

## Artículos seleccionados

Los textos de esta sección están redactados en español en base a las pautas de estilo editorial de los Resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: objetividad, fidelidad a las opiniones de los autores, sin comentarios de los médicos especialistas que los redactan, brevedad y amenidad.

### 2 - Duloxetina en el Tratamiento a Largo Plazo del Dolor Asociado a la Neuropatía Periférica Diabética: Ensayo Clínico Aleatorizado, Controlado y Abierto, de 52 Semanas de Duración

Wernicke J, Raskin J, Rosen A y colaboradores

Lilly Research Laboratories, Indianápolis, EE.UU.; Lilly Research Laboratories, Toronto, Canadá

[Duloxetine in the Long-Term Management of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain: An Open-Label, 52-Week Extension of a Randomized Controlled Clinical Trial]

Current Therapeutic Research 67(5):283-304, Sep 2006

*En pacientes diabéticos afectados por neuropatía, el empleo de duloxetina se asoció con resultados similares o significativamente mejores que el tratamiento estándar en aspectos como tolerabilidad, incidencia de complicaciones y calidad de vida.*

El dolor secundario a la neuropatía periférica es una complicación que afecta del 10% al 20% de los pacientes con diabetes. La ausencia de un adecuado control metabólico parece ser la condición fundamental para la aparición de este trastorno, aunque su patogenia no está del todo aclarada. Los fármacos más utilizados para su tratamiento son los antidepresivos tricíclicos (ej. amitriptilina, imipramina, desipramina), algunos anticonvulsivos (ej. gabapentina) y analgésicos opioides (ej. tramadol, oxiconodona de liberación controlada). La efectividad de estas drogas está limitada por la presencia de efectos adversos anticolinérgicos, por el bloqueo alfa-adrenérgico y sobre el sistema nervioso central.

Hay estudios que indican que frente al dolor se activan circuitos inhibitorios que tienen su origen en el cerebro y la médula espinal, y que inducen –vía descendente– analgesia a través de la liberación de serotonina y noradrenalina.

El clorhidrato de duloxetina es un fármaco que inhibe la recaptación de estos dos neurotransmisores y que en el año 2004 fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la depresión mayor y el dolor asociado a la neuropatía diabética. Un ensayo clínico demostró que el tratamiento con duloxetina durante 12 semanas se asoció con alivio significativo del dolor con respecto al placebo. El fármaco fue efectivo en dosis de 60 mg y 120 mg por día aunque mejor tolerado en una única dosis diaria de 60 mg.

El objetivo del presente estudio fue analizar si el tratamiento del dolor (durante 52 semanas) con duloxetina en pacientes afectados por neuropatía diabética interfiere con la terapéutica de la enfermedad de base (diabetes). Además, se examinó su efectividad frente a la terapia estándar y se determinó si influía en la aparición de complicaciones relacionadas con la progresión de la enfermedad.

#### Materiales y métodos

Se trató de un estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico que fue la extensión de uno previo de 12 semanas donde participaron pacientes con dolor asociado a neuropatía periférica diabética y que fueron asignados a recibir tratamiento con distintas dosis de duloxetina (20 mg/día, 60 mg/día o 120 mg/día) o placebo. Tras la finalización de esta etapa los pacientes fueron redistribuidos en dos grupos y asignados en forma aleatoria a recibir duloxetina 60 mg dos veces al día o tratamiento estándar hasta completar 52 semanas.

Los participantes debían ser mayores de 18 años, tener diagnóstico de diabetes (tipo 1 o 2) y padecer dolor secundario a neuropatía periférica durante al menos los 6 meses previos. Se excluyeron los individuos con trastornos psiquiátricos.

A lo largo del estudio se controló a los pacientes en un comienzo cada 2 semanas, y luego cada 4, 8 y 12 semanas. Durante cada control se registraban los signos vitales, se indagaba sobre la presencia de efectos adversos, sobre el uso de alguna otra medicación y sobre la aparición de episodios de hipoglucemia.

En cada visita posterior a la semana 4 se realizaron análisis de sangre (química y electrolitos). En las semanas 20 y 52 se analizaron los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) y de los lípidos plasmáticos. Al finalizar el estudio se efectuaron hemogramas y análisis de orina.

En la semana 52 se evaluó la presencia de complicaciones relacionadas con la diabetes. La progresión de la neuropatía se valoró mediante la utilización de la escala de Michigan (la parte referida al examen físico) y la progresión de la nefropatía a través de la medición de los cambios en el cociente microalbúmina/creatinina.

Por su parte, el avance de la retinopatía se midió a través del examen clínico (deterioro de la agudeza visual, necesidad de procedimientos quirúrgicos, fotocoagulación o vitrectomía) y por medio del análisis fotográfico del fondo de ojo.

Se utilizaron dos cuestionarios, el SF-36 y el EQ-5D, que sirvieron para evaluar la calidad de vida. El cuestionario SF-36 mide el estado de salud en base a ocho aspectos: funcionamiento físico, limitaciones en las tareas cotidianas por trastornos físicos, por trastornos psíquicos, dolor corporal, percepciones generales de salud, vitalidad, comportamiento social y salud mental. Por su parte, el cuestionario EQ-5D evalúa movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor o molestia y ansiedad o depresión.

El análisis estadístico se realizó mediante el modelo ANOVA para medir los cambios encontrados con respecto a las características basales. Las variables categóricas fueron analizadas con las pruebas Cochran-Mantel-Haenszel y de Fisher.

#### Resultados

De los 457 pacientes que participaron de la primera etapa del estudio, 337 (73.7%) ingresaron en la segunda y completaron 52 semanas de tratamiento. En esta segunda etapa 222 pacientes recibieron duloxetina, y 115, tratamiento estándar. La mayoría de los sujetos presentaba diabetes tipo 2 (88.4%).

En los dos grupos los participantes recibieron otros medicamentos como hipoglucemiantes orales, antihipertensivos y antiinflamatorios no esteroides. En el grupo que recibió tratamiento estándar los fármacos más utilizados para el control del dolor fueron, en orden de frecuencia, gabapentina (47.8%), venlafaxina (22.6%), amitriptilina (22.6%) y ácido alfa-lipoico (10.4%).

No hubo diferencias significativas en las tasas de interrupción global entre ambos grupos: el 28.4% de los participantes del grupo duloxetina interrumpió el tratamiento, en comparación con el 19.1% de los integrantes del grupo control. Tampoco se encontraron diferencias significativas en las tasas de interrupción debida a efectos adversos (14.0% de los tratados con duloxetina vs. 9.6% de los que recibieron tratamiento estándar). Los dos efectos adversos que se asociaron más frecuentemente con la interrupción del estudio fueron infarto de miocardio e hipertensión arterial.

Del total de pacientes que participaron de la segunda fase del estudio, 87.8% presentaron uno o más efectos adversos. En el grupo control se registró un mayor número de participantes con estos efectos, aunque esta diferencia no

alcanzó significación estadística. En este grupo los efectos adversos más frecuentes fueron somnolencia (13%), mareos (11.3%), cefalea (10.4%) y vómitos (10.4%).

En el grupo duloxetina la incidencia de efectos adversos fue menor del 10% y entre los más frecuentes cabe mencionar los mareos (9%), fatiga (9%), náuseas (7.7%), cefalea (7.7%) y somnolencia (6.8%).

Del total de participantes del estudio, 54 (16%) presentaron efectos adversos serios (infarto de miocardio, celulitis, accidente cerebrovascular, dolor torácico, neumonía e insuficiencia renal aguda), sin apreciarse diferencias significativas entre los grupos. En el grupo duloxetina dos pacientes fallecieron, uno por sepsis y otro tras presentar infarto agudo de miocardio.

Hasta la semana 40 un porcentaje significativamente menor de pacientes tratados con duloxetina presentó episodios de hipoglucemia en comparación con los controles (13.5% vs. 25.8%,  $p < 0.020$ ). Con respecto al resto de los parámetros bioquímicos los resultados fueron variados: los pacientes tratados con duloxetina presentaron elevación significativa de la glucemia en ayunas y disminución significativa en la concentración de sodio plasmático, mientras que los controles mostraron una elevación significativa de los niveles de cloro y creatinina y disminución –también significativa– de las transaminasas y el colesterol.

Los valores de HbA<sub>1c</sub> fueron similares en ambos grupos. Todos los pacientes presentaron descenso en los valores de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad, pero esta disminución fue significativamente menor en los tratados con duloxetina.

Entre los grupos no hubo diferencias significativas en cuanto a la progresión de las complicaciones (neuropatía, retinopatía y nefropatía) relacionadas con la enfermedad.

Ciento diecinueve pacientes tratados con duloxetina (54.3%) y 50 de los que recibieron tratamiento estándar (43.5%) presentaron incrementos mayores o iguales a 10 latidos por minuto en la frecuencia cardíaca. Se encontró una disminución significativa en la duración de los intervalos QT y PR entre los tratados con el fármaco, pero cuando los intervalos QT se corrigieron (por el método Fridericia o Bazett) los cambios desaparecían.

En relación con las respuestas obtenidas en los cuestionarios sobre calidad de vida se demostró que los pacientes que recibieron duloxetina presentaron mejores puntajes en el cuestionario EQ-5D y en la categoría que evaluaba dolor corporal del cuestionario SF-36.

## Discusión

En este estudio abierto y multicéntrico del que participaron pacientes diabéticos con dolor asociado a neuropatía periférica se comprobó que la duloxetina fue bien tolerada por la mayoría de los participantes. No se advirtió que el tratamiento con este fármaco incrementara la frecuencia de efectos adversos. Por el contrario, algunos de estos efectos fueron significativamente más frecuentes entre los pacientes que recibieron el tratamiento estándar.

Se apreciaron diferencias significativas en diversos parámetros bioquímicos, sobre todo elevación de la glucemia en ayunas, entre los tratados con duloxetina. Esto puede sugerir que el fármaco interfiere con el control metabólico de la enfermedad, sin embargo no se observaron alteraciones en los niveles de HbA<sub>1c</sub>. En opinión de los autores, se necesitan más estudios para evaluar el impacto real de esta alteración sobre el curso de la enfermedad.

Entre los participantes del estudio no se observaron cambios en cuanto a la progresión de las complicaciones neurológicas, renales u oftalmológicas de la enfermedad. No se detectaron diferencias en parámetros como presión arterial o peso corporal. Los pacientes tratados con duloxetina tuvieron mayor incremento en la frecuencia cardíaca pero sin repercusión clínica significativa.

En cuanto a los resultados obtenidos en los cuestionarios sobre calidad de vida, los pacientes tratados con el fármaco

mostraron mejores puntajes en la categoría dolor corporal del cuestionario SF-36. A su vez, según los resultados del cuestionario EQ-5D, el impacto negativo del tratamiento sobre la calidad de vida fue significativamente menor entre quienes recibieron duloxetina en comparación con aquellos que recibieron tratamiento estándar.

El estudio tuvo limitaciones que pudieron introducir sesgos y que deben ser tenidas en cuenta a la hora de analizar sus resultados. Entre estas limitaciones cabe destacar dos: la ausencia de doble ciego en la asignación de los participantes (los médicos tratantes sabían el grupo al cual pertenecían los pacientes) y la gran heterogeneidad de tratamientos que recibieron los integrantes del grupo control o estándar.

## Conclusiones

Según los autores, el presente estudio muestra que los pacientes diabéticos con dolor asociado a neuropatía periférica tratados con duloxetina presentaron resultados similares o significativamente mejores en aspectos tales como tolerabilidad, incidencia de complicaciones y calidad de vida que aquellos que recibieron tratamiento estándar.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat051/07115012.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat051/07115012.htm)

## 3 - Resistencia a la Insulina e Hipertensión: la Cuestión del Huevo y la Gallina

Hu F, Stampfer M

Harvard School of Public Health; Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[*Insulin Resistance and Hypertension: The Chicken-Egg Question Revisited*] *Circulation* 112(12):1678-1680, Sep 2005

*La hipertensión y la resistencia a la insulina comparten factores de riesgo dietarios y del estilo de vida, además de vías fisiopatológicas similares como la inflamación y la disfunción endotelial.*

La resistencia a la insulina (RI) se asocia con una reducción de la captación de glucosa mediada por insulina en tejidos sensibles a esta última, como el músculo esquelético, y la respuesta compensadora para mantener los niveles normales de glucemia es la hiperinsulinemia.

En estudios epidemiológicos suele emplearse el nivel de insulina en ayunas como marcador de la RI. En personas con glucemia normal, la insulinemia en ayunas presenta buena correlación con la captación de glucosa determinada por el método de referencia, el clampeo hiperinsulinémico euglicémico. No obstante, la correlación es más baja en pacientes con intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2 (DBT2).

Si bien la insulina en ayunas es una medida razonable de la RI, la variabilidad de la secreción de insulina puede potencialmente ser un factor de confusión. Por lo tanto, se han empleado otros índices derivados de la insulina y de la glucemia en ayunas para estudiar la RI en estudios clínicos y poblacionales: el *Homeostasis Model Assessment* (HOMA), el *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (QUICKI) y el *Insulin Sensitivity Index* (ISI).

El papel de la RI en la fisiopatología de la DBT2 ha sido ampliamente aceptado. Sin embargo, la relación entre RI y presión arterial es aún discutible. Hace aproximadamente 40 años se observó que los pacientes con hipertensión esencial no diabéticos presentaban concentraciones de insulina en plasma significativamente más elevadas que los sujetos normotensos. Esto fue confirmado en varios estudios longitudinales, aunque

los resultados no fueron del todo homogéneos. En algunos estudios, la asociación entre hiperinsulinemia e hipertensión de reciente aparición no persistió luego del ajuste por el índice de masa corporal (IMC). Esto sugiere que la asociación parece tener relación con la obesidad. Por lo tanto, aún se debate el papel causal de la RI y la hiperinsulinemia compensadora en la aparición de hipertensión.

En el *Framingham Offspring Study*, Årnlöv y col. investigaron la relación entre la sensibilidad a la insulina y la incidencia de hipertensión durante 4 años en 1 933 personas sin hipertensión, mediante el ISI. Los resultados mostraron que los quintiles mayores de sensibilidad a la insulina se asociaron con menor incidencia progresiva de hipertensión luego del ajuste por el sexo y la edad. Esta relación se vio algo atenuada –aunque persistió estadísticamente significativa– luego del ajuste por el IMC. No obstante, la asociación se tornó no significativa luego del ajuste por las presiones arteriales sistólica y diastólica. Los análisis estratificados por edad, IMC y presión arterial mostraron que en el modelo multivariado final el ISI se asoció significativamente con una menor incidencia de hipertensión o de progresión de la presión arterial en personas menores de 51 años con IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> y presión arterial inicial < 130/85 mm Hg. La sensibilidad a la insulina no presentó relación significativa con la hipertensión en pacientes de mayor edad o con sobrepeso o en aquellos con una presión arterial de 130/85 mm Hg o mayor.

Este estudio, a diferencia de los trabajos previos, tiene varios puntos a favor, como una considerable muestra de personas normotensas, mediciones estandarizadas y repetidas de la presión arterial y el empleo del índice validado ISI en lugar del nivel de insulina plasmática en ayunas. Aun así, este ensayo no resuelve en forma clara la discusión respecto de la relación causal entre RI e hipertensión. Aunque los autores sugirieron que el estudio presentaba suficiente poder para detectar un efecto estadísticamente significativo en el subgrupo de participantes menores de 51 años con IMC normal y presión arterial < 130/85 mm Hg, los análisis incluyeron una interacción estadística de 3 vías: edad x IMC x presión arterial. No queda claro si esta interacción fue estadísticamente significativa y, aunque lo haya sido, eso no implica interacción biológica. Aunque la asociación significativa en participantes más jóvenes de peso normal sugiere que es menos probable que los resultados presenten confusión por la edad y el IMC, la ausencia de relación dosis-respuesta entre ISI e incidencia de hipertensión y progresión de la presión arterial en el subgrupo va en contra de una interpretación causal.

Es poco probable que esta discusión pueda resolverse por completo con la realización de estudios clínicos debido a las complejas y potencialmente recíprocas relaciones entre la RI y la hipertensión. Tampoco es probable que sean concluyentes grandes estudios longitudinales adicionales con mediciones repetidas de sensibilidad a la insulina, presión arterial y otros componentes del síndrome metabólico (SM), ya que tanto la sensibilidad a la insulina como la presión arterial son variables continuas y no existen definiciones estándar ni puntos de corte para la RI.

Si bien la mayoría de los estudios han intentado averiguar si la RI predice la aparición de hipertensión, también podría considerarse si una presión arterial más elevada predice hiperinsulinemia o aumento de la RI. El estudio longitudinal *Atherosclerosis Risk in Communities*, con 9 020 participantes no diabéticos, identificó varios predictores de hiperinsulinemia (insulina sérica en ayunas  $\geq$  percentilo 90) durante 11 años de seguimiento, incluidos la relación cintura/cadera, los niveles de ácido úrico y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), así como el inicio en el hábito de fumar o la evolución a obesidad durante el estudio. Estos análisis sugieren que la relación entre hipertensión e hiperinsulinemia probablemente no sea unidireccional. Por lo tanto, podría resultar imposible resolver por completo la cuestión del huevo y la gallina, aun con estudios prospectivos adecuadamente diseñados.

Existen varias razones biológicas por las cuales la RI y la hiperinsulinemia compensadora preceden la aparición de

hipertensión. En un estudio, la infusión de insulina en seres humanos condujo a la elevación de los niveles de noradrenalina y de la presión sistólica y de pulso independientemente de la glucemia. No obstante, otros trabajos mostraron que la infusión aguda de insulina dentro del intervalo fisiológico produjo vasodilatación a nivel del antebrazo y no elevó la presión arterial.

Por otro lado, la insulina puede incrementar la retención de sodio en forma directa mediante el aumento de la reabsorción tubular renal y en forma indirecta a través de la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). El sodio participa en la hipertensión esencial y se ha sugerido que la RI podría causar hipertensión en individuos sensibles a la sal. La ingesta aumentada de sodio puede conducir a RI e incrementar el riesgo de DBT2. Esto indica que la hipertensión y la RI pueden no ser una causa de otra sino compartir causas comunes. Los principales factores determinantes de hipertensión y RI incluyen la obesidad, el aumento de peso, una dieta no saludable y el sedentarismo. La proteína C-reactiva (PCR) es un importante predictor de RI y DBT2 y se asocia con un incremento del riesgo de hipertensión. Es decir, que la inflamación podría ser el mecanismo subyacente tanto de la RI como de la hipertensión.

La estrecha relación entre RI e hipertensión puede comprenderse mejor en el contexto del SM. Reaven describió el síndrome X compuesto por RI con hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertensión esencial, obesidad e intolerancia a la glucosa o DBT2. En 1998 surgió la denominación de SM y en 2001 fue definido por el NCEP ATP III como la presencia de al menos 3 criterios de los siguientes: obesidad central, hipertrigliceridemia, HDLc disminuido, hipertensión y alteración de la glucemia en ayunas o DBT. La RI es considerada la característica central del SM ya que se asocia estrechamente con todos los demás componentes y con marcadores inflamatorios, factores trombotogénicos y disfunción endotelial. Todos estos factores parecen incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular. En varios estudios epidemiológicos el SM fue un fuerte predictor de morbilidad y mortalidad cardiovascular. En contraste, la asociación entre hiperinsulinemia y riesgo de enfermedad coronaria es más débil. A nivel clínico, la evaluación del SM parece más práctica y útil que la determinación de los niveles de insulinemia en ayunas.

Debido a que la hipertensión y la RI comparten factores de riesgo dietarios y del estilo de vida y vías fisiopatológicas similares como inflamación y disfunción endotelial, las intervenciones farmacológicas y sobre el estilo de vida que mejoran la sensibilidad a la insulina podrían también disminuir el riesgo de hipertensión y de enfermedad cardiovascular.

En un estudio clínico aleatorizado donde se evaluó el efecto de la dieta mediterránea (mayor consumo de frutas, vegetales, granos enteros, nueces y aceite de oliva y menor ingesta de carbohidratos refinados y grasas animales) sobre el SM y los factores de riesgo cardiovascular, los pacientes en el grupo de intervención presentaron mayor reducción de peso que el grupo control, así como una disminución significativa de las concentraciones séricas de PCR y en la presión arterial, mejora de la sensibilidad a la insulina y de la función endotelial, y reducción significativa de la prevalencia de SM.

Por lo tanto, las modificaciones en la dieta y del estilo de vida pueden actuar sobre las causas fundamentales del SM, con mejora de la sensibilidad a la insulina y disminución de múltiples factores de riesgo cardiovascular.

Respecto de la estrategia farmacológica, las tiazolidindonas (TZD) son una clase de antihipertensivos con propiedades de sensibilización a la insulina que también pueden reducir la presión arterial, los niveles de triglicéridos, los marcadores inflamatorios y aumentar los niveles de HDLc. Sus efectos metabólicos son complementarios a los efectos beneficiosos sobre los lípidos de las estatinas en el tratamiento de pacientes con DBT2 y SM. Los antihipertensivos, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueantes de los receptores de angiotensina, mejoran la sensibilidad a la

insulina y previenen o retrasan el inicio de la DBT2. Las acciones de estas dos clases de fármacos sobre la sensibilidad a la insulina y la diabetes están en parte mediadas por el bloqueo del SRAA y por la mejoría de la función endotelial en tejidos periféricos como el músculo esquelético.

Varios datos clínicos y epidemiológicos demuestran la estrecha relación que existe entre la RI y la hipertensión. Los autores señalan que, a pesar de que nunca pueda resolverse la cuestión del huevo y la gallina respecto de la RI y la hipertensión, esto no debe impedir la implementación de acciones efectivas sobre el estilo de vida e intervenciones para prevenir y tratar la RI, la hipertensión y el SM.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat051/06n17004.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat051/06n17004.htm)

#### 4 - Control Metabólico en Pacientes con Diabetes Tipo 2 Tratados con Insulina Humalog® Mix50™ Inyectada Tres Veces por Día: Comparación Transversa con Insulina Humana 30/70

Schemthaner G, Kopp H, Ristic S y colaboradores

Rudolfstiftung Hospital, Viena, Austria; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianápolis, EE.UU.

[Metabolic Control in Patients with Type 2 Diabetes Using Humalog® Mix50™ Injected Three Times Daily: Crossover Comparison with Human Insulin 30/70]

Hormone and Metabolic Research 36(3):188-193, Mar 2004

*En pacientes con diabetes tipo 2, la administración de insulina lispro Mix50 tres veces por día induce un mejor control metabólico que la insulina humana 30/70 aplicada antes del desayuno y de la cena.*

La mayoría de los pacientes con diabetes tratados con insulina utiliza mezclas o esquemas con múltiples inyecciones. Por su parte, los individuos con diabetes tipo 2 suelen usar mezclas fijas dos veces por día, con cantidades establecidas de una insulina de acción corta y otra de acción intermedia. Estos preparados son especialmente útiles en algunos casos, por ejemplo, pacientes con reducción de la visión o ancianos.

Aunque los trabajos más recientes sugirieron que la terapia intensificada con insulina sería más eficaz que los esquemas que se basan en la aplicación de dos inyecciones por día en términos de control a largo plazo, muchos pacientes no aceptan la primera modalidad de tratamiento. Una alternativa válida sería, entonces, reemplazar las múltiples inyecciones con tres aplicaciones por día de mezclas fijas. Las insulinas humanas no son aptas en este sentido porque se absorben lentamente y porque tienen acción prolongada. En cambio, la insulina lispro tiene un comienzo más rápido de acción y su efecto dura menos, en comparación con la insulina humana.

La mezcla de insulina lispro Mix50 (Humalog® Mix50™) está formada por insulina lispro e insulina lispro protamina neutra (NPL) en una relación 1 a 1. Se vio que la administración de este preparado se asocia con mejor control metabólico en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. El objetivo de este estudio fue comparar el control de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2 que utilizaban tres aplicaciones diarias de insulina lispro Mix50 (Mix50) o un esquema convencional de insulina humana (30% de insulina humana regular y 70% de insulina NPH, 30/70) al cabo de 12 semanas de tratamiento.

##### Diseño de la investigación y métodos

Se incluyeron sujetos con diabetes tipo 2 según criterios de la OMS; en todos los casos el diagnóstico se efectuó después de

los 35 años. Los participantes tenían enfermedad de larga data y habían sido tratados con insulina durante 5.2 años en promedio. La concentración media de HbA<sub>1c</sub> era igual o inferior al 11% y el índice de masa corporal debía ser de 40 kg/m<sup>2</sup> o menor. Ninguno presentaba complicaciones graves o tenía enfermedad hepática o renal.

La población inicial estuvo integrada por 40 sujetos aleatorizados a dos grupos: insulina humana 30/70 seguida de Mix50 o la secuencia inversa. Treinta y cinco pacientes completaron la investigación. Las características de los enfermos de ambos grupos fueron semejantes. El estudio se realizó en un único centro; fue de diseño prospectivo, aleatorizado, abierto y transversal con dos períodos sucesivos de tratamiento de alrededor de 12 semanas cada uno. Todos los participantes fueron tratados con insulina humana 30/70 dos veces por día durante el período de lavado de alrededor de 4 semanas; posteriormente, 17 fueron asignados a la secuencia 30/70 seguida de Mix50 (30/70 – Mix50) y 18 recibieron primero Mix50 y después 30/70 (Mix50 – 30/70).

Mix50 se administró entre 0 y 15 minutos antes de cada comida (3 veces por día) mientras que la mezcla 30/70 se aplicó entre 15 y 30 minutos antes del desayuno y de la cena (dos veces por día). Se pudieron efectuar cambios en la dosis según los requerimientos metabólicos, en cualquier momento del estudio. Aunque no se consideró ningún parámetro especial de evaluación se intentó que las variaciones de la glucemia fuesen mínimas.

Los pacientes realizaron autocontroles de glucemia en ayunas y 2 horas después de la ingesta. Al inicio y al final de cada período de tratamiento se determinaron los niveles de HbA<sub>1c</sub> mediante cromatografía líquida de alta resolución. Los participantes registraron los episodios de hipoglucemia (glucosa en sangre por debajo de 65 mg/dl o cualquier episodio con signos o síntomas compatibles con los de hipoglucemia). La hipoglucemia grave fue aquella con concentración de glucosa por debajo de los 36 mg/dl, cuando el paciente presentó coma o cuando fue necesario el tratamiento con glucagón o con glucosa por vía intravenosa.

##### Resultados

Al inicio, la glucemia promedio fue semejante en todos los participantes (Mix50 – 30/70: 176.7 mg/dl; 30/70 – Mix50: 191.3 mg/dl,  $p = 0.405$ ). Durante el primer período de tratamiento la glucemia descendió significativamente en el primer grupo ( $p = 0.025$ ), no así en el segundo ( $p = 0.914$ ). Durante el segundo período la glucemia se elevó levemente en el grupo Mix50 – 30/70 y se redujo en la secuencia 30/70 – Mix50 de manera tal que hacia la finalización los valores fueron nuevamente semejantes.

El descenso en la glucemia respecto de los valores basales después del tratamiento con Mix50 fue estadísticamente significativo (-20.2 mg/dl,  $p = 0.010$ ) mientras que la disminución después de la terapia con insulina 30/70 no alcanzó significación estadística (-7.4 mg/dl en promedio,  $p = 0.237$ ). El efecto del tratamiento con Mix50 fue sustancialmente mayor que el observado con la mezcla de insulina humana 30/70 ( $p = 0.035$ ).

Los niveles de glucosa antes del almuerzo, de la cena y de acostarse fueron más bajos en los dos grupos de tratamiento respecto de los valores de inicio; sin embargo, la diferencia sólo fue estadísticamente significativa con el preparado de Mix50 en el registro nocturno ( $p = 0.010$ ). De hecho, el tratamiento con esta última se asoció con una disminución más importante ( $p = 0.021$ ) de la glucemia en el último control del día en comparación con el esquema de insulina 30/70. La concentración promedio de la glucosa matutina con Mix50 fue significativamente más alta que la basal mientras que con el preparado 30/70 se observó una reducción no significativa. El resultado final fue una diferencia significativa del tratamiento ( $p < 0.001$ ).

La glucemia a las 2 horas de la ingesta disminuyó en los dos grupos de terapia pero la reducción sólo fue sustancial después del almuerzo y de la cena en los sujetos tratados con

Mix50 ( $p < 0.001$  para cada caso); además, los descensos fueron significativamente mayores que los que se registraron con el tratamiento con insulina 30/70.

Se registraron disminuciones de la glucemia en el grupo de Mix50, en comparación con los valores basales, después del desayuno y de la cena; ningún cambio fue considerable en el grupo de terapia con insulina 30/70. La reducción en las oscilaciones de la glucemia posprandial fue considerablemente mayor en el primer grupo, respecto de este último, después del desayuno y del almuerzo.

La concentración promedio de  $HbA_{1c}$  en todos los pacientes fue de 8.4%; disminuyó a 7.6% en el grupo de Mix50 y a 8.1% durante el tratamiento con insulina 30/70; en ambos casos, la modificación fue significativa aunque resultó más importante durante la terapia con Mix50 ( $p = 0.021$ ). La dosis total de insulina por día fue similar en los dos grupos pero la cantidad administrada antes del desayuno fue más baja durante el tratamiento con Mix50.

Se produjo al menos un episodio de hipoglucemia en el 41.2% de los pacientes durante la administración de Mix50 y en el 29.4% durante la aplicación de insulina 30/70; la frecuencia fue semejante en ambos grupos en términos de números de episodios y de índice en 30 días.

El 27.5% de los pacientes refirió uno o más efectos adversos relacionados con el tratamiento con Mix50, en comparación con el 35% durante la terapia con insulina 30/70 ( $p = 0.644$ ). La infección, el dolor lumbar, el dolor y el aumento de peso fueron los únicos síntomas manifestados por el 5% o más de los participantes. Se registraron 7 eventos graves pero sólo 1 de ellos se consideró relacionado con el tratamiento (hipoglucemia grave).

### Discusión


Los hallazgos de esta investigación confirman que la aplicación de Mix50 tres veces por día mejora el control metabólico en comparación con la terapia con insulina humana 30/70 dos veces por día. Los valores de glucemia a lo largo del día y la concentración de  $HbA_{1c}$  se redujeron más marcadamente en relación con la administración de Mix50.

El UKPDS y otros estudios similares han demostrado que el mejor control de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2 reduce el riesgo de complicaciones; con este propósito en mente se probaron diversos esquemas de terapia. Por ejemplo, se ha visto que la administración dos veces por día de NPH es una alternativa útil pero, aun así, este esquema se asocia con picos de hiperglucemia después de las comidas. Existen numerosos indicios de que la hiperglucemia *per se* confiere mayor riesgo de complicaciones macrovasculares y microvasculares en estos pacientes.

La utilización de Mix50 puede ser de ayuda en este sentido, sin necesidad de inyecciones adicionales; de hecho, en este estudio esta modalidad de tratamiento se acompañó de reducción sustancial de las modificaciones de la glucemia posprandial, probablemente por la rápida cinética de la insulina lispro en los preparados de Mix50 ya que esta forma de insulina se absorbe más rápidamente y tiene una acción más corta.

Sin embargo, la investigación también reveló que los niveles de glucemia por la mañana fueron sustancialmente más elevados durante la administración de Mix50 en comparación con la insulina 30/70; este hecho indica que la primera es menos eficaz para suprimir la producción hepática de glucosa durante la noche, en comparación con el preparado convencional. Por lo tanto, el tratamiento óptimo debe incluir una insulina de acción más prolongada durante la noche para lograr un buen control de la glucemia por la mañana. En opinión de los autores, la comparación de Mix50 con insulina 30/70 es apropiada ya que este último preparado es uno de los más utilizados en Europa y en los Estados Unidos. En conclusión, los resultados en conjunto sugieren que la administración de Mix50 es superior al esquema que incluye insulina humana 30/70 ya que se asocia con mejor control metabólico: niveles de glucemia; control de la hiperglucemia

posprandial y concentración de  $HbA_{1c}$  sin que se eleve la frecuencia de hipoglucemia; el perfil de seguridad es semejante. Además, la absorción rápida de Mix50 permite su aplicación inmediatamente antes de las comidas y no entre los 30 y 40 minutos previos, tal como ocurre con otras mezclas de insulina humana. Este fenómeno seguramente mejora la adhesión de los pacientes en el tratamiento a largo plazo.

 **Información adicional en**  
[www.siicsalud.com/dato/dat051/07115006.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat051/07115006.htm)

## 5 - Percepción y Niveles de Ansiedad Inducidos por el Tratamiento con Láser en Pacientes con Retinopatía Diabética con Riesgo para la Vista

Trento M, Tomelini M, Porta M y colaboradores

Diabetic Retinopathy Centre, Department of Internal Medicine, University of Turin, Turin; Department of Ophthalmology and Visual Sciences, San Raffaele Hospital, University of Milan, Milán, Italia

[Perception of, and Anxiety Levels Induced by, Laser Treatment in Patients with Sight-Threatening Diabetic Retinopathy]

Diabetic Medicine 23(10):1106-1109, Oct 2006

*El tratamiento de fotocoagulación con láser para la retinopatía diabética es experimentado por los pacientes con ansiedad y temor, por lo que es necesario su adecuado asesoramiento prequirúrgico para reducir dicha percepción.*

El tratamiento con fotocoagulación reduce la ceguera asociada a retinopatía diabética en un 94%, así como la disminución moderada de la visión por edema macular en un 50%. No obstante, la retinopatía diabética con riesgo para la vista (RDRV) suele ser asintomática por lo que deben emplearse estrategias proactivas para la detección y tratamiento tempranos antes del deterioro de la visión.

Sin embargo, la prevención exitosa depende no sólo de la organización e instrumentación sino también de la cooperación de los pacientes, quienes pueden no asociar la diabetes con incremento del riesgo de padecer trastornos oculares. La terapia con fotocoagulación comprende varias sesiones terapéuticas, por lo que su prolongación durante varios meses puede asociarse con ansiedad por parte de los pacientes.

Los autores realizaron un estudio para investigar cómo es percibido el tratamiento con láser por pacientes diabéticos, atendidos en cuatro centros del norte de Italia, en términos de ansiedad y concientización.

### Pacientes y métodos

Entre 2002 y 2004, 259 pacientes consecutivos, 99 mujeres y 160 hombres, completaron cuatro cuestionarios. De estos pacientes, 131 se encontraban en plan de tratamiento con láser. El procedimiento de fotocoagulación –dispersa o focal– fue realizado con láser de argón verde, de acuerdo con las recomendaciones del *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS).

Se aplicó la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), que comprende 4 ítem que no abordan manifestaciones somáticas de la enfermedad. Los puntajes de 8 a 10 indican ansiedad leve o depresión y los puntajes de 11 o más señalan síntomas moderados o graves o un trastorno clínicamente significativo.

El cuestionario *Family Apgar-List of Threatening Experiences* (FA-LTE) comprende 5 ítem que abordan el apoyo familiar respecto de los dominios de adaptabilidad, compañerismo,

crecimiento, afecto y resolución. Los puntajes de 5 o más sugieren mala función familiar. Este cuestionario fue empleado porque la diabetes es una enfermedad crónica que implica cierto grado de apoyo familiar, más aun en caso de potencial pérdida de la visión. En el cuestionario FA-LTE también se interroga respecto de la existencia de eventos estresantes en los 12 meses previos. Dichos eventos pueden seleccionarse de una lista y, en caso de no estar incluidos, ser agregados como texto libre.

Los *State-Trait Anxiety Inventories* 1 y 2 (STAI-1 y STAI-2) comprenden 40 ítem agrupados en dos escalas. Las posibles respuestas varían desde «casi nunca» a «casi siempre». En general, el estado de ansiedad tiene relación con el momento actual y el rasgo de ansiedad señala una característica estable de la personalidad.

Luego de completar los cuestionarios, los pacientes respondieron preguntas abiertas respecto de sus conocimientos sobre el láser o el tratamiento con láser.

Todos los centros repartieron folletos y colocaron posters sobre la retinopatía diabética. El centro A es una importante institución oftalmológica de referencia en una ciudad de 2 millones de habitantes, con habitaciones adecuadamente equipadas dedicadas a diferentes procedimientos clínicos. En este centro se tratan pacientes derivados de diferentes regiones de Italia, que luego son nuevamente referidos a sus clínicas de diabetes.

El centro B se encuentra ubicado en un pueblo de aproximadamente 70 000 habitantes y ha colaborado con la clínica de diabetes local durante varios años. El hospital tiene 50 años de antigüedad, pero los consultorios de la clínica de ojos son espaciosos y luminosos. El tratamiento con láser se realiza 2 días a la semana y antes de cada sesión, una enfermera y un oftalmólogo informan al paciente sobre la fotocoagulación.

El centro C, ubicado en una ciudad de 1 millón de habitantes, realiza fotocoagulación dentro del Departamento de Medicina Interna. El edificio tiene 70 años de antigüedad, los cuartos son pequeños y están ubicados en una pequeña área de transición entre la unidad de cuidados intensivos y el corredor central. Un oftalmólogo realiza el tratamiento con láser una o dos veces por semana. El centro trabaja con cuatro clínicas de diabetes. No se dedica tiempo extra para explicar a los pacientes respecto del tratamiento con láser, excepto en forma rápida cuando éstos lo solicitan.

El centro D se halla ubicado en una ciudad de 220 000 personas dentro de un pequeño edificio separado de un moderno hospital. Cada consultorio está dedicado a una actividad oftalmológica específica. El diabetólogo que realiza la derivación informa a los pacientes sobre el tratamiento con láser, que es realizado por cinco oftalmólogos cada día.

Para identificar el efecto separado de covariables de la diferencia entre centros y entre grupos se empleó un modelo multivariado donde el valor de cada prueba representaba la variable dependiente y el tipo de grupo estudiado (tratado con láser o grupo control), centro, sexo, tratamiento previo con láser y escolaridad (tomados como una variable ordinal en 5 niveles) fueron empleados como variables independientes.

## Resultados

En todos los centros, los pacientes en plan de tratamiento con láser y los controles presentaron diferentes puntajes para todos los cuestionarios ( $p < 0.001$ ), con la excepción del cuestionario FA-LTE en los controles. En general, los puntajes para las personas en plan de tratamiento con láser fueron más elevados en comparación con los de los controles, con la excepción del cuestionario FA-LTE.

Luego de realizar ajustes correspondientes por centro, sexo, tratamiento previo con láser y escolaridad, los puntajes HADS y STAI-1 continuaron significativamente menores en los sujetos control. El centro B presentó los menores puntajes para HADS y STAI-2 tanto en pacientes en plan de tratamiento con láser como en los controles, mientras que el centro C tuvo los mayores puntajes.

En el análisis multivariado, los niveles de ansiedad medidos por los cuestionarios HADS, STAI-1 y STAI-2 resultaron significativamente mayores en mujeres y en pacientes con menor escolaridad. El cuestionario FA-LTE sugirió una mayor percepción de ausencia de apoyo familiar en pacientes en plan terapéutico en el centro C.

No se observaron diferencias significativas en ninguno de los cuestionarios entre los pacientes con antecedente de tratamiento previo con láser y aquellos que no habían sido tratados con esta técnica con anterioridad. Los participantes con tratamiento previo con láser presentaron puntajes significativamente más elevados en la HADS, STAI-1 y STAI-2 en el centro C en comparación con los demás centros. Los puntajes más bajos fueron observados en el centro A y en el centro D.

La mayoría de los pacientes no fueron capaces de describir el tratamiento con láser o de explicar por qué iban a recibirlo. Sin embargo, presentaban una percepción negativa respecto del procedimiento y algunos lo describieron con términos que evocaban dolor. Algunos de los individuos que habían sido previamente tratados con fotocoagulación, lo incluyeron dentro de los eventos más estresantes experimentados durante el año previo.

## Discusión

Los puntajes de los cuestionarios HADS y STAI sugieren que el tratamiento con láser es experimentado por los pacientes como un evento generador de ansiedad, a pesar de su utilidad para detener el progreso de la retinopatía. El énfasis debería estar puesto, entonces, sobre la adecuada información a los pacientes respecto del procedimiento.

Los puntajes FA-LTE sugieren además una percepción bastante homogénea del apoyo familiar en todos los pacientes. No sorprende, quizá, la observación de que la ansiedad fue mayor en los participantes en plan de fotocoagulación que en los pacientes en espera de consultas clínicas. Sin embargo, resulta interesante la presencia de ansiedad en los sujetos con antecedente de tratamiento previo con láser. Esto parece indicar que la experiencia previa con el procedimiento no se suma al reaseguro provisto por el equipo de atención de la salud.

Bower y col. examinaron las relaciones entre la calidad de atención, la organización del personal y los usuarios. La duración de los intervalos de reservas y el clima de trabajo en equipo más positivo se asociaron con mejor manejo de la enfermedad crónica. La experiencia obtenida en otras situaciones clínicas sugiere que la información aportada antes de la cirugía puede reducir la ansiedad en el período prequirúrgico.

Los cuatro centros aportaron material impreso sobre la retinopatía diabética y la fotocoagulación. Sin embargo, los cuatro difirieron marcadamente en cuanto al espacio y recursos dedicados a la recepción de los pacientes. De hecho, los menores niveles de ansiedad fueron experimentados por los sujetos atendidos en el centro B, en el que se dedica tiempo para informar a los pacientes respecto de la retinopatía diabética y el tratamiento con láser dentro de un ambiente relajado.

En contraste, el centro C presentó los mayores niveles de ansiedad (HADS y STAI-1). No obstante, los puntajes bajos en el cuestionario FA-LTE en pacientes en plan de tratamiento con láser y la elevada ansiedad como rasgo de personalidad (STAI-2) en controles que no iban a recibir dicho tratamiento sugieren que otros factores ajenos al contexto clínico podrían contribuir con el aumento de la ansiedad en los pacientes de dicho centro.

Los autores concluyen que el asesoramiento prequirúrgico dentro de un ambiente agradable y adecuado puede reducir la ansiedad en los pacientes en plan terapéutico con fotocoagulación con láser para la retinopatía diabética y, de ese modo, aumentar la adhesión al tratamiento.

## 6 - Morbilidad Psicológica y Problemas en las Actividades Cotidianas en Personas con Pérdida Visual y Diabetes: ¿Existen Diferencias con las Personas sin Diabetes?

Robertson N, Burden M, Burden A

Department of Psychology and Department of Social and Medical Education, University of Leicester, Leicester; Heart of Birmingham tPCT, Birmingham, Reino Unido

[*Psychological Morbidity and Problems of Daily Living in People with Visual Loss and Diabetes: Do they Differ from People without Diabetes?*]

*Diabetic Medicine* 23(10):1110-1116, Oct 2006

*La pérdida de la visión puede acarrear depresión y ansiedad. En quienes padecen ceguera atribuible a la diabetes se ve particularmente afectada su capacidad para realizar actividades cotidianas; por este motivo, requieren un abordaje psicosocial especial.*

El objetivo de los autores en este estudio fue determinar los aspectos psicológicos asociados con la pérdida de la visión, mediante una metodología que permite minimizar los problemas relacionados con el análisis de grupos seleccionados de pacientes. La población evaluada pertenece a un área geográfica descrita en un trabajo de prevalencia que abarcó 889 499 individuos en 2001. Si bien en la región mencionada sólo existe registro del 70% de los individuos con pérdida visual, no se observaron diferencias con los no registrados en términos de edad, sexo o grupo étnico.

Clásicamente, los trabajos que analizan el ajuste psicológico en individuos con diabetes que pierden la visión incluyen enfermos asistidos en centros especiales; además, por lo general abarcan un escaso número de pacientes, tienen un diseño retrospectivo y no consideran un grupo control (sujetos sin diabetes pero con ceguera). Estos puntos limitan, por lo tanto, la aplicabilidad de los resultados.

En términos generales, los estudios mostraron que los pacientes con diabetes y pérdida de la visión tienen una elevada morbilidad psicológica; la depresión y la ansiedad son trastornos muy frecuentes. La pérdida de la visión es la complicación más temida de la diabetes ya que pone en riesgo la autonomía del enfermo. A pesar de ello, la mayoría de las investigaciones analizó la adaptación del paciente según variables biomédicas y no en función de múltiples factores, entre ellos parámetros psicológicos, con lo cual el poder de predicción resulta mucho más elevado. Los objetivos de este trabajo fueron establecer el ajuste psicológico y la adaptación al nuevo estilo de vida que significa la ceguera. Como control se utilizó una muestra de individuos con pérdida visual pero sin diabetes.

### Pacientes y métodos

Los expertos recuerdan que el registro de ceguera se efectúa rutinariamente con un formulario especial que se envía al *National Office of Statistics*. En Leicestershire también se envía la información a la *Royal Leicestershire Rutland and Wycliffe Society for the Blind*. En la investigación se incluyeron pacientes con ceguera o con pérdida de la visión en los 12 meses previos. Se excluyeron los sujetos que presentaron otras patologías en el mismo período así como los individuos con declinación cognitiva o de más de 80 años.

En el estudio, longitudinal y de observación, se compararon aspectos psicológicos asociados con la pérdida visual en pacientes con diabetes y en una cohorte de sujetos no diabéticos. Todos los participantes fueron sometidos a una segunda entrevista 12 meses después de la recolección inicial de los datos. Se empleó un cuestionario particular que permitió conocer las variables demográficas y biomédicas, la representación de la enfermedad y las estrategias de adaptación. Los enfermos tenían entre 18 y 80 años; fueron

visitados en sus hogares o en el Departamento de Psicología. Completaron una entrevista estructurada y 6 cuestionarios breves. Toda la entrevista demoró entre 45 y 75 minutos. Se consideraron diversos parámetros demográficos –edad, sexo, origen étnico, nivel educativo y situación laboral. También se determinó la causa de la ceguera, la duración de la diabetes y el estado actual de salud. Toda la información se evaluó nuevamente durante la segunda entrevista para documentar posibles cambios. Se indagó acerca del entrenamiento especial en los pacientes.

La capacidad de manejarse para realizar las actividades diarias se analizó con 3 cuestionarios: *Coping Orientation to Problems Experience* (COPE Versión breve), el *Short-Form Health Survey* (SF-36) y el *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL). El primero permite conocer las estrategias aplicadas por el paciente, en una escala Likert de 4 puntos (el puntaje más alto significa mayor uso de una determinada estrategia). El SF-36 abarca los dominios físico y social; las limitaciones asociadas con los problemas físicos y emocionales; la percepción de la salud mental, energía y vitalidad y la salud general. En esta oportunidad se utilizaron las escalas de funcionamiento físico y la de energía y vitalidad.

El IADL permite conocer el desenvolvimiento del enfermo para llevar a cabo actividades cotidianas y explora un nivel más complejo de funcionamiento. Habitualmente se lo utiliza en personas de edad avanzada y permite detectar pequeños grados de incapacidad; además es apto para estudios de población, añaden los autores. Los participantes respondieron acerca de la capacidad para realizar 7 funciones cotidianas y se constató el grado de independencia o dependencia.

El ajuste psicológico se determinó con dos cuestionarios, las *Hospital Anxiety and Depression Scales* (HADS), fáciles de usar y con buenas propiedades psicométricas. Se establecieron 4 puntajes posibles, el mayor indica un nivel más alto de depresión y ansiedad. Y la *Social Avoidance and Distress Scale* (SADS) permitió conocer la ansiedad social asociada con la pérdida de la visión; el instrumento consta de 28 secciones.

### Resultados

Entre enero y abril de 2001 se registraron 1 009 pacientes con pérdida visual; 480 de ellos reunieron los criterios de inclusión y 124 accedieron a participar en el estudio (51 pacientes con ceguera asociada con la diabetes y 73 con pérdida de la visión atribuible a otras causas). El índice de respuesta fue, por lo tanto, sólo del 25%. La edad, el sexo y el origen étnico fueron semejantes en los pacientes que accedieron a participar y en aquellos que no quisieron hacerlo. En el 53% de los individuos con diabetes la causa de la ceguera fue la retinopatía diabética. La degeneración macular predominó en los individuos sin diabetes (46%) pero fue causa de la pérdida de la visión en una minoría de pacientes sin diabetes (26%).

En 108 participantes pudo efectuarse la segunda entrevista 12 meses más tarde. No se encontraron diferencias entre estos pacientes y los que no pudieron ser evaluados en términos de sexo, origen étnico, estado civil, ceguera parcial o total, nivel educativo o situación laboral. La edad tampoco difirió; en cambio, quienes permanecieron en la investigación aparentemente tenían pérdida visual de mayor duración. La morbilidad psicológica, a juzgar por los puntajes en las HADS, fue similar en los dos grupos. La magnitud del compromiso psicológico no parece, entonces, relacionada con la diabetes. Sólo se comprobó mayor depresión en los sujetos diabéticos en comparación con los no diabéticos (el 47% y el 20%, respectivamente, superaron el umbral de depresión) en la primera entrevista; sin embargo, la diferencia desapareció al efectuarse la segunda visita.

No se detectaron diferencias en la adaptación entre los dos grupos, con excepción del puntaje de la IADL en la primera entrevista: los pacientes con diabetes presentaron un puntaje promedio de 6.33 mientras que en los no diabéticos éste fue de 4.29 ( $p < 0.002$ ). Si bien los dos grupos no resultaron significativamente diferentes al considerarse los puntajes de las

HADS o la SADS se comprobaron diferencias sustanciales en la IADL: los pacientes con diabetes refirieron mayores dificultades. La misma tendencia se registró en el SF-36: los sujetos diabéticos refirieron un estado de salud más desfavorable.

En las subescalas del COPE se observaron diferencias en términos de planificación y distracción (pacientes con diabetes 1.27, sin diabetes 1.7,  $p < 0.008$ , y 1.57 y 2.11, en igual orden,  $p < 0.001$ ); las otras mediciones no mostraron diferencias sustanciales entre los grupos.

### Discusión

El estudio demuestra una morbilidad elevada en los individuos con ceguera, atribuible o no a la diabetes. La única diferencia sustancial entre los grupos fue la mayor depresión en los sujetos con diabetes en la entrevista inicial. El compromiso psicológico fue estable a lo largo del período evaluado (a juzgar por los resultados de las HADS); los pacientes con diabetes presentaron una disminución sustancial del grado de depresión en la segunda entrevista; aun así, la incidencia del trastorno fue elevada, del 40%. El nivel de morbilidad fue, en general, inferior al que se encontró en estudios previos, probablemente como consecuencia de que se analizaron pacientes de la comunidad, habitualmente de más edad y con menor compromiso visual. No se registraron diferencias en la capacidad de adaptación entre los dos grupos, en contradicción con el concepto generalizado de que en los pacientes con diabetes y ceguera el compromiso es mayor porque resultan más vulnerables. El nivel de ansiedad social se mantuvo estable (SADS). Sin embargo, los individuos con diabetes presentaron dificultades particulares en las actividades cotidianas (IADL); la diferencia, no obstante, sólo se detectó en la primera entrevista.

En conjunto, los resultados revelan un elevado nivel de morbilidad psicológica (ansiedad y depresión) en pacientes con ceguera o pérdida visual reciente. Asimismo, los individuos con diabetes tuvieron más dificultades en las actividades cotidianas durante la primera entrevista. En la segunda las diferencias desaparecieron (un fenómeno que no parece atribuible a una mejoría neta en los sujetos con diabetes sino a un mayor trastorno funcional en los no diabéticos).

En la medida en que los profesionales conozcan las consecuencias de la pérdida de la visión se podrán implementar estrategias específicas para mejorar este punto, una necesidad particularmente notable en sujetos de edad avanzada. Además, los hallazgos ponen de manifiesto la importancia de identificar precozmente los problemas psicológicos para iniciar las medidas terapéuticas correspondientes. La atención psicológica deberá incorporarse en los planes de rehabilitación, concluyen los expertos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat051/07115008.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat051/07115008.htm)

## 7 - La Utilización de Fármacos que Modifican el Riesgo Vascular en Pacientes Diabéticos Difiere según la Especialidad del Profesional

Shah B, Hux J, Booth G y colaboradores

Institute for Clinical Evaluative Sciences, Department of Medicine, University of Toronto; Sunnybrook and Women's College Health Centres, Toronto, Canada

[Use of Vascular Risk-Modifying Medications for Diabetic Patients Differs between Physician Specialties]

*Diabetic Medicine* 23(10):1117-1123, Oct 2006

*A pesar de las recomendaciones vigentes, una gran mayoría de pacientes de edad avanzada con diabetes no recibe el tratamiento apropiado para reducir el riesgo cardiovascular.*


Una de las complicaciones más frecuentes en los individuos con diabetes es la enfermedad vascular; la cardiopatía y el accidente cerebrovascular (ACV) son causa de muerte en alrededor del 60% de estos pacientes. Varios estudios revelaron que el uso de antihipertensivos y de drogas hipolipemiantes se asocia con una reducción considerable de la mortalidad en los sujetos diabéticos. En este contexto, en la actualidad se acepta la necesidad de alcanzar un nivel más bajo de presión arterial en los individuos con diabetes en comparación con lo que se consideraba a principios de la década del ochenta. Para lograr este objetivo casi siempre se requiere el uso de antihipertensivos; el *UK Prospective Diabetes Study* mostró que más del 90% de los individuos con hipertensión necesitaba medicación para lograr las cifras deseables de presión arterial. Asimismo, los estudios de población mostraron que alrededor del 10% de los sujetos de edad avanzada no presenta los niveles deseables de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. Aunque los hallazgos en conjunto sugieren que la mayoría de las personas con diabetes requiere tratamiento con múltiples fármacos, un estudio de Canadá reveló un empleo muy inferior de drogas tendientes a modificar el riesgo vascular entre los pacientes diabéticos, inclusive en aquellos con complicaciones macrovasculares establecidas. Por su parte, sólo el 7.3% de los norteamericanos que padecen diabetes presenta los niveles adecuados de HbA<sub>1c</sub>, de presión arterial y de colesterol.

Se ha sugerido que la especialidad del profesional es un factor relevante en este sentido; no obstante, en una investigación anterior no se encontraron diferencias importantes en términos de presión arterial y de niveles de colesterol entre enfermos asistidos por especialistas o por médicos de atención primaria. Probablemente, añaden los autores, la ausencia de diferencias sea atribuible a que se evaluaron pequeñas muestras de pacientes. En esta oportunidad se evaluó una cohorte de mayor tamaño con el objetivo de establecer diferencias en el tipo de atención a individuos con diabetes, en particular en relación con la utilización de medicación antihipertensiva e hipolipemiente.

### Pacientes y métodos

Se utilizó la información brindada por servicios de salud utilizados por los residentes de Ontario, Canadá. También se obtuvo información a partir del *Ontario Drug Benefit Programme*, que cubre la mayoría de los gastos en medicaciones para todos los habitantes de 65 años o más.

Mediante la *Ontario Diabetes Database* (ODD) se identificaron todas las personas con diagnóstico de diabetes; la ODD no permite distinguir individuos con diabetes tipo 1 o tipo 2 pero se considera que la mayoría de los sujetos de edad avanzada con diagnóstico reciente de la enfermedad tiene diabetes tipo 2. Los datos aportados por las diferentes bases de datos se entrecruzaron gracias a la aplicación de un único

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



número de identificación. Por último, la *Ontario Physician Workforce Database* permitió conocer las características demográficas y la especialidad de cada uno de los profesionales.

Se seleccionaron individuos de 65 años o más con diagnóstico de diabetes entre 1994 y 2001. Se excluyeron aquellos que fallecieron en el transcurso de los 2 años siguientes al diagnóstico. Los participantes fueron observados durante un período de 6 meses, a partir de transcurrido 1 año del diagnóstico, de manera tal que todos se evaluaron durante el mismo tiempo y en un punto semejante de su enfermedad. Se consideraron los pacientes asistidos por médicos internistas o especialistas en geriatría (I/G) y los atendidos por endocrinólogos, en comparación con los controlados por médicos de familia.

Se determinó la prescripción de por lo menos un antihipertensivo o de una droga hipolipemiente durante el seguimiento; también se evaluó la categoría del fármaco indicado. Debido a que no se dispuso de información sobre la presión arterial o sobre la concentración de lípidos no pudo estimarse la eficacia de la conducta terapéutica. Se tuvieron en cuenta diversos factores de confusión, entre ellos, edad, sexo, año de diagnóstico, internación en instituciones para cuidados prolongados, nivel económico y gravedad de la diabetes (internación por complicaciones agudas y estudios complementarios para diagnosticar complicaciones). Otros parámetros de riesgo vascular fueron la internación por enfermedad coronaria, por ACV, por insuficiencia cardíaca congestiva, la amputación de extremidades como consecuencia de la diabetes y la presencia de insuficiencia renal o de síndrome nefrótico. Las variables relacionadas con el profesional incluyeron año de nacimiento, sexo y especialidad.

## Resultados

Entre 1994 y 2001 se diagnosticaron con diabetes 137 888 sujetos en Ontario. El 14% se excluyó del análisis porque falleció en el transcurso de los 2 años que siguieron al diagnóstico y el 9.3% no se evaluó porque no fue asistido por los profesionales de interés para este estudio. Por lo tanto, la cohorte de análisis estuvo integrada por 105 715 pacientes. La prescripción de hipoglucemiantes orales o de insulina fue más frecuente entre endocrinólogos; los pacientes asistidos por I/G presentaron mayor riesgo vascular basal.

Las dos terceras partes de los sujetos de edad avanzada con diabetes recibía un agente antihipertensivo, más comúnmente un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), inhibidores de los canales de calcio (ICC), betabloqueantes (BB) y diuréticos. Alrededor de la cuarta parte de los enfermos estaban tratados con un agente hipolipemiente, por lo general una estatina.

En el análisis sin ajuste, la prescripción de drogas que modifican el riesgo vascular fue más frecuente en I/G y endocrinólogos, en comparación con médicos de familia. La probabilidad de recibir este tratamiento fue 55% mayor en el primer caso (respecto de los médicos de familia); igualmente hubo un 80% más de probabilidad de recibir terapia hipolipemiente por parte de los endocrinólogos.

Después del ajuste por parámetros relacionados con el paciente, los *odds ratios* (OR) disminuyeron, un fenómeno que sugiere que ciertas características de los enfermos influyen en la actitud terapéutica. Aun así, la diferencia detectada entre I/G y endocrinólogos, respecto de los médicos de familia, persistió. Las estimaciones no se modificaron después de considerar factores inherentes al profesional. La prescripción de IECA y de bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA) fue más común entre I/G y endocrinólogos; en cambio, el uso de diuréticos fue semejante en pacientes asistidos por cualquier tipo de profesional. Las estatinas y los fibratos fueron indicados más comúnmente por los endocrinólogos. El uso de drogas antihipertensivas e hipolipemiantes fue inferior en los sujetos tratados con insulina (OR de 0.85,  $p = 0.003$  y OR de 0.69,  $p < 0.0001$ ).

El uso de medicación aumentó notablemente durante el período de estudio: por ejemplo, el 11.4% de los individuos diagnosticados entre 1994 y 1995 recibió drogas hipolipemiantes en comparación con el 39.5% de los diagnosticados entre 2000 y 2001. Del mismo modo, la prescripción de medicación antihipertensiva se elevó de 60.4% a 74.6%. En el modelo final, el OR de tratamiento hipolipemiente entre los sujetos diagnosticados en el último año del estudio en comparación con aquellos en los que se realizó diagnóstico en el primer año fue de 5.60 ( $p < 0.0001$ ), mientras que el OR de terapia antihipertensiva fue de 1.91 ( $p < 0.0001$ ). También se observaron diferencias en el tiempo en relación con fármacos particulares. Al comparar sujetos con diagnóstico entre 2000 y 2001 y pacientes diagnosticados entre 1994 y 1995, el OR para IECA o BRA fue de 2.92, para los BB fue de 1.89, para diuréticos de 1.52 y para los ICC de 1.14. El OR para uso de estatinas al comparar los mismos períodos fue de 6.31. No se detectaron interacciones significativas entre el año y la especialidad con ninguno de los tratamientos. En el análisis que excluyó a los pacientes que recibieron insulina dentro de los 2 años que siguieron al diagnóstico los resultados no se modificaron.

## Discusión

El estudio puso de manifiesto que menos de una cuarta parte de los individuos de 65 años o más con diabetes de reciente diagnóstico recibe drogas hipolipemiantes y que sólo las dos terceras partes son tratados con antihipertensivos. Si bien es posible que algunos pacientes logren los niveles objetivo de presión arterial y de lípidos sin tratamiento farmacológico, en la mayoría de los casos se requiere medicación y los resultados indican una falla importante en este sentido. Por ejemplo, aunque las recomendaciones establecen el uso de IECA o de BRA en pacientes con diabetes, sólo el 37% estuvo tratado con estos agentes. Más aun, los ICC fueron los fármacos más indicados después de los IECA o BRA, a pesar de que existe información abundante en relación con los beneficios asociados con estos últimos, los BB y los diuréticos.

Por su parte, los médicos de familia indicaron menos a menudo drogas hipolipemiantes, inclusive después del ajuste según las diferencias entre los pacientes en términos de riesgo vascular y de otros factores. El uso de medicación antihipertensiva fue semejante entre los pacientes de médicos de familia y endocrinólogos. El análisis temporal mostró que afortunadamente los índices de prescripción están en aumento.

En conjunto, los hallazgos de la investigación ponen de manifiesto fallas importantes en la calidad de atención médica que se brinda a los pacientes con diabetes. Aunque la enfermedad cardiovascular es responsable del mayor número de muertes entre estos individuos, los factores de riesgo vascular más importantes –presión arterial elevada y dislipidemia– no parecen ser considerados adecuadamente. Probablemente la falla se explique porque los profesionales que atienden a los pacientes diabéticos prestan el máximo de atención al control de la glucemia. Aunque las recomendaciones vigentes establecen el tratamiento agresivo para modificar los factores de riesgo cardiovascular, en la práctica esta estrategia dista de ser óptima. En el futuro deberá hacerse hincapié en medidas educativas destinadas a revertir la tendencia actual; los profesionales deberán asumir que el tratamiento de los sujetos con diabetes no sólo involucra el control de la glucemia. Sólo así podrá reducirse la morbilidad y mortalidad en estos pacientes.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/dat051/07115009.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat051/07115009.htm)

## 8 - Una Variante Común en el Gen de la ECA se Asocia con Neuropatía Periférica en Mujeres con Diabetes Mellitus Tipo 2

Stephens J, Dhamrait S, Hurel S y colaboradores

Centre for Cardiovascular Genetics, British Heart Foundation Laboratories, Royal Free and University College London Medical School; Department of Diabetes and Endocrinology, UCL Hospitals, Londres, Reino Unido

[A Common Variant in the ACE Gene is Associated with Peripheral Neuropathy in Women with Type 2 Diabetes Mellitus]

Journal of Diabetes and its Complications 20(5):317-321, Sep 2006

*El alelo D del gen de la enzima convertidora de angiotensina I se halla asociado con aumento del riesgo de neuropatía periférica en mujeres con diabetes tipo 2, no así en hombres.*

Alrededor de la mitad de los individuos con diabetes (DBT) muestran en su evolución neuropatía periférica clínicamente detectable. Estos pacientes presentan riesgo aumentado de úlceras de pie, amputaciones, artropatía neuropática (articulación de Charcot) y dolor intratable.

El *Diabetes Control and Complications Trial* demostró que la aparición de neuropatía periférica puede retrasarse o prevenirse mediante un estrecho control glucémico —es decir, con valores de hemoglobina glicosilada ( $HbA_{1c}$ ) < 7%— en casi la mitad de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DBT1). Pero una década después de la publicación de dicho estudio, sólo 35% de los sujetos alcanzan esa meta. Un estudio poblacional realizado en el norte de Inglaterra mostró que aproximadamente el 42% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) sufren neuropatía periférica.

Recientemente ha crecido el interés por el papel de la angiotensina II (AII) en las complicaciones microvasculares y macrovasculares de la DBT2. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) cataliza la conversión de angiotensina I (AI) a AII. Esta última cumple funciones tanto proinflamatorias como prooxidantes, lo cual deriva en toxicidad celular y apoptosis. El tratamiento con inhibidores de la ECA (IECA) detiene la progresión de las complicaciones microvasculares como la nefropatía y la retinopatía, además de mejorar la velocidad de conducción nerviosa, el umbral de discriminación de la temperatura y el umbral de percepción de vibraciones en pacientes diabéticos con neuropatía periférica.

La actividad tisular y sérica de la ECA depende de la presencia de la inserción (I) o delección (D) de un fragmento de 287 pares de bases (pb) en el intrón 16 del gen de la enzima, lo que resulta en una variante común, con mayor actividad de la ECA asociada con el alelo D. Dicho alelo ha sido anteriormente asociado con complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares de la DBT y, en particular, con la progresión de la nefropatía.

Se han observado diferencias según el sexo respecto de las asociaciones clínicas de la variante I/D de la ECA; por ejemplo, resultados del tratamiento de la depresión, o tos relacionada con IECA en mujeres, pero no en hombres. Además, en las primeras hay una asociación genotípica con la aparición de cáncer de endometrio.

Los autores realizaron un estudio para evaluar el impacto de la variante I/D del gen de la ECA en relación con la neuropatía periférica clínicamente manifiesta en una cohorte de pacientes con DBT2. En los análisis, los grupos de mujeres y de hombres fueron considerados tanto en conjunto como por separado, dadas las diferencias según el sexo asociadas con esta variante génica.

### Pacientes y métodos

Fueron incluidos 1 020 pacientes consecutivos del *University College Diabetes and Cardiovascular Study* (UDACS). Dichos

pacientes, que consultaron en la clínica de diabetes de los *University College London Hospitals NHS Trust* (UCLH) entre 2001 y 2002, tenían una edad promedio de 61.7 años y una duración mediana de la DBT de 11 años; 634 eran de sexo masculino y 186 presentaban DBT1. Todos los participantes cumplían los criterios de DBT de la OMS.

Los análisis se realizaron en los pacientes de raza blanca con DBT2, un total de 605 individuos, de los cuales 572 fueron genotipificados con éxito para la variante I/D del gen de la ECA.

El diagnóstico de neuropatía periférica fue realizado durante el examen clínico de acuerdo con la definición de una reunión internacional de consenso de 1998. Dicho consenso definió como neuropatía periférica a la presencia de signos o síntomas de disfunción de nervios periféricos en pacientes diabéticos luego de la exclusión de otras causas.

Los sujetos con neuropatía periférica clínicamente manifiesta presentaban al menos 2 signos de pérdida sensorial periférica (prueba del alfiler, vibración, posición articular, reflejo aquiliano, dolor subjetivo con pulsos periféricos normales). Los pacientes con sospecha de enfermedad vascular periférica fueron evaluados mediante ecografía Doppler arterial. Fueron excluidas otras causas de neuropatía. Los individuos incluidos en el estudio original presentaban función tiroidea normal, valores normales de vitamina B<sub>12</sub> y folato y consumo de alcohol < 5 U/semana así como ausencia de signos clínicos o bioquímicos de enfermedades autoinmunes, inflamatorias o malignas.

Para los estudios genotípicos se empleó ADN leucocitario. Los genotipos fueron determinados mediante amplificación con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con un método de 3 cebadores, con productos de amplificación resultantes de 65 pb (alelo I) y 84 pb (alelo D). Los productos de la PCR fueron visualizados mediante electroforesis en gel (MADGE, sigla en inglés).

Los resultados fueron presentados como media  $\pm$  desviación estándar (DS) o mediana (intervalo intercuartilo) para datos no paramétricos. Los *odds ratios* (OR) se presentaron con intervalos de confianza del 95%.

### Resultados

En total fueron incluidos 572 pacientes con DBT2 de raza blanca (342 hombres y 230 mujeres), con una edad de  $66.7 \pm 11.0$  años.

Los pacientes con neuropatía periférica eran significativamente mayores y presentaban una mayor duración de la DBT. Al momento del diagnóstico de la neuropatía periférica, todas las mujeres se encontraban en la posmenopausia y ninguna estaba recibiendo terapia de reemplazo con estrógenos. No se observaron diferencias significativas en la distribución genotípica respecto del sexo.

En general, no se observó asociación significativa entre el genotipo y la neuropatía periférica. Cuando los pacientes fueron clasificados por sexo, el alelo D se asoció con neuropatía periférica en mujeres, pero no en hombres. En las pacientes del sexo femenino la frecuencia del alelo D fue de 0.661 (0.58-0.74) en las que presentaban neuropatía periférica en comparación con 0.554 (0.5-0.61) en aquellas sin este trastorno ( $p = 0.07$ ). En los hombres, la frecuencia dicho alelo fue de 0.572 (0.51-0.64) en comparación con 0.565 (0.52-0.61), en el mismo orden ( $p = 0.941$ ).

El OR no ajustado para neuropatía periférica en los portadores del alelo D fue significativamente superior en mujeres que en hombres, en comparación con los homocigotas para el alelo I —OR 2.73 (1.09-6.81),  $p = 0.027$  en las primeras y 0.98 (0.54-1.8),  $p = 0.957$  en los últimos.

Luego del ajuste por la edad, la duración de la DBT, la  $HbA_{1c}$  y el tratamiento con IECA, aspirina e insulina, el OR persistió significativamente aumentado en mujeres con el alelo D —OR 2.93 (1.09-7.63),  $p = 0.027$ —, pero no en hombres —OR 1.2 (0.61-2.36),  $p = 0.6$ . No se observaron diferencias en el análisis en hombres o mujeres luego de la clasificación de acuerdo con el empleo o no de IECA.

## Discusión

El presente estudio demuestra una asociación entre la variante génica I/D de la ECA y el riesgo de neuropatía en mujeres con DBT2. Además, sustenta hallazgos previos respecto del papel del alelo D en las complicaciones microvasculares de la DBT. Los resultados sugieren un efecto del sexo sobre el genotipo de la ECA en la determinación del riesgo de neuropatía. Previamente se había demostrado la influencia de la variante I/D de la ECA sobre los resultados del tratamiento de la depresión y también sobre la tos relacionada con los IECA en mujeres, pero no en hombres. Asimismo, parece existir una asociación genotípica en las primeras con la aparición de cáncer de endometrio.

En hombres sanos, la actividad sérica de la ECA parece ser constante en el tiempo sin verse alterada por parámetros hormonales. Por el contrario, los estudios en mujeres sugieren que los estrógenos pueden modular la actividad de la ECA a nivel transcripcional. Los estrógenos reducen la actividad de la enzima en las personas con alelo I pero no en homocigotas para el alelo D. Esto parece indicar que la menor actividad de la ECA asociada con el alelo I (en relación con el alelo D) persiste baja en presencia de estrógenos. Por lo tanto, en el presente estudio, las portadoras del alelo D (en comparación con homocigotas II) podrían presentar exposición crónica a una actividad de la ECA relativamente superior y, por lo tanto, niveles más elevados de All durante la edad fértil. Esto no sólo conduce a un aumento del estrés oxidativo al facilitar la síntesis de superóxido por la vía del NADPH sino que además resulta proinflamatorio. Tanto el estrés oxidativo como la modulación inflamatoria a nivel molecular han sido implicados en la etiología de la neuropatía periférica.

Una de las limitaciones del estudio fue que no se determinó la gravedad de la neuropatía periférica mediante el empleo, por ejemplo, del *Neuropathic Impairment Score in the Lower Limbs* (NISLL). No obstante, su presencia fue determinada a través de parámetros clínicos utilizados en la atención de rutina.

La asociación no se modificó luego del ajuste por variables de confusión y complementa estudios previos que mostraron una relación entre el alelo D y las complicaciones microvasculares de la DBT.

## Conclusión

El presente estudio demuestra una asociación entre el genotipo de la ECA y el riesgo de neuropatía en mujeres con DBT2 y sugiere que las pacientes portadoras del alelo D podrían beneficiarse de la terapia temprana con IECA o bloqueantes del receptor de angiotensina para reducir el riesgo de complicaciones microvasculares de la DBT.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat051/07115010.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat051/07115010.htm)

## 9 - Insulina Humalog® Mix50™ antes de las Comidas Ricas en Carbohidratos en Pacientes con Diabetes Tipo 2

Roach P, Arora V, Rangwala S y colaboradores

Department of Medicine, Indiana University School of Medicine; Lilly Research Laboratories, Indianápolis, EE.UU.; Eli Lilly and Company, India

[*Humalog® Mix50™ before Carbohydrate-Rich Meals in Type 2 Diabetes Mellitus*]

*Diabetes, Obesity and Metabolism* 5(5):311-316, Sep 2003

*El tratamiento con insulina lispro Mix50 antes del desayuno y Mix25 antes de la cena se asocia con mejor control de la glucemia después de la ingesta de una comida rica en carbohidratos.*

En pacientes con diabetes tipo 2, dos inyecciones diarias de mezclas de insulina de acción corta y de acción prolongada –antes del desayuno y de la cena– suelen ser una alternativa útil de tratamiento; además existen preparados comerciales con dosis fijas de estos tipos de insulina con lo cual se evita la necesidad de utilizar diferentes jeringas y son más seguros que cuando se mezclan preparados de distintas ampollas.

La insulina lispro es una insulina de acción rápida que mejora el control de la glucemia posprandial y que se asocia con menos riesgo de hipoglucemia en comparación con la insulina humana regular. Además, puede administrarse inmediatamente antes de las comidas, a diferencia de la insulina humana regular que debe aplicarse entre 30 y 45 minutos antes de la ingesta para que el control de la glucemia posprandial sea óptimo. En muchos países se aprobó el uso de mezclas comerciales integradas por 25% de insulina lispro y 75% de insulina protamina neutra (NPL, Mix25) o con 50% de insulina lispro y 50% de insulina NPL (Mix50); la NPL, recuerdan los autores, es una insulina lispro a base de protamina, con acción prolongada.

En comparación con las mezclas de insulina humana, estos preparados se asocian con mejor control de la glucemia posprandial, mejor control global de la glucemia, con la posibilidad de administración inmediatamente antes de las comidas y con menos riesgo de hipoglucemia nocturna.

Esta investigación se llevó a cabo en la India, país en el cual el desayuno clásico está integrado por un 70% de carbohidratos con buena cantidad de arroz, papas y pan de trigo. Cuando se ingieren comidas ricas en carbohidratos se necesitan dosis más altas de insulina de acción rápida para lograr un control óptimo de la glucemia posprandial, señalan los autores. En este estudio se comparan el uso de Mix50 y Mix25 en relación con dicha variable, después de ingerir una comida rica en carbohidratos. Otros parámetros evaluados fueron la glucemia en ayunas y la concentración de hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) al inicio del estudio y al final de cada período de 8 semanas de tratamiento.

### Diseño de la investigación y métodos

Se incluyeron sujetos de 25 a 75 años con diabetes tipo 2 según criterios de la Organización Mundial de la Salud tratados con mezclas de insulina de acción rápida e intermedia o de acción rápida y lenta en los 60 días antes de la incorporación. Se excluyeron los pacientes con una concentración de HbA<sub>1c</sub> de más del 12%, con antecedente de hipoglucemia grave, con un índice de masa corporal de más de 35 kg/m<sup>2</sup> o aquellos tratados con antihipertensivos orales, glucocorticoides sistémicos o dosis de insulina superiores a las 2 U/kg/día.

En la investigación, de diseño transversal, se estudiaron 116 enfermos en cuatro centros de la India, durante 16 semanas, en dos períodos de 8 semanas cada uno. En la primera visita se efectuaron los controles basales, se realizó examen médico completo y se instruyó a los pacientes para comenzar el tratamiento con insulina humana 30/70 (30% de insulina

humana regular y 70% de insulina humana NPH) antes del desayuno y de la cena durante un período inicial de 4 semanas. Posteriormente, los participantes fueron asignados a una de dos secuencias de terapia: Mix25 antes de las mismas comidas durante 8 semanas seguida de Mix50 antes del desayuno y de Mix25 antes de la cena durante otras 8 semanas o a la inversa. Los investigadores debían ajustar la dosis de insulina de manera tal de lograr una glucemia en ayunas igual o inferior a los 7.8 mmol/l y una glucosa posprandial igual o inferior a los 10 mmol/l.

Después de 6 y 8 semanas de tratamiento se realizaron estudios bioquímicos de control, incluso la determinación de la glucemia 2 horas después de la ingesta del desayuno convencional. Los pacientes debían registrar los episodios de hipoglucemia en diarios especiales; se consideró que los episodios fueron graves cuando fue necesaria la asistencia por parte de otras personas.

## Resultados

En total, 57 enfermos fueron tratados con Mix25 dos veces por día seguida de Mix50/Mix25 y 59 pacientes fueron aleatorizados a Mix50/Mix25 seguida de Mix25, dos veces por día. Las características basales fueron semejantes en los dos grupos; 107 de los 116 sujetos aleatorizados completaron la investigación. Tres pacientes interrumpieron el estudio durante el esquema de Mix25 dos veces por día y 6 lo hicieron durante la terapia con Mix50/Mix25. Sólo dos abandonos obedecieron a falta de eficacia; ninguno fue atribuible a efectos adversos asociados con el tratamiento.

En el momento de la evaluación final no se registraron diferencias sustanciales en términos de la dosis de insulina; las dosis promedio matutinas fueron 31.5 U y 31.3 U en los grupos de Mix50/Mix25 y de Mix25 dos veces por día, respectivamente ( $p = 0.850$ ), mientras que las dosis vespertinas fueron 27.9 U y 27.6 U en igual orden ( $p = 0.880$ ). La concentración promedio de glucosa en ayunas tampoco difirió entre los grupos (Mix50/Mix25: 9.5 mmol/l en comparación con Mix25 dos veces por día: 8.9 mmol/l,  $p = 0.129$ ). Sin embargo, los niveles de glucemia posprandial después de un desayuno estándar fueron significativamente más bajos durante el tratamiento con Mix50 en comparación con la terapia con Mix25 (10.9 mmol/l respecto de 12.4 mmol/l,  $p = 0.0012$ ). La variación de la glucosa a las 2 horas también difirió sustancialmente (1.4 y 3.5 mmol/l, respectivamente,  $p < 0.001$ ). Al final del estudio no se observaron diferencias entre los grupos en relación con los niveles promedio de HbA<sub>1c</sub>.

La incidencia de hipoglucemia fue más baja con Mix25 dos veces por día en comparación con Mix50/Mix25; sin embargo, la diferencia no resultó estadísticamente significativa (26.1% y 32.4%,  $p = 0.078$ ). Se registraron 65 episodios de hipoglucemia durante el tratamiento con Mix25 dos veces por día y 68 eventos durante la terapia con Mix50/Mix25 ( $p = 0.681$ ). En ningún grupo se produjeron episodios graves de hipoglucemia.

## Discusión

Cuando se decide el tratamiento en pacientes diabéticos deben tenerse en cuenta las características culturales que determinan sus hábitos nutricionales. Por ejemplo, los individuos de regiones que consumen comidas típicamente ricas en carbohidratos posiblemente requieran una mayor dosis de insulina antes de la ingesta para lograr un control adecuado de la glucemia posprandial. En este estudio, los autores demuestran que el esquema que consiste en la administración de Mix50 antes del desayuno y de Mix25 antes de la cena se asocia con mejor control de este parámetro en comparación con la aplicación de Mix25 dos veces por día. En cambio, ambas opciones fueron igualmente eficaces en términos de control de la glucemia en ayunas a largo plazo, niveles de HbA<sub>1c</sub> e incidencia de episodios de hipoglucemia.

Cada vez se reconoce más la importancia del control de la glucemia posprandial y se considera que deben evitarse por todos los medios los episodios de hiperglucemia; se ha visto que los enfermos que reciben terapia intensiva con insulina tienen

menor frecuencia de complicaciones en el tiempo en comparación con los individuos tratados convencionalmente, a pesar de tener cifras comparables de HbA<sub>1c</sub>. Este fenómeno sugiere que otros parámetros, distintos de la HbA<sub>1c</sub>, tienen importancia en la evolución a largo plazo de los pacientes diabéticos.

Diversos estudios sugirieron que la hiperglucemia aguda se asocia con mayor flujo arterial retiniano, con aumento del índice de filtración glomerular, con un estado de hipercoagulabilidad y con la formación de radicales libres que pueden asociarse con estrés oxidativo y formación de precursores muy reactivos de productos finales de la glucosilación. Estos últimos, en definitiva, se asocian con glucosilación tisular y daño vascular.

En términos epidemiológicos, la elevación de la glucemia posprandial confiere mayor riesgo de accidente cerebrovascular en sujetos con diabetes o sin ella; asimismo, la hiperglucemia en la prueba de tolerancia oral a la glucosa se asoció con el espesor de la íntima y media de carótida, un indicador de aterosclerosis coronaria. En cambio no se observó la misma relación con la glucemia en ayunas o con la HbA<sub>1c</sub>. En conclusión, afirman los expertos, el preparado de insulina lispro Mix50 parece ser la mejor opción para lograr un buen control de la glucemia posprandial luego de la ingesta de comidas ricas en carbohidratos, en comparación con las fórmulas que tienen menor cantidad de insulina de acción rápida.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat051/07115011.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat051/07115011.htm)

## 10 - Sitagliptina: un Inhibidor de la Dipeptidil Peptidasa Tipo IV para el Tratamiento de la Diabetes Tipo 2

Miller S, St Onge E

Florida Hospital Family Practice Residency; University of Florida College of Pharmacy, Orlando, EE.UU.

[Sitagliptin: A Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes]

Annals of Pharmacotherapy 40(7-8):1336-1343, Jul 2006

*La sitagliptina es un inhibidor de la enzima dipeptidil peptidasa tipo IV que degrada el péptido 1 similar al glucagón, una incretina que interviene en la homeostasis de la glucosa a través del estímulo en la liberación de insulina.*

El tratamiento de la diabetes tipo 2 (DBT2) comprende cambios en el estilo de vida, la dieta, el control de peso y el uso de fármacos que procuran normalizar los niveles de glucemia a través de un aumento en la secreción de insulina y en la sensibilidad de los tejidos frente a esta hormona. En los últimos años, uno de los mecanismos más estudiados en la diabetes fue el de las hormonas incretinas, que se liberan del tracto gastrointestinal en respuesta a la ingesta de alimentos e inducen la liberación pancreática de insulina.

El péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) es una incretina que estimula la síntesis y secreción de insulina e inhibe la liberación de glucagón cuando los niveles de glucemia se encuentran elevados. Además, reduce el apetito, demora el vaciado gástrico y regula el crecimiento de las células beta del páncreas. Se administra en forma intravenosa o subcutánea y ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la DBT2. Sin embargo, es rápidamente degradado por la acción de la enzima dipeptidil peptidasa tipo IV (DPP-IV). Investigaciones actuales se concentran en el desarrollo de inhibidores de estas enzimas para prolongar el efecto del GLP-1.

En el presente trabajo, las autoras revisaron las publicaciones disponibles sobre la sitagliptina, un inhibidor de la DPP-IV.

### Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda en Medline (1966-febrero2006) de artículos en idioma inglés con los términos inhibidor de la DPP-IV, incretina, MK-0431 y sitagliptina. También se analizaron los resúmenes presentados en las reuniones anuales de la Asociación Norteamericana de Diabetes en los años 2004 y 2005.

### Discusión

#### Hormonas incretinas

Las incretinas son hormonas liberadas por el tracto gastrointestinal en respuesta a nutrientes (sobre todo, carbohidratos) que estimulan la secreción pancreática de insulina. El GLP-1 es un ejemplo de incretina y la DPP-IV, de enzima que bloquea su acción. Esta última es una proteasa de la superficie celular que se encuentra presente en altas concentraciones en intestinos, riñones y médula ósea. Estudios clínicos demostraron que en los pacientes con DBT2 los niveles de GLP-1 están reducidos y que esto condiciona una respuesta insulínica posprandial inadecuada. Para contrarrestar esta alteración se han desarrollado inhibidores de la DPP-IV.

#### Sitagliptina

Es un inhibidor competitivo, potente, reversible y altamente selectivo de la enzima DPP-IV. Dos estudios en seres humanos evaluaron el efecto de este fármaco sobre las concentraciones plasmáticas de DPP-IV. Uno de ellos reunió a 11 adultos sanos del sexo masculino. Al décimo día, los niveles plasmáticos de la enzima se redujeron 80% en quienes recibieron sitagliptina. Con dosis de 25 mg/d o mayores se advirtió que los niveles de GLP-1 se incrementaban al menos al doble. El otro trabajo fue un estudio de seguimiento de 32 pacientes obesos normoglucémicos que comparó el tratamiento con 200 mg de sitagliptina 2 veces al día *versus* placebo durante 28 días. En los pacientes que recibieron el fármaco, la inhibición de DPP-IV fue del 90% y los niveles de GLP-1 se incrementaron más del doble (2.7 veces).

En un estudio de fase I en el que participaron 56 pacientes con DBT2 se evaluó la seguridad, tolerabilidad y eficacia para reducir la glucemia de la sitagliptina en dosis única de 25 mg o 200 mg y se la comparó con placebo. Los pacientes que recibieron el fármaco presentaron una reducción significativa en el área bajo la curva de glucosa y en la glucemia, así como incrementos de significación en las concentraciones plasmáticas de insulina, péptido C y GLP-1.

Otro estudio en fase II analizó la eficacia de distintas dosis de sitagliptina en la reducción de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>). Participaron 552 pacientes cuyos valores de HbA<sub>1c</sub> se encontraban entre 5.8% y 10.4%, que fueron aleatorizados en 5 grupos distintos a recibir placebo o dosis crecientes del fármaco. Luego de 12 semanas de tratamiento se observó la reducción de los niveles de HbA<sub>1c</sub> en todos los participantes que recibieron sitagliptina y se comprobó mayor disminución en quienes recibieron 100 mg una vez al día. Proporcionalmente, las reducciones mayores se verificaron en los pacientes que presentaban niveles iniciales mayores de HbA<sub>1c</sub>.

Pocos estudios evaluaron el tratamiento en conjunto con fármacos hipoglucemiantes. Uno de ellos comparó sitagliptina con glipizida. Se trató de un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo del que participaron 743 pacientes con DBT2 que fueron distribuidos en 6 grupos: el primero recibió placebo; otros 4 grupos, dosis crecientes de sitagliptina, y el sexto fue tratado con glipizida. Tras 12 semanas, el fármaco en estudio redujo los niveles de HbA<sub>1c</sub> en forma significativa respecto del placebo, y la mayor reducción se obtuvo con la dosis de 50 mg (0.77%). La glipizida produjo una disminución levemente superior en los niveles de HbA<sub>1c</sub> (1%). El tratamiento con sitagliptina fue bien tolerado y no estuvo asociado con incremento en el peso, mientras que los pacientes que recibieron glipizida experimentaron un aumento de 1.1 kg en promedio respecto del placebo.

Otro estudio comparó la eficacia de agregar 50 mg de sitagliptina (*versus* placebo) en 28 pacientes con DBT2 que recibían metformina. En aquellos que recibieron el tratamiento combinado, el nivel promedio de glucemia fue 125 mg/dl, mientras que en los participantes tratados con metformina y placebo resultó 157 mg/dl.

Según las autoras, se requieren estudios de mayores dimensiones que incluyan poblaciones más heterogéneas de pacientes y que evalúen la influencia de comorbilidades como obesidad, dislipidemia, insuficiencia hepática y renal e hipertensión arterial.

La DPP-IV tiene funciones inmunológicas: fija la enzima adenosina desaminasa (importante para el desarrollo y funcionamiento del sistema inmunitario) e interviene en la activación de las células T. Los fármacos inhibidores de la DPP-IV inhiben *in vitro* la actividad de estas células pero se requieren concentraciones elevadas para reproducir este efecto *in vivo*, sólo alcanzables con dosis mayores que las utilizadas en los estudios clínicos de pacientes con DBT2.

La enzima DPP-IV actúa en el catabolismo de hormonas (como la hormona YY), neuropéptidos (como la sustancia P) y quimiocinas derivadas de macrófagos. Su inhibición prolonga la acción de estas sustancias y, como consecuencia, pueden aparecer procesos inflamatorios, hipertensión arterial y reacciones alérgicas. Un riesgo potencial en el uso de inhibidores de DPP-IV es la inhibición de las enzimas relacionadas (DDP-II, DDP-8, DDP-9, alfa-proteína activadora de fibroblastos). En animales de experimentación se demostró que la alteración del funcionamiento de estas enzimas podía originar la presencia de esplenomegalia, anemia y trombocitopenia. La sitagliptina es altamente selectiva para la DPP-IV y no se informaron efectos adversos de ese tipo en los estudios clínicos. El fármaco no provoca hipoglucemia o aumento de peso al estimular la secreción de insulina sólo en presencia de glucosa.

Son limitados los datos sobre las posibles interacciones farmacológicas. Hasta el momento se realizó un solo estudio aleatorizado donde se evaluó la administración conjunta de sitagliptina y metformina en busca de alteraciones farmacocinéticas que finalmente no se encontraron. Todavía es insuficiente la información sobre interacciones de la sitagliptina y otros fármacos como antihipertensivos, hipolipemiantes y otros hipoglucemiantes orales.

Si bien los resultados de los estudios clínicos realizados hasta el momento son promisorios, su aprobación final depende de los trabajos en fase III actualmente en curso. Hay varios ensayos clínicos en desarrollo que evalúan otros inhibidores de la DPP-IV. De todos ellos, el fármaco más promisorio es la vildagliptina, que fue efectiva en la normalización de los niveles de glucemia y, en combinación con metformina, en la disminución de los niveles de HbA<sub>1c</sub>.

La dosis exacta y la forma de administración de la sitagliptina no han sido determinadas. Los resultados de varios estudios clínicos indican que si se la administra una vez al día es al menos tan efectiva como dos veces al día. Por lo tanto, de acuerdo con estos estudios, las autoras sugieren que las dosis entre 25 mg y 200 mg, una vez al día, pueden ser efectivas.

### Conclusiones

La sitagliptina es un fármaco desarrollado para el tratamiento de los pacientes con DBT2. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la enzima DPP-IV que degrada una incretina que favorece el control de la glucemia al estimular la síntesis y liberación de insulina. Estudios en fase II sugieren que la sitagliptina puede ser efectiva como monoterapia o asociada con metformina en el tratamiento de pacientes con DBT2 sin provocar efectos adversos como hipoglucemia y aumento de peso.