificación del estilo de vida y el tratamiento con metformina redujeron considerablemente la incidencia de DBT2 y que la combinación de ambas medidas no se acompañó de un beneficio adicional. El riesgo se redujo en 28.5% con la modificación del estilo de vida, en 26.4% con la metformina y en 28.2% con las 2 estrategias combinadas.

Si bien los resultados del DPS y del DPP mostraron la eficacia de la intervención general, ambos demandaron asistencia profesional considerable para que las medidas preventivas se mantuvieran en el tiempo. Es por ello que quizás estas

estrategias tengan, en la realidad, consecuencias mucho menos marcadas. La intervención farmacológica muchas veces es necesaria para lograr los cambios metabólicos deseados.

Los hallazgos a largo plazo del DPP y del IDPP indican que la metformina es una droga segura. El primer trabajo mostró que la administración de 850 mg de metformina 2 veces al día con las comidas se asocia con reducción de la incidencia de DBT del 31% a los 2.8 años de seguimiento, mientras que la frecuencia de síndrome metabólico disminuye 17%. Sin embargo, señalan los autores, no todos los pacientes con IG son buenos candidatos para la terapia con metformina. El fármaco puede ocasionar acidosis láctica y trastornos renales, hepáticos e isquémicos. Además, el DPP sugirió que la metformina sería menos útil en la prevención o en el retraso en la aparición de la DBT2 en sujetos de 60 años o más.

Una minoría de los pacientes que recibe metformina refiere manifestaciones gastrointestinales adversas; este efecto se minimiza cuando la dosis se incrementa en forma gradual. Los pacientes con IMC de 22 a 29 kg/m<sup>2</sup> responden menos que aquellos con IMC de 30 a 34 o de 35 kg/m<sup>2</sup> o más.

Los datos del IDPP-1 son coincidentes: el tratamiento con metformina se asoció con reducción relativa del riesgo (RRR) del 26% en 531 pacientes delgados con IG, tratados con una dosis más baja de metformina (250 mg, 2 veces por día). El cambio en el estilo de vida se acompañó de un beneficio parecido, mientras que las 2 intervenciones simultáneas no se asociaron con un efecto más importante. A diferencia del DPP, el IDPP sugiere que el mayor beneficio de la metformina se observa en pacientes con IMC inferior a los 30 kg/m<sup>2</sup>.

La acarbosa inhibe la enzima necesaria para digerir los carbohidratos. En el *Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*, la droga se asoció con RRR del 25%, sin variaciones importantes en los diversos subgrupos según edad, sexo e IMC. No obstante, con frecuencia, el fármaco induce efectos adversos digestivos y se asocia con alto índice de abandono de la terapia, factores que limitan la utilización de esta opción con fines preventivos.

También se constató una reducción sustancial (del 49%) en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, fenómeno que no pudo atribuirse por completo a la pérdida de peso y a la mejoría de la presión arterial.

En el DPP, un grupo recibió inicialmente troglitazona, una droga que posteriormente fue retirada del mercado por hepatotoxicidad. En el *Troglitazone in Prevention of Diabetes*, la incidencia acumulada de DBT disminuyó a 0 en los pacientes que recibieron la droga durante más de 3 años. Más recientemente, el *Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication* (DREAM) mostró que la terapia con rosiglitazona se asocia con reducción del 60% en la progresión a DBT; en tanto que el 70% de los participantes recuperó la tolerancia a la glucosa. Los resultados más favorables se observaron en sujetos con IMC más alto al inicio del estudio.

El orlistat inhibe una enzima que metaboliza los triglicéridos en el intestino. Según Heymsfield y col., el fármaco se asoció con descenso de 3 kg a 5 kg en 6 meses y la mejoría se mantuvo durante 4 años. El tratamiento de pacientes obesos con IG (en combinación con la dieta y los cambios en el estilo de vida) reduce la incidencia de DBT. En el *XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects*, los participantes fueron asignados a orlistat o placebo durante 4 años. En el grupo activo se produjo una reducción de 6.9 kg (en comparación con 4.1 kg en el grupo placebo); después de los 4 años se registró una RRR de DBT del 37% (6.2% en comparación con 9%). Sin embargo, el bajo porcentaje de sujetos que completaron la investigación complicó la interpretación de los resultados.

El papel de la sibutramina en la prevención de la DBT sigue sin establecerse.

El rimonabant es el primer antagonista selectivo de los receptores endocannabinoides. En el estudio *RIO-Diabetes* se evaluó la eficacia y la seguridad de la droga en pacientes con DBT2 mal controlada con metformina o sulfonilureas. La combinación de rimonabant, dieta y ejercicio se acompañó de considerable reducción del peso y mejoría de los niveles de

hemoglobina glicosilada; también mejoraron otros factores de riesgo cardiovascular y metabólico.

Algunos estudios efectuados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o con antagonistas de los receptores de angiotensina sugirieron un posible efecto preventivo sobre la aparición de DBT, tal vez en relación con la mejora en la sensibilidad a la insulina. El metanálisis de 12 trabajos clínicos efectuado recientemente por Abuissa y col. reveló que los inhibidores de la enzima convertidora y los antagonistas de los receptores de angiotensina se asociaron con reducción del 27% y 23% del riesgo de DBT, respectivamente. Sin embargo, en el DREAM, el ramipril no se acompañó de este beneficio.

Por último, agregan los autores, la idea de administrar un comprimido que combine las propiedades beneficiosas de los antihipertensivos, la aspirina y las estatinas es muy interesante.

La intervención temprana y evitar o demorar la progresión de la enfermedad se asocian con enormes beneficios, en términos económicos individuales y de la sociedad. El costo de la intervención (farmacológica o general) varía sustancialmente de un país a otro de manera tal que se requieren modelos específicos; aun así, todas las investigaciones al respecto indican que la prevención de la enfermedad es económicamente favorable, en todas las circunstancias.

Debido a que no se han publicado estudios con seguimiento prolongado (más de 10 años), los modelos computarizados pueden ser útiles para determinar las consecuencias clínicas y económicas a largo plazo de los programas de prevención. Por el contrario, los estudios a corto plazo seguramente no son adecuados para captar las consecuencias asociadas con las complicaciones de la enfermedad y, por ende, subestiman el costo total. Los modelos deben ajustarse a cada contexto en particular.

La detección precoz de pacientes con IG y otros factores de riesgo permite poner en marcha las medidas preventivas necesarias. La IDF considera esencialmente 2 grupos: sujetos con alto riesgo de presentar DBT y la población en conjunto. La estrategia de la IDF incluye 3 pasos principales: la identificación de los pacientes con mayor riesgo, la valoración del riesgo y la intervención preventiva específica. El primer paso se logra mediante métodos de rastreo con datos clínicos y demográficos; por lo general, no se incluyen determinaciones de la glucemia. En este contexto, la edad y el antecedente familiar de DBT serían los factores más importantes de riesgo. No obstante, la mayoría de las estrategias se evaluaron en poblaciones europeas, por lo que su aplicabilidad en otras comunidades se asocia con diferente sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo. La IDF recomienda el uso de cuestionarios simples para identificar los pacientes de mayor riesgo, que deben ser más investigados en otros estudios. En el paso 2, la determinación de la glucemia es una medida central. De hecho, cuando la glucemia es de 110 a 125 mg/dl está indicada la prueba de tolerancia a la glucosa. La IG se considera un factor importante de riesgo de DBT2 y, por lo tanto, en los sujetos con este diagnóstico se pueden implementar medidas específicas para evitar o retrasar la progresión de la enfermedad. Por último, el paso 3 incluye las medidas generales y farmacológicas señaladas con anterioridad.

A nivel de población, debe tenerse en cuenta el efecto sustancial de la obesidad sobre la IG y su progresión. La modificación de los hábitos del estilo de vida en la comunidad es un punto esencial si se quiere revertir la tendencia epidemiológica actual. En este contexto, añaden los autores, la DBT es una enfermedad de inicio lento, de manera tal que la prevención no puede basarse en una medida única. La estrategia debe ser mundial y sostenida en el tiempo. La educación –en forma aislada– no parece asociarse con beneficios obvios en este sentido, en especial en las sociedades que alientan un estilo de vida «no saludable». Los profesionales de la salud deben recibir ayuda de grupos no relacionados directamente con la atención médica (por ejemplo, la industria de alimentos).

Uno de los estudios de población más amplios se realizó en el Reino Unido en 24 155 participantes. Durante el seguimiento de 4.6 años en promedio, el riesgo de DBT fue sustancialmente más bajo entre los individuos que habían logrado los 5 objetivos de prevención –IMC inferior a los 25 kg/m<sup>2</sup>, ingesta de grasas por debajo del 30%, consumo de menos de 10% de grasas

saturadas, ingesta de fibras de 15 g/1 000 kcal o más alta y actividad física superior a las 4 horas por semana–; sin embargo, para lograr estos objetivos es necesaria la participación gubernamental. El *Development Programme for the Prevention and Care of Diabetes in Finland 2000-2010* incluye una estrategia poblacional e individual y sus resultados se esperan con gran ansiedad. Mientras tanto, los programas destinados a prevenir la enfermedad cardiovascular también podrían ser útiles para evitar o demorar la aparición de DBT. Sólo una estrategia multidisciplinaria permitirá alcanzar los objetivos deseados; las características étnicas y culturales de cada población deben ser especialmente consideradas cuando se implementan medidas destinadas a la comunidad, concluyen los autores.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat053/07730001.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat053/07730001.htm)

## 15 - Actualizan las Alternativas Terapéuticas para la Neuropatía Periférica Diabética Dolorosa

Chong M, Hester J

Drugs 67(4):569-585, 2007

La neuropatía periférica es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus y sus manifestaciones pueden incluir el dolor crónico. Algunos estudios han notificado que la prevalencia de la neuropatía periférica diabética dolorosa (NDD) en la población general es de 16% y se espera que se incremente debido a la mayor incidencia de obesidad en todo el mundo.

La fisiopatología de la NDD es compleja. Además de los cambios metabólicos y de la insuficiencia vascular relacionados con la enfermedad, también podría deberse a alteraciones del factor de crecimiento y de los canales iónicos en la membrana de los nervios periféricos.

Los objetivos de este artículo fueron revisar la literatura médica acerca de la NDD y proporcionar guías terapéuticas basadas en las pruebas de calidad más adecuadas actualmente disponibles.

El dolor neuropático es aquel debido a una lesión primaria o a disfunción del sistema nervioso periférico o central. Su diagnóstico se basa en el antecedente de dolor (espontáneo, continuo o intermitente), de carácter urente, punzante, con sensación de hormigueo, calor o adormecimiento, y distribución coincidente con uno o más dermatomas. En el examen físico es posible hallar alteraciones de la sensibilidad táctil o termalgésica y pueden observarse alodinia o hiperpatía.

Se han creado algunas escalas para cuantificar los síntomas, pero su empleo aún no ha tenido amplia aceptación en la práctica clínica. Los estudios neurofisiológicos suelen confirmar el diagnóstico de neuropatía periférica, pero pueden no revelar alteraciones de la conducción nerviosa debido a que las fibras afectadas corresponden preferentemente a aquellas no mielinizadas y a las mielinizadas de menor calibre, que no son examinadas adecuadamente con estos estudios. La determinación de los umbrales de la sensibilidad térmica puede ser más apropiada para confirmar la afección de las fibras mencionadas, pero su disponibilidad es limitada. A su vez, la biopsia de piel o de nervio periférico suele indicarse sólo cuando la etiología del cuadro clínico es incierta. En consecuencia, el diagnóstico de la NDD es fundamentalmente clínico y deben excluirse otras causas responsables de neuropatía crónica dolorosa, como el alcoholismo, la infección por VIH, la gammapatía monoclonal, la amiloidosis, las deficiencias de vitaminas, entre otras.

El tratamiento de los pacientes con NDD incluye estrategias dirigidas a controlar los procesos fisiopatológicos subyacentes a la enfermedad y a aliviar los síntomas.

En general se acepta que, en los pacientes diabéticos, la reducción del riesgo de presentar neuropatía periférica disminuye también la probabilidad de NDD, a pesar de que la relación entre

el control de la glucemia, la aparición y la gravedad de la última afección aún es motivo de debate, debido a contradicciones en los resultados de importantes estudios. Dado que se ha demostrado una relación entre los valores plasmáticos de la hemoglobina glicosilada y las complicaciones a nivel de la microcirculación, se recomienda a todos los pacientes el control riguroso de la glucemia.

En relación con los fármacos con acción sobre el metabolismo de la glucosa, algunos ensayos clínicos terapéuticos han demostrado la utilidad del fidadrestat y epalrestat, dos agentes inhibidores de la aldosa reductasa, para atenuar el dolor y retardar la progresión de la NDD.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, en conjunto, parecen prevenir las complicaciones de la microcirculación y la lesión de diversos órganos relacionadas con la diabetes. Además, el tandolapril, uno de estos agentes, mejoró los síntomas de la neuropatía diabética, en comparación con placebo. También se ha planteado la posibilidad de que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) ejerzan un efecto protector de los nervios periféricos, dado que la hipertrigliceridemia es otro factor de riesgo para la neuropatía diabética.

Numerosos estudios han demostrado que el ácido alfa-lipoico (ácido tióctico), un potente antioxidante, mejora los signos y los síntomas asociados con la NDD.

Por último, el trasplante de páncreas es la única medida terapéutica capaz de restablecer la secreción endógena de insulina, con respuesta a los mecanismos de retroalimentación, en los pacientes diabéticos. En una serie de 26 individuos, en quienes se realizó trasplante renal y pancreático, los estudios neurofisiológicos indicaron aumento de la velocidad de conducción y de la amplitud de los potenciales de acción nerviosos un año después de los procedimientos. Sin embargo, esta opción puede resultar inadecuada para algunos casos debido a las complicaciones de la intervención y de la inmunosupresión requerida.

Un estudio reciente, aleatorizado y a doble ciego demostró que la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea disminuye significativamente el dolor y la disestesia.

Algunos estudios abiertos demostraron el beneficio de la acupuntura para tratar la NDD, mientras que las pruebas acerca de la utilidad de la estimulación de la médula espinal o de la estimulación magnética transcraneal tampoco son concluyentes.

Entre los fármacos empleados para el alivio sintomático de los pacientes con NDD se distinguen 2 categorías: los agentes analgésicos tradicionales y los fármacos complementarios, como los antidepresivos y los anticonvulsivos.

Existen pruebas, proporcionadas por ensayos de adecuada calidad metodológica y controlados con placebo, que permiten recomendar el uso de tramadol o de oxycodona como tratamiento sintomático para la NDD. Sin embargo, la duración de estos estudios fue breve y debe considerarse la posibilidad de aparición de eventos adversos relacionados con los agonistas de los receptores opioides, en particular, tolerancia, cuando se emplean por tiempo más prolongado. Por lo tanto, los analgésicos opioides no deben indicarse en pacientes con antecedente de adicción al alcohol o a drogas y tampoco deben considerarse como alternativa terapéutica de primera elección.

A pesar de su utilización difundida, no se dispone de pruebas para avalar la prescripción de codeína o de la combinación de codeína y paracetamol a pacientes con NDD.

Sindrup y Jensen, en un metanálisis basado en diversos ensayos clínicos en los que se comparó el efecto de la imipramina (en dosis de 150 a 200 mg/día) o de la amitriptilina (90 mg/día) con placebo, hallaron que dichas drogas lograron mayor alivio sintomático que el placebo. También se ha evaluado la eficacia de la clomipramina y de la desipramina. La limitación principal de los estudios mencionados fue la escasa cantidad de participantes.

En conjunto, el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para lograr una reducción del dolor > 50% es 3.4.

Algunos estudios con muestras pequeñas han señalado que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, fluoxetina, paroxetina y citalopram son superiores al placebo para mejorar los síntomas de la NDD.

También se dispone de pruebas que señalan la eficacia del inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina –venlafaxina–, en dosis de entre 150 y 225 mg/día, para tratar la neuropatía diabética. Sin embargo, este fármaco puede causar

arritmias cardíacas y un especialista debe controlar a los pacientes que la utilizan. Con otro agente farmacológico de igual clase, la duloxetina, se han obtenido resultados muy favorables y se ha logrado una reducción del 50% del dolor en el 53% de los sujetos tratados con dosis de 120 mg/día.

La eficacia de la carbamazepina para atenuar los síntomas relacionados con la NDD se investigó en la década de 1960; en la actualidad, su indicación es infrecuente debido a la posibilidad de eventos adversos asociados con su uso y al desarrollo de nuevos agentes antiepilépticos. Por las mismas razones, la prescripción de ácido valproico es poco habitual.

El uso de gabapentina y pregabalina está avalado por las pruebas más concluyentes disponibles hasta la fecha, aportadas por ensayos clínicos de gran tamaño y controlados con placebo.

El NNT para lograr una reducción > 50% en la intensidad del dolor neuropático con gabapentina (en dosis de 3.6 g/día o mayores) es 3.7, mientras que con pregabalina (300 a 600 mg/día) se encuentra entre 3.3 y 4.1. Actualmente no existe información que recomiende alguno de estos fármacos sobre el otro, pero las diferencias en el costo, la disponibilidad y la experiencia clínica inclinan la elección a favor de la gabapentina.

La lamotrigina (administrada en dosis mayores de 200 mg/día), la oxcarbazepina (1 800 mg/día) y el topiramato (400 mg/día) han resultado eficaces en comparación con placebo para disminuir la intensidad del dolor en sujetos con neuropatía diabética, aunque no es posible recomendarlos aún para la práctica clínica.

Para pacientes de edad más avanzada o que reciben múltiples fármacos, en quienes la posibilidad de inducir eventos adversos es mayor, los medicamentos de uso tópico pueden ser la opción más adecuada. La aplicación local de capsaicina, varias veces por día y durante 6 semanas como mínimo, produce alivio del dolor de magnitud similar a la amitriptilina administrada por vía oral. Sin embargo, algunos pacientes no logran tolerar la sensación urente al inicio del tratamiento. Los parches de lidocaína al 5% y el aerosol de dinitrato de isosorbide también pueden resultar en cierto beneficio terapéutico para los pacientes.

Entre los diversos fármacos con acción sobre los receptores glutamatérgicos NMDA, la lacosamida, un nuevo agente antiepiléptico, ha mostrado resultados promisorios en ensayos clínicos controlados con placebo. También se encuentran en investigación algunos análogos de la capsaicina. La combinación de dos agentes terapéuticos, en bajas dosis, es otra posibilidad que debería ser investigada adicionalmente.

Si bien todos los medicamentos mencionados son eficaces para el alivio sintomático de la NDD, no está claro cuál de ellos debería considerarse como primera elección. Se han realizado muy pocas comparaciones directas entre las alternativas disponibles y sus resultados han sido contradictorios. Por ejemplo, un trabajo que comparó los efectos de la gabapentina con los de la amitriptilina concluyó que no había ninguna diferencia significativa entre ambas, mientras que otro estudio halló que el primer agente era más efectivo y mejor tolerado que el segundo.

Los eventos adversos asociados con cada clase de fármacos pueden guiar la elección del tratamiento. La amitriptilina posee efecto anticolinérgico, por lo que debe usarse con cautela en pacientes con glaucoma, cardiopatía o síntomas prostáticos, y puede causar hipotensión postural y sedación. La gabapentina y la pregabalina, en menor grado, producen alteraciones cognitivas. A su vez, el tramadol y la oxycodona deberían emplearse durante períodos breves, junto con algún otro fármaco con acción más lenta, como la duloxetina, para evitar la aparición de dependencia física y tolerancia.

Por lo tanto, si se considera que la eficacia de todos los agentes terapéuticos es similar, la elección de cualquiera de ellos deberá basarse en las características de cada caso individual.

La gran cantidad de fármacos disponibles para tratar la NDD sugiere que ninguno es completamente efectivo para modificar la etiología o controlar los síntomas de esta afección. Mientras continúa la investigación para determinar la opción más efectiva y mejor tolerada, señalan los autores, la prevención y el diagnóstico temprano desempeñan un papel importante para prevenir las complicaciones de la diabetes.