

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie **Diabetes**

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

Volumen 6, Número 4, octubre 2013

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

Artículos distinguidos

- A - Relación entre las citoquinas y la gravedad y mortalidad de las infecciones de tejidos blandos en pacientes diabéticos**
Guadalupe García-Elorriaga, SIIC..... 4

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

- 1 - Predicción de la Evolución hacia la Retinopatía Diabética Proliferativa**
Nwanyanwu K, Talwar N, Stein J
Diabetes Care 36(6):1562-1568, Jun 2013 8

- 2 - Falta de Asociación entre la Producción Residual de Insulina y la Respuesta del Glucagón a la Hipoglucemia en los Jóvenes con Diabetes Tipo 1 de Corta Duración**
Sherr J, Xing D, Tamborlane W y colaboradores
Diabetes Care 36(6):1470-1476, Jun 2013 11

- 3 - Prevención Primaria de Eventos Cardiovasculares y Cerebrovasculares Mayores con Estatinas en Enfermos Diabéticos. Metanálisis**
de Vries F, Denig P, Hak E y colaboradores
Drugs 72(18):2365-2373, Dic 2012 13

- 4 - Factores Asociados con la Omisión o la Falta de Adhesión a las Inyecciones con Insulina en las Actitudes Globales de Pacientes y Médicos en un Estudio sobre Terapia Insulínica**
Peyrot M, Barnett A, Meneghini L, Schumm-Draeger P
Diabetes, Obesity and Metabolism 14(12):1081-1087, Dic 2012 15

- 5 - Terapia Inmunológica y la Muerte de las Células Beta en la Diabetes Tipo 1**
Lebastchi J, Deng S, Herold S y colaboradores
Diabetes 62(5):1676-1680, May 2013 17

Novedades seleccionadas

- 6 - El Resultado del Trasplante de Islotes Pancreáticos Depende de la Presencia de Aloanticuerpos y Autoanticuerpos durante el Seguimiento**
Piemonti L, Everly M, Terasaki P y colaboradores
Diabetes 62(5):1656-1664, May 2013 20

- 7 - Diferencias Raciales en la Prevalencia e Incidencia de Microalbuminuria en Pacientes con Diabetes Tipo 1**
Kalk W, Raal F, Joof B
International Journal of Diabetes Mellitus 2(3):148-153, Dic 2010 23

- 8 - La Prescripción de Derivados de la Insulina en el Nivel de Atención Primaria Modifica el Patrón de Utilización de Estos Fármacos**
Heymann A, Kritz V, Becker M y colaboradores
Primary Care Diabetes 7(1):57-61, Abr 2013 23

- 9 - Diferencias Étnicas en la Respuesta a la Terapia Intensificada de la Diabetes Tipo 1**
Dias R, Brown F, Amin R y colaboradores
Diabetic Medicine 30(4):495-501, Abr 2013 24

Contacto directo..... 25

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 26

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria 3, 8
Adolescencia 9
Atención Primaria 3, 7-9
Bioquímica A, 3, 5
Cardiología 3
Clínica Médica 1, 2
Cuidados Intensivos A
Diagnóstico por Laboratorio A, 6
Educación Médica 4
Endocrinología y Metabolismo A, 1-9
Epidemiología 1, 3, 4, 9
Farmacología 5
Geriatría 4
Inmunología A, 5, 6
Medicina Familiar 1, 5, 7-9
Medicina Interna A, 4, 5, 7
Nefrología y Medio Interno 7
Nutrición 4
Oftalmología 1
Pediatría 9
Salud Pública 1, 8
Trasplantes 6





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

Programa de Educación Médica
Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato,
Arturo Arrighi, Michel Batlouni, Pablo
Bazerque, Alfredo Buzzi[†], Rafael
Castro del Olmo, Marcelo Corti,
Carlos Crespo, Reinaldo Chacón,
Juan C. Chachques, Blanca Diez,
Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut,
Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco,
Germán Falke, Juan Gagliardi,
J.G. de la Garza, Estela Giménez,
Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo
Hirschon Prado, Rafael Hurtado,
León Jaimovich, Miguel A. Larguía,
Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant,
Olindo Martino, Carlos Mautalén,
José María Méndez Ribas, Alberto
Monchablón Espinoza, Oscar Morelli,
Amelia Musacchio de Zan, Roberto
Nicholson, Domingo Palmero, Omar
J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini,
Eduardo Pro, María Esther Río de
Gómez del Río, Gonzalo Rubio,
Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa
Segura, Fernando Silberman, Artun
Tchoulajman, Norberto Terragno,
Roberto Tozzini, Marcelo Trivi,
Máximo Valentínuzzi, Eduardo Vega,
Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes,
Ezio Zuffardi.

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

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



Información adicional en
www.siicsalud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Diabetes

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Comité de expertos

(en actualización)

Carlos Allami
Marta Barontini,
Oscar Bruno,
Enzo Eugenio Devoto Conessa,
Mirtha Guitelman,
Mauricio Jadzinsky,
Oscar Levalle,
Mirta Beatriz Miras,

Hugo Niepomniszczce,
Oswaldo Obregon Abenante,
Patricia Otero,
Eduardo Pusiol,
Maximino Ruiz,
Ariel Sánchez,
Isaac Sinay.

Fuentes científicas

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

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

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores.

SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Relación entre las citoquinas y la gravedad y mortalidad de las infecciones de tejidos blandos en pacientes diabéticos

The relation between cytokines and severity and mortality in diabetic patients with soft tissue infections

“La determinación de los niveles de interleuquina 6 en pacientes diabéticos con infección de tejidos blandos no es una prueba de rutina en el laboratorio clínico, debido a que es laboriosa y costosa. Sin embargo, podría constituir un biomarcador asociado con mal pronóstico en estos enfermos.”

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

Guadalupe García-Elorriaga

Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México DF, México

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora, autoevaluación.

México DF, México (especial para SIIC)

De acuerdo con el informe de la Secretaría de Programación y Presupuesto, proyecciones de población de México de las entidades federativas: 1980-2010, México ocupa el noveno lugar mundial en incidencia de diabetes tipo 2 (DBT2) pero, de seguir la tendencia actual, en 2025 se ubicará en el séptimo lugar, con 12 millones de enfermos. Se describió la prevalencia, la distribución y el grado de control de la DBT2 en una muestra probabilística nacional de adultos mexicanos mayores de 20 años, de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006), y se encontró una prevalencia de DBT2 del 14.42% (7.3 millones de diabéticos); la mayoría de los pacientes diabéticos tenía mal control glucémico.

SIIC: Se reconoce que los pacientes con DBT2 presentan un elevado índice de complicaciones infecciosas. ¿Qué mecanismos de la inmunidad aparecen alterados en estos enfermos?

GGE: La DBT2 puede ocasionar supresión directa del sistema inmunitario por alteración vascular, neuropatía,

escasa cicatrización de heridas y lesiones de la piel. La disminución del poder fagocitario de los leucocitos podría estar directamente relacionada con el grado de hiperglucemia, sobre todo si existe desnutrición, trastornos de la hidratación o del pH sanguíneo. Los diabéticos presentan inhibición de la respuesta inmune cuando se exponen a mitógenos. Los estados de hiperglucemia provocan cambios en las células del sistema inmunitario que llevan al paciente diabético a un estado de inmunodeficiencia, con alta susceptibilidad a infecciones. La quimiotaxis y el poder bactericida de los linfocitos también están muy disminuidos en los diabéticos. Las funciones inmunitarias celulares están también deprimidas, al igual que la respuesta de los linfocitos T y la activación monocítica secundaria a una agresión. En general, se acepta que existe reducción en el número de linfocitos CD4, disminución de la actividad de las células citotóxicas (*natural killers*), deficiencias de subtipos de IgG y alteración en la función del complemento, especialmente C3, lo que interfiere con el reconocimiento y la respuesta a microorganismos patógenos. La respuesta humoral se encuentra conservada, con buena producción de anticuerpos. Por último, la uremia, que frecuentemente requiere hemodiálisis o diálisis peritoneal, conduce a defectos en el sistema inmunitario, lo cual predispone a los pacientes a adquirir infecciones serias. Generalmente, son pacientes que comienzan con sepsis secundarias a invasiones cutáneas por catéteres periféricos o infecciones respiratorias. Hay disminución en la quimiotaxis, fagocitosis, muerte celular y producción de radicales de oxígeno, lo que desencadena un estado de inmunodeficiencia. El mecanismo molecular de estos procesos no es claro. Se describe que el aumento intracelular

de calcio que se observa en los estadios avanzados de insuficiencia renal altera la fagocitosis, aumentando así el riesgo de infecciones. En estos pacientes, también se observa linfopenia y respuesta linfoproliferativa disminuida, si bien la mayoría presenta respuesta adecuada a las vacunas. Sin embargo, depende del estado de inmunosupresión farmacológica que tenga el paciente.

En pacientes graves suele recurrirse al uso de escalas para cuantificar la gravedad de los procesos mórbidos. Entre estos sistemas sobresalen la Evaluación Secuencial de Insuficiencia Orgánica y el Índice de Gravedad y Daño (SOFA e ISS, respectivamente, por sus siglas en inglés). ¿Existe correlación entre estas escalas y los niveles de citoquinas proinflamatorias?

Los niveles altos de procalcitonina (PCT) se relacionan con una mayor frecuencia de sepsis; las concentraciones iniciales de PCT y proteína C-reactiva (PCR) no correlacionan con la gravedad de la disfunción de órganos, medida como valores máximos de puntuación SOFA. Sin embargo, los niveles de PCT medidos diariamente sólo se asocian débilmente con el puntaje SOFA correspondiente. Del mismo modo, los valores iniciales de PCT no se relacionan con la puntuación APACHE II, medida un día después de haber sucedido el trauma. Por otra parte, en toda circulación extracorpórea (CEC) aumentan los niveles de interleuquina (IL) 6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). A mayor tiempo de CEC, estos aumentos son más significativos y se asocian con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)/insuficiencia orgánica múltiple (IOM). La descontaminación selectiva del intestino previa a la cirugía con CEC ha demostrado ser efectiva en la disminución de la endotoxemia y de los niveles de TNF-alfa e IL-6. El trauma desencadena una cascada compleja de eventos postraumáticos que son importantes cuando predicen el resultado en los primeros días después del trauma. Los mediadores desempeñan un papel importante en la aparición de SRIS, disfunción orgánica múltiple (DOM) e IOM, las dos últimas asociadas con alta mortalidad. En pacientes con lesiones críticas que reciben reanimación temprana, se manifiesta SRIS no infeccioso. Un trauma grave puede provocar SRIS grave, aunque el SRIS leve puede ser útil y ayudar en la recuperación del paciente. Los objetivos del tratamiento deben apuntar hacia la modulación de SRIS temprano. El nivel plasmático de IL-6 podría ser el marcador de la actividad de la cascada de citoquinas y podrá mostrar la gravedad de la lesión. En pacientes con síndrome de sepsis oscura, los niveles plasmáticos de IL-6 correlacionan bien con la aparición posterior de sepsis y mortalidad consecutiva. Las experiencias *in vitro* demuestran que los monocitos humanos producen IL-10 después de la estimulación con lipopolisacáridos, en forma más tardía en comparación con la producción de TNF-alfa, IL-1, IL-6 o IL-8. Los niveles plasmáticos de IL-10 se incrementan significativamente en pacientes con lesión crítica, especialmente con sepsis, lo que sugiere que esta citoquina sería un importante mediador de inflamación. La infección se identifica como la esencia de la causa principal de DOM en pacientes con lesiones críticas.

Por favor, describa en forma sinóptica los métodos del estudio efectuado en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza.

Se incluyó una cohorte de 15 pacientes con DBT2 e infección grave de tejidos blandos, mayores de 18 años, de

uno y otro sexo, hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional La Raza, así como 20 pacientes con DBT2 sin infección de tejidos blandos, a manera de grupo control. Después de ser aceptado el protocolo por el Comité Local de Investigación y Ética del hospital y previo consentimiento informado del paciente o familiares, se procedió a la evaluación con la escala APACHE II y a la toma de muestras de sangre periférica, al ingreso y una semana después. La cuantificación de citoquinas se realizó por la técnica ELISA (Quantikine®, R and D Systems Inc., Cat No DTA50, IIS600B y IIS100B, para TNF-alfa, IL-6 e IL-10), como se describió previamente (Hernández-Cid de León S, González-Velázquez F, Fuentes-Allen J, González-Bonilla C, García-Elorriaga G. Citocinas proinflamatorias en la infección de tejidos blandos de pacientes diabéticos. Rev Med IMSS 42[3]:227-233, 2004). Los datos se analizaron con la correlación de Spearman, con el programa SPSS versión 10.

¿Qué diferencias se reconocieron entre los niveles de citoquinas a lo largo de la hospitalización?

Se ofreció una visión parcial del comportamiento de las citoquinas proinflamatorias del sistema inmunitario de los pacientes con DBT2 en una fase aguda de la infección, y se comprobó elevación significativa de los niveles de citoquinas proinflamatorias como IL-6 y TNF-alfa, similar a la indicada por algunos autores. Asimismo, en la segunda toma de muestra se verificó un descenso de los niveles de glucosa, lo que refleja el control durante la estancia hospitalaria. En la unidad de cuidados intensivos, el tratamiento consistió en insulina subcutánea o insulina intravenosa, si fue necesario. La infusión de insulina para restaurar la euglucemia en estos pacientes resultó en una reducción importante de los índices inflamatorios, tales como moléculas de adhesión, óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) hepática y metabolitos plasmáticos de óxido nítrico.

En el análisis de correlación de los parámetros de laboratorio, ¿fue posible comprobar asociaciones entre estas citoquinas y variables como la glucemia y los puntajes APACHE-II, entre otras?

Los niveles de glucosa de los pacientes al ingreso (435.3 ± 117.4 g/dl) tuvieron una asociación estadísticamente significativa (0.005) con los de IL-6. En los pacientes que fallecieron también existió correlación entre los valores de IL-6 y los de glucosa (548.8 ± 124.85 g/dl), medidos a su ingreso, con significación estadística de 0.037. En todos los pacientes y en los que fallecieron, la correlación entre la puntuación APACHE II y la glucemia al ingreso también fue significativa (0.017 y 0.027, respectivamente). Asimismo, hubo buena correlación al inicio entre los niveles de IL-6 y el puntaje APACHE II, con alta significación (0.001 y 0.002, en orden respectivo).

De acuerdo con su experiencia, ¿se dispone de estudios similares efectuados en México u otras naciones de Iberoamérica?

Hasta donde tengo noticia, únicamente existe un estudio similar efectuado en Cuba (Rodríguez-Navarro D, Rodríguez-Acosta M, Alfonso-Alfonso LE, Quintana-Ruiz M, Catellanos-Puerto E, Garcés-Suárez Y. Alteraciones de la proteína C reactiva en los lesionados y su correlación con el TRISS. Rev Cub Med Mil 41[1]:38-47, 2012), en el que se evaluó el ISS como predictor del estado de la PCR y como parte de la respuesta inmune al trauma. Se

concluyó que las alteraciones inmunitarias, y entre ellas las relacionadas con la proteína de fase aguda PCR, aumentan en la medida en que disminuye la probabilidad de supervivencia; esto reafirma el valor predictor del ISS en la valoración integral de los lesionados.

¿Cree posible extrapolar los resultados a otros grupos poblacionales de pacientes con infecciones de tejidos blandos?

En teoría, es posible hacer la extrapolación, pero como en cualquier entorno biológico es necesario realizar la comprobación experimental en otros tipos de inmunosupresión y en lo que respecta a la infección de tejidos blandos, la gravedad y la profundidad de la lesión (estructuras involucradas, existencia o no de necrosis y grado de compromiso sistémico).

En función de los resultados obtenidos, ¿puede proponerse la determinación sistemática o la incorporación a las escalas de gravedad de las mediciones de IL-6 en estos enfermos?

Definitivamente sería recomendable hacer la determinación sistemática de IL-6, desde luego, si fuera posible, así como su incorporación a las escalas clínicas de gravedad

en este tipo de pacientes, ya que es muy probable que esta citoquina constituya un marcador de mala evolución.

A modo de conclusión, ¿cuáles son sus recomendaciones para la práctica clínica?

Concluimos que, si bien la determinación de IL-6 es de utilidad, no es una prueba de rutina en el laboratorio clínico, debido a que es muy laboriosa y su costo elevado. En la práctica sería posible evaluar a los pacientes con las escalas de gravedad y glucemia; sin embargo, en la infección de tejidos blandos, los valores de IL-6 e IL-10 fueron altamente significativos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.siic.salud.com

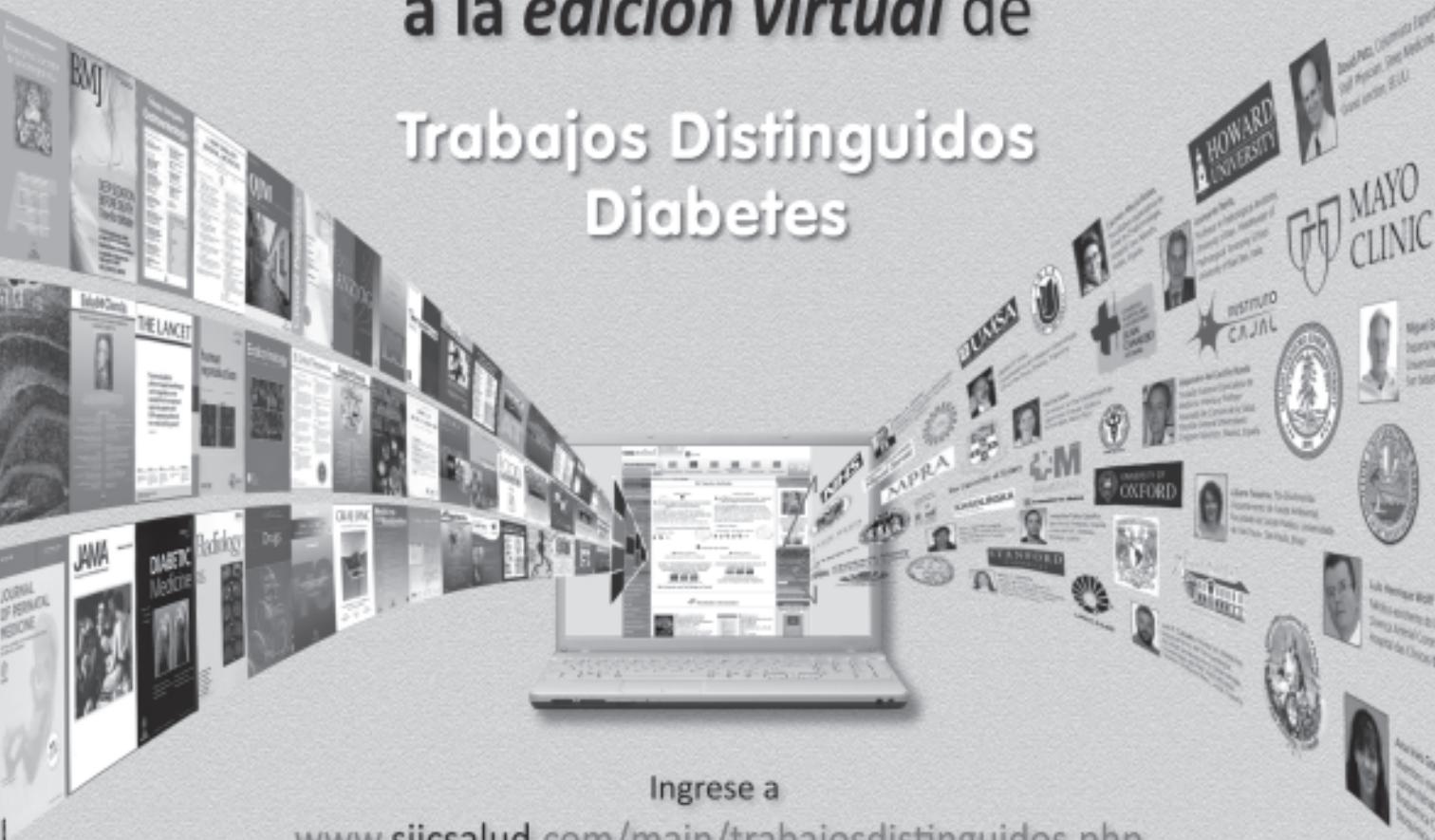
Cómo citar este artículo: García-Elorriaga G. Relación entre las citoquinas y la gravedad y mortalidad de las infecciones de tejidos blandos en pacientes diabéticos. *Trabajos Distinguidos Diabetes* 6(4):4-6, Oct 2013.

How to cite this article: García-Elorriaga G. The relation between cytokines and severity and mortality in diabetic patients with soft tissue infections. *Trabajos Distinguidos Diabetes* 6(4):4-6, Oct 2013.

La autora no manifiesta conflictos de interés.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
Diabetes



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Trabajos Distinguidos Diabetes 6 (2013) 8-19

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

1 - Predicción de la Evolución hacia la Retinopatía Diabética Proliferativa

Nwanyanwu K, Talwar N, Stein J y colaboradores

University of Michigan, Ann Arbor, EE.UU.

[Predicting Development of Proliferative Diabetic Retinopathy]

Diabetes Care 36(6):1562-1568, Jun 2013

Se identificaron varios factores de riesgo asociados con la progresión desde la retinopatía diabética no proliferativa hacia la proliferativa. Entre éstos se incluyen el valor de la hemoglobina glucosilada, la nefropatía diabética y la presencia de úlceras que no cicatrizan.

La retinopatía diabética es la principal causa de ceguera en los EE.UU. Es importante la identificación de los pacientes que presentan aumento del riesgo de progresión desde la retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) a la proliferativa (RDP).

El paciente que progresa desde una RDNP hasta una RDP experimenta con frecuencia una disminución de la agudeza visual que impacta en su calidad de vida. Sumado a esto, los sujetos que presentan una RDP tienen aumento del riesgo de complicaciones que pueden resultar en la pérdida permanente de la visión. Desde un punto de vista social, el costo de atención de individuos con RDP es 4 veces mayor que el tratamiento de los sujetos con RDNP.

El control metabólico de los pacientes con diabetes mellitus evaluado mediante la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y la duración de la enfermedad explican sólo el 11% del riesgo de retinopatía. Esto deja el 89% restante a otros factores. Muchos estudios poblacionales de gran tamaño identificaron otros factores de riesgo que se asociaron con la aparición o la progresión de la retinopatía diabética. La edad, el sexo, el estado socioeconómico y la hipertensión arterial (HTA) son factores determinantes importantes del riesgo de retinopatía.

El objetivo de este análisis fue evaluar los factores de riesgo asociados con la progresión de la retinopatía diabética en un grupo diverso de personas con diabetes mellitus que se encontraban inscritas en una gran red de atención médica. Al seguir a los beneficiarios longitudinalmente, los autores se propusieron confirmar los factores de riesgo identificados previamente y definir aquellos factores adicionales que pudieran asociarse

con la progresión de la RDNP a la RDP. Finalmente, mediante la utilización de dichos factores de riesgo se creó una puntuación de riesgo que se podría emplear para identificar a los individuos con riesgo bajo o alto de progresión de la retinopatía.

Materiales y métodos

Mediante una base de datos que contenía los registros de los beneficiarios, se identificó a los que tuvieron algún tipo de atención oftalmológica desde enero de 2001 hasta diciembre de 2009.

Se reconoció a todos los individuos ≥ 30 años que estuvieran en la base de datos en forma continua. Los sujetos debían tener una o más visitas a un profesional de atención oftalmológica (oftalmólogo u optometrista) durante su primer año en el plan, sin presentar un diagnóstico de RDNP o RDP. Posteriormente, se identificó a un subgrupo de pacientes que presentaron un diagnóstico reciente de RDNP luego de su primer año en el plan médico. Las personas se siguieron desde la fecha en las que se les diagnosticó la RDNP para determinar si progresaron a RDP.

Se excluyó a los individuos que permanecieron en el plan por menos de un año y a los beneficiarios que no estuvieron en el plan de forma continua. También se excluyeron los pacientes que tuvieron RPDP antes de la primera evaluación.

La base de datos no contó con información sobre las cifras de presión arterial. Por lo tanto, se clasificó a los sujetos como normotensos (sin registro de HTA), hipertensos no complicados (sin indicios de daño de órgano blanco) o hipertensos complicados (presencia de daño de órgano blanco a partir de la HTA, como nefropatía o retinopatía hipertensiva).

Resultados

Fueron elegibles para el estudio 4 617 beneficiarios con RDNP. De ellos, 307 (6.7%) sujetos progresaron de RDNP a RDP.

La mediana de la edad del grupo en general fue de 59.4 años. El 50.2% de los participantes fue de sexo masculino. La mayoría de los sujetos (74.9%) pertenecía a la raza blanca. El 44.7% de los individuos tenía un ingreso familiar de entre 150 000 y 499 999 dólares. El 52.6% de los pacientes provenía de la región del sureste. Un porcentaje importante de beneficiarios (63%) tenía HTA, sin indicios de complicaciones asociadas con este cuadro. El 95.3% de los sujetos presentaba dislipidemia y el 26.9% tenía nefropatía diabética. Además, un 37.7% de los



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

individuos presentaba neuropatía diabética y un 11.9%, ulceraciones que no cicatrizaban.

La mediana de la edad de los sujetos que no progresaron a RDP fue de 59.5 años y la de los que sí lo hicieron fue de 57.3 años, con una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. No hubo diferencia significativa en la proporción de individuos de diferentes razas o la proporción de pacientes del sexo femenino y masculino que progresaron a RDP.

Entre los beneficiarios con RDNP que progresaron a RDP, el 7.3% no tenía registro de HTA, el 63.4% tenía HTA no complicada y el 29.4% presentaba HTA complicada con daño de órgano blanco. En contraste, entre los que progresaron a RDP, el 5.5% no tenía registro de HTA, el 57.3% presentaba HTA no complicada y el 37.1%, HTA complicada con daño de órgano blanco.

Una proporción mayor de sujetos que experimentó progresión a RDP tuvo en forma concomitante nefropatía diabética (39.1% frente a 26%), neuropatía diabética (50.5% frente a 36.8%) y úlceras del pie que no cicatrizaban (19.9% frente a 11.4%; $p < 0.05$ para todas las comparaciones).

Luego de realizar el ajuste estadístico por la edad, el sexo, la raza, las situaciones clínicas y los medicamentos, cada punto de aumento en la HbA_{1c} se asoció con un 14% de incremento en el riesgo de progresión desde una RDNP hasta una RDP (*hazard ratio* [HR]: 1.14; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.07 a 1.21). Por ejemplo, un aumento en la HbA_{1c} desde 8% hasta 10% se asoció con un 28% de aumento del riesgo de progresión desde una RDNP hacia una RDP.

La presencia de nefropatía diabética comórbida aumentó el riesgo de progresión hacia RDP en un 29% (HR: 1.29; IC 95%: 0.99 a 1.67). Este hallazgo tuvo una significación estadística marginal ($p = 0.06$).

La presencia de úlceras en el pie que no cicatrizaban aumentó el riesgo de progresión a RDP en un 54% (HR: 1.29; IC 95%: 1.15 a 2.07).

No se encontró asociación entre la progresión a RDP con la edad, el sexo, la raza, la dislipidemia, la HTA o la neuropatía diabética. Este hallazgo tampoco se asoció con el uso de estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o alguna clase de medicamentos antidiabéticos. Se evaluó si agregar una clase adicional de agente antihipertensivo (como bloqueantes del receptor de angiotensina) afectaba los resultados. No se encontró asociación entre la clase de medicamentos y el aumento del riesgo de progresión de la retinopatía o su disminución. Además, su inclusión en el modelo no afectó los hallazgos sobre las otras variables estudiadas.

Se estimó la probabilidad de progresar desde una RDNP hasta una RDP en 3 y 5 años. La probabilidad de progresión para un grupo de individuos de riesgo bajo (por ejemplo, mujeres de raza blanca de 80 años con un valor de HbA_{1c} de 6%, con HTA no complicada y dislipidemia, sin nefropatía, neuropatía diabética ni úlceras que no cicatrizan y que tomaban metformina y estatinas) fue del 3% en 3 años y del 5% en 5 años.

La probabilidad de progresión en un grupo de sujetos de riesgo moderado (mujeres de raza blanca de 60 años con un valor de HbA_{1c} de 12%, con HTA no complicada, dislipidemia y nefropatía diabética y sin neuropatía diabética ni úlceras que no cicatrizan y que tomaban metformina e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pero no estatinas ni otros antidiabéticos) fue del 11% en 3 años y del 19% en 5 años.

La probabilidad de progresión en un grupo de pacientes de riesgo muy alto (mujeres de raza blanca de 40 años con un valor de HbA_{1c} de 12%, con HTA no complicada, dislipidemia y nefropatía diabética y sin neuropatía diabética ni úlceras que no cicatrizan y que recibían tratamiento con insulina, sulfonilureas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pero no estatinas o metformina) fue del 24% en 3 años y del 38% en 5 años.

Conclusiones

En este análisis que involucró a 4 617 individuos con diagnóstico reciente de RDNP se identificaron tres factores de riesgo que se asociaron de forma independiente con el riesgo de progresión a RDP: el valor de HbA_{1c}, la nefropatía diabética y las úlceras que no cicatrizaban.

Se creó un puntaje de riesgo para la progresión de la retinopatía diabética. El riesgo de progresión a 5 años fue desde el 5% para los pacientes con pocos factores de riesgo hasta el 38% para aquellos que presentaban múltiples factores.

La proporción de personas con RDNP que progresó a RDP fue del 6.7%. Es difícil realizar comparaciones con los hallazgos de otros estudios poblacionales por las diferencias en los tipos de controles realizados por los profesionales para detectar la progresión de la enfermedad (oftalmoscopia con dilatación pupilar, fotografías de la retina, datos de registros), la duración del seguimiento y el estado de la retinopatía al inicio del estudio. También difieren en el número de exámenes durante el seguimiento y las características socioeconómicas de la muestra. A pesar de estas diferencias en la metodología del estudio, la proporción de pacientes que mostró una progresión de la retinopatía fue similar a la hallada en estudios poblacionales.

Muchas investigaciones demostraron una asociación entre el grado de control glucémico y la progresión de la retinopatía diabética. Luego de realizar el ajuste estadístico para los factores potenciales de confusión, cada punto adicional en que aumentó el valor de la HbA_{1c} se asoció con un incremento del riesgo del 14% de la progresión hacia la RDP. En el presente estudio se observó un aumento marginal de la progresión con la presencia de nefropatía. No se halló asociación entre la HTA y el riesgo de progresión hacia la RDP.

Se informó previamente sobre otros factores de riesgo para la progresión hacia RDP, como ser la edad menor al diagnóstico de diabetes, la mayor duración de dicha enfermedad, el sexo masculino y la ingesta calórica. También se asociaron la presión arterial diastólica baja,

el mayor índice cintura-cadera, el diámetro mayor de la vena de la retina y la presencia de RDP en el ojo contralateral. En la presente investigación no se halló relación entre la edad, el sexo o la raza como factores de riesgo para la progresión de la retinopatía. Al utilizar los datos provenientes de registros no se pudo analizar la presencia de otros factores potenciales de riesgo, como ser la duración de la diabetes mellitus.

Los autores consideran que las úlceras del pie que no cicatrizan podrían contribuir a la progresión de la retinopatía. Un estudio previo encontró que la retinopatía se asociaba con un aumento de 4 veces el riesgo de presentar úlceras en el pie. Las úlceras que no cicatrizan con frecuencia conducen a la realización de amputaciones. Una investigación informó que la incidencia de amputaciones del miembro inferior fue mayor entre los pacientes con una RDP, en comparación con aquellos sin retinopatía. En el presente análisis, al realizar el ajuste estadístico por los factores potenciales de confusión se notó un aumento del 54% del riesgo de progresión desde una RDNP hacia una RDP en pacientes con úlceras que no cicatrizaban.

Muchos mecanismos posibles podrían explicar este aumento del riesgo. En primer lugar, las úlceras que no cicatrizan se asocian con niveles altos de citoquinas circulantes, tales como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleuquina 1beta. Estos factores se vinculan con un incremento en el riesgo de retinopatía. En segundo lugar, los productos de glucosilación avanzada contribuyen a la respuesta inflamatoria de la diabetes mellitus y cumplen un papel en la presentación de la retinopatía y la alteración en la cicatrización de las heridas. En tercer lugar, los niveles de macrófagos proinflamatorios aumentan en las personas con úlceras en los pies y retinopatía. Por lo tanto, la presencia de úlceras que no cicatrizan podría indicar un aumento en los valores de mediadores de la inflamación a nivel sistémico, los productos de glucosilación avanzada y los macrófagos que, cuando se encuentran presentes en la retina, causan la cascada de eventos que resultan en la RDP.

Si se confirma la asociación entre las úlceras que no cicatrizan y la progresión de la retinopatía, esto podría tener repercusiones importantes para la práctica clínica. El control de las úlceras que no cicatrizan podría ayudar a reducir la progresión de la RDNP a la RDP, el riesgo de ceguera y la necesidad de cirugía con láser. Además, una mejora en la comunicación con los podólogos podría alertar a los profesionales del ámbito de la oftalmología sobre los pacientes con diabetes mellitus que se beneficiarían de un control cercano de la progresión de la retinopatía.

Los puntajes de riesgo pueden ser útiles para identificar a los sujetos con un riesgo bajo, moderado o alto para un resultado de interés. El cálculo del riesgo ayuda en la toma de decisiones sobre la frecuencia y la intensidad del control del paciente y puede servir como herramienta para educar a los pacientes. Por ejemplo, se podría informar al enfermo sobre su riesgo de progresión de la retinopatía en 5 años de acuerdo

con el puntaje de riesgo calculado. Posteriormente, se podría alterar el valor de los factores de riesgo modificables, como por ejemplo la HbA_{1c}, para demostrarle el impacto potencial sobre su riesgo de ceguera de mejorar el control glucémico o empeorarlo.

El riesgo que se calculó en el presente estudio predice específicamente la probabilidad de progresión de la RDNP hacia la RDP que amenaza la visión, sobre la base de datos socioeconómicos y comorbilidades no oculares. Además, incluye la contribución innovadora de las úlceras que no cicatrizan.

Una de las mayores fortalezas del presente estudio es su gran tamaño. Se siguieron en forma longitudinal muchos pacientes con RDNP para determinar quiénes presentaban RDP a lo largo del tiempo. A diferencia de otros ensayos poblacionales que se llevaron a cabo en una única comunidad, éste se hizo sobre un grupo diverso de pacientes diabéticos de los EE.UU. El modelo utilizado se ajustó por las variables potenciales de confusión, entre las que se incluyeron las características sociodemográficas, las condiciones comórbidas y el uso de medicamentos seleccionados.

Este estudio también presentó varias limitaciones. No se pudo evaluar si ciertos factores particulares de riesgo son la causa de la progresión de la retinopatía o representan marcadores de progresión de la enfermedad. En segundo lugar, los resultados involucran a personas que cuentan con un seguro de salud y podrían no representar a las poblaciones que no cuentan con él o que no viven en EE.UU. En tercer lugar, dado que los registros de las bases de datos no contienen información sobre los parámetros clínicos, no se examinaron factores potenciales como la duración de la enfermedad, la presión arterial, el índice de masa corporal y el tabaquismo. Tampoco se incluyó en el análisis a la gravedad de la RDNP. Al comienzo del estudio, algunos pacientes podrían haber tenido una RDNP leve y otros podrían haber presentado una RDNP grave. Finalmente, se requiere una investigación adicional prospectiva para validar los resultados del presente trabajo. De esta forma se podría demostrar la influencia de estos factores y otros antes de utilizar este cálculo de riesgo en la práctica clínica.

En conclusión, se identificaron varios factores de riesgo asociados con la progresión desde la RDNP hasta la RDP. Entre éstos se incluyen el valor de la HbA_{1c}, la nefropatía diabética y la presencia de úlceras que no cicatrizan. Sobre la base del modelo de regresión, se estableció un puntaje de riesgo que puede ayudar a identificar a los grupos de pacientes con un riesgo de progresión a 5 años bajo, moderado o alto. Una vez validada, esta puntuación podría asistir a los profesionales del ámbito de la oftalmología en la toma de decisiones clínicas, tales como la frecuencia de los controles en los sujetos con RDNP. El modelo también se puede adaptar para incluir otras variables conforme surjan nuevos interrogantes acerca del riesgo de las complicaciones de la diabetes mellitus.

2 - Falta de Asociación entre la Producción Residual de Insulina y la Respuesta del Glucagón a la Hipoglucemia en los Jóvenes con Diabetes Tipo 1 de Corta Duración

Sherr J, Xing D, Tamborlane W y colaboradores

Yale University, New Haven y otros centros participantes; EE.UU.

[Lack of Association between Residual Insulin Production and Glucagon Response to Hypoglycemia in Youth with Short Duration of Type 1 Diabetes]

Diabetes Care 36(6):1470-1476, Jun 2013

Aproximadamente un tercio de los pacientes estudiados tuvo una respuesta del glucagón a la hipoglucemia por debajo de lo normal. No se demostró la asociación de la disminución de la respuesta a lo largo del tiempo durante el primer año de diagnóstico de la diabetes tipo 1.

Las personas con diabetes tipo 1 son especialmente vulnerables a la hipoglucemia. A diferencia de los individuos no diabéticos, los sujetos con diabetes tipo 1 que reciben insulina exógena son incapaces de suprimir la secreción endógena de insulina en respuesta al descenso de la glucemia. Además, un exceso de insulina exógena podría resultar en niveles inapropiadamente altos de insulina. Sumado a esto, la respuesta a la epinefrina se encuentra alterada en las personas que reciben un tratamiento intensificado. Esto sucede como consecuencia de los episodios recurrentes de hipoglucemia bioquímica y nocturna. Tal vez, la respuesta del glucagón a la hipoglucemia se pierda completamente en casi todos los pacientes con diabetes tipo 1 de larga evolución.

La historia natural y la fisiopatología de la pérdida de la respuesta de las células alfa a la hipoglucemia en los sujetos con diabetes tipo 1 no se estableció en niños ni en adultos. Un estudio reciente informó que este hecho se produjo en adolescentes con diabetes tipo 1 con una mediana de 8 meses de duración de la enfermedad.

Aunque las células beta del páncreas son el blanco de la destrucción autoinmunitaria, esto no sucede con las células alfa. Se demostró que la secreción de glucagón se encuentra preservada en respuesta a otros estímulos como la ingestión de una comida mixta o la infusión de arginina. Por lo tanto, en los pacientes con diabetes tipo 1, la alteración en la función de las células alfa, más que su destrucción, parece ser la causa de la pérdida de la respuesta del glucagón a la hipoglucemia.

En respuesta al descenso de la glucemia se produce una disminución en la secreción de insulina. La hipótesis de la insulina intraislote postula que, para estimular la secreción de glucagón, se requiere una reducción en los niveles de insulina dentro de los islotes. Dicha probabilidad también sugiere que si los pacientes conservan una función residual de las células beta, podrían preservar su capacidad de aumentar el glucagón en respuesta a la hipoglucemia.

El presente estudio tuvo por objetivo examinar la historia natural de la pérdida de la respuesta del glucagón a la hipoglucemia y su relación con la función de las células beta en una etapa temprana del curso de la diabetes tipo 1. También se quiso comparar el cambio

en las concentraciones plasmáticas de glucagón en este grupo de pacientes con el observado en individuos sanos.

Materiales y métodos

El estudio se realizó en 5 centros. Los criterios principales de inclusión fueron presentar el diagnóstico clínico de diabetes tipo 1 entre 6 y 52 semanas antes del ingreso al estudio, títulos positivos de anticuerpos antiislotes y edad entre 8 y 19 años. Se definieron cuatro intervalos de duración de la enfermedad: 6 a 13 semanas, 14 a 26 semanas, 27 a 39 semanas y 40 a 52 semanas.

Se realizó una prueba de tolerancia de comida mixta y un clampeo hipoglucémico, separados por no más de 2 semanas.

La prueba de comida mixta se realizó para evaluar la función residual de las células beta. Se les solicitó a los participantes ingerir al menos 150 g de hidratos de carbono por día los 3 días previos a la prueba y consumir sólo agua luego de la medianoche del día anterior a la evaluación. Antes de comenzar el estudio el objetivo era tener una glucemia de entre 70 y 200 mg/dl. A los participantes se les administró una preparación estandarizada a un flujo fijo. Se determinó la glucemia y los niveles de péptido C y de glucagón en distintos tiempos.

Para la prueba de clampeo hiperinsulinémico-hipoglucémico se les administró a los participantes una infusión de insulina regular en una dosis de 2 mU/kg/min que se continuó a lo largo del estudio. También se suministró una infusión variable de dextrosa al 10% o al 20% que se ajustó para alcanzar los objetivos de glucemia durante la fase normoglucémica y la hipoglucémica de la prueba. La glucemia se mantuvo alrededor de 95 mg/dl por 60 minutos. Luego de esto, se disminuyó la infusión de dextrosa y la glucemia alcanzó valores alrededor de 55 mg/dl (entre 50 y 60 mg/dl) durante los 60 minutos de la fase hipoglucémica de la evaluación. Se midieron las concentraciones de glucagón y también de catecolaminas, que se informan en otro estudio.

Se tuvo acceso al suero de 12 pacientes no diabéticos de entre 19 y 25 años a los que se les había realizado el clampeo hipoglucémico previamente descrito para otra investigación llevada a cabo entre 2009 y 2010.

Resultados

Se estudiaron 21 sujetos diabéticos de entre 9 y 18 años. La mediana del valor de la hemoglobina glucosilada fue de $6.8 \pm 0.8\%$. El 38% ($n = 8$) de los participantes fue de sexo femenino y el 62% ($n = 13$) fue de origen caucásico. Sólo un paciente informó haber tenido un episodio de hipoglucemia grave que no se produjo durante la semana previa al estudio. Hubo una distribución relativamente uniforme entre los cuatro grupos predefinidos de duración de la enfermedad.

La mediana de la concentración de péptido C al comienzo del estudio fue de 0.29 nmol/l (rango intercuartiles [RI]: 0.26 a 0.40). Sólo 3 pacientes

tuvieron valores de péptido C al inicio de la investigación menores de 0.2 nmol/l. La mediana del valor máximo de péptido C estimulado fue de 0.87 nmol/l (RI: 0.57 a 1.11). Un sujeto tuvo un nivel máximo de péptido C estimulado menor de 0.2 nmol/l.

La respuesta del péptido C se mantuvo en forma adecuada a lo largo de todo el primer año de la diabetes tipo 1, con valores máximos de péptido C estimulado que no difirieron entre los sujetos según la duración de la enfermedad. La correlación entre los valores máximos de péptido C y la duración de la diabetes fue de -0.25 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -0.61 a 0.21).

La mediana de la glucemia fue entre 112 ± 29 mg/dl al comienzo del estudio, alcanzó valores de 216 ± 62 mg/dl a los 90 minutos y cayó a 120 ± 54 mg/dl luego de 240 minutos.

La respuesta del glucagón a la hipoglucemia se redujo significativamente en los sujetos con diabetes tipo 1 en comparación con los individuos no diabéticos ($p = 0.02$). Además, de los 21 pacientes con diabetes tipo 1, 7 participantes no tuvieron aumento del glucagón ≥ 12 pg/ml. A su vez, 4 de estos pacientes tuvieron respuestas ausentes (valor máximo de glucagón < 4 pg/ml).

En contraste, de los 12 participantes no diabéticos, sólo 1 no alcanzó una respuesta del glucagón ≥ 12 pg/ml. Dicho individuo presentó un aumento en el nivel de glucagón de 11 pg/ml.

La mediana del área bajo la curva del incremento del glucagón fue 1.5 vez mayor en los sujetos no diabéticos en comparación con los individuos con diabetes tipo 1. La diferencia en la respuesta al glucagón se notó a pesar de alcanzar valores de glucemia similares en la fase hipoglucémica. Dichos valores de glucemia fueron de 51 ± 4 mg/dl en los sujetos con diabetes tipo 1 y de 51 ± 2 mg/dl en los individuos no diabéticos ($p = 0.78$).

Los 7 participantes que presentaron respuesta del glucagón por debajo de lo normal ante la hipoglucemia o no tuvieron respuesta mostraron niveles máximos de péptido C estimulado entre 0.54 y 1.12 nmol/l. El sujeto con la respuesta más baja de péptido C durante la prueba de comida mixta tuvo un aumento del glucagón de 14 pg/ml ante la hipoglucemia.

En todo el grupo, la correlación para el cambio en las concentraciones de glucagón ante la hipoglucemia con un nivel máximo de péptido C fue de 0.13 (IC 95%: -0.32 a 0.53). A su vez, la correlación para el área bajo la curva del incremento de péptido C durante la prueba de comida mixta fue de 0.06 (IC 95%: -0.39 a 0.48). Además, la correlación de la respuesta del glucagón a la hipoglucemia y la duración de la diabetes fue de 0.35 (IC 95%: -0.11 a 0.67).

Discusión

Como se anticipó, aproximadamente un tercio de los pacientes estudiados tuvo una respuesta del glucagón a

la hipoglucemia por debajo de lo normal y 4 de ellos la perdieron completamente. No se demostró la asociación de la disminución de la respuesta a lo largo del tiempo durante el primer año de diagnóstico de la diabetes tipo 1. Estos hallazgos se condicen con los resultados de un estudio reciente que informó que, en adolescentes con diabetes tipo 1, el aumento del glucagón ante la hipoglucemia se perdió durante el primer año de la enfermedad.

Sobre la base de la hipótesis intrainstote, se hubiera esperado que la pérdida de la función residual de las células beta se asociara con la pérdida de la respuesta del glucagón a la hipoglucemia. De forma sorprendente, la respuesta del péptido C a la prueba de comida mixta estuvo bien preservada durante el primer año de la diabetes tipo 1. En consecuencia, no hubo una correlación significativa entre la magnitud del aumento del glucagón en respuesta a la hipoglucemia y los niveles de péptido C estimulado por la comida mixta. Además, en los 4 pacientes que tuvieron un aumento insignificante del glucagón, los niveles máximos de péptido C estimulado variaron entre 0.54 y 1.12 nmol/l. Sumado a esto, el único paciente con un nivel muy bajo de péptido C, tanto basal como estimulado, tuvo un aumento del glucagón dentro del rango de los sujetos no diabéticos.

Sólo un paciente había informado sobre la presencia de un episodio de hipoglucemia grave. Los perfiles de los controles continuos de glucemia que se obtuvieron en esta población, previamente a la realización del clampeo hipoglucémico, demostraron una exposición insignificante a la hipoglucemia bioquímica. Estos datos aportan un indicio adicional de que la conservación de la secreción endógena de insulina tiene un papel al mitigar el riesgo de hipoglucemia grave durante el tratamiento intensificado. Se mostró en otro informe que los participantes del presente estudio también conservaban una respuesta vigorosa de la epinefrina a la hipoglucemia. Por lo tanto, a pesar de la pérdida de la respuesta del glucagón observada en un subgrupo de pacientes, otros mecanismos contrarreguladores protegen a los enfermos con diabetes tipo 1 de la hipoglucemia grave durante la fase de remisión parcial de la enfermedad.

Los resultados de la presente investigación son incongruentes con la hipótesis intrainstote, por la cual se relaciona la pérdida de la respuesta del glucagón a la hipoglucemia con la pérdida de la secreción residual de insulina. Sin embargo, este estudio contó con muchas limitaciones. Los ensayos de glucagón cambiaron a lo largo de los años, lo que hace dificultosa la comparación de estos resultados con los hallazgos de estudios previos. Sumado a esto, se debe determinar con este ensayo la magnitud del aumento de las concentraciones de glucagón que es fisiológicamente importante. La infusión continua de insulina disminuye, en sí misma, los niveles de glucagón durante la fase normoglucémica. Esto pudo haber alterado en alguna forma la respuesta del glucagón a la hipoglucemia. Los autores refieren que no se puede excluir la posibilidad de que se pudiera haber observado un aumento en



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

la secreción del glucagón con mayores niveles de hipoglucemia. Es posible que se encuentre limitada la evaluación de la relación intrincada dentro de los islotes, dado que para la estimación de la función de las células beta y la respuesta del glucagón a la hipoglucemia se utilizaron metodologías distintas. De demostrarse una relación clara entre las respuestas del péptido C y las del glucagón, sería posible utilizar los valores de péptido C para estimar si se podría esperar una respuesta positiva del glucagón en una persona determinada.

Actualmente está en marcha el seguimiento longitudinal de estos pacientes durante su segundo año con diabetes tipo 1. Esta investigación podría aportar datos adicionales al evaluar si los cambios en el péptido C tienen alguna relación con la respuesta del glucagón durante el segundo año de evolución de la enfermedad, en comparación con el primero. También se podrá determinar si los pacientes que tuvieron una respuesta negativa del glucagón durante la evaluación inicial permanecen sin responder en las pruebas de seguimiento.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136936

3 - Prevención Primaria de Eventos Cardiovasculares y Cerebrovasculares Mayores con Estatinas en Enfermos Diabéticos. Metanálisis

de Vries F, Denig P, Hak E y colaboradores

University of Groningen, Groningen, Países Bajos

[Primary Prevention of Major Cardiovascular and Cerebrovascular Events with Statins in Diabetic Patients: A Meta-Analysis]

Drugs 72(18):2365-2373, Dic 2012

En los enfermos diabéticos, el tratamiento con estatinas reduce significativamente el riesgo de primeros eventos cardiovasculares o cerebrovasculares mayores y disminuye en forma no significativa la mortalidad global.

Según la *American Heart Association*, la diabetes representa uno de los seis factores potencialmente modificables de riesgo cardiovascular; de hecho, la diabetes aumenta en 2 a 4 veces la probabilidad de presentar eventos cardiovasculares y el riesgo de mortalidad luego de un infarto agudo de miocardio (IAM) también es sustancialmente más alto en estos enfermos. Según los resultados de un estudio, el 65% de los pacientes diabéticos fallece como consecuencia de enfermedad cardiovascular (ECV) o accidente cerebrovascular (ACV). Por estos motivos, la corrección de la hiperglucemia, la hipertensión arterial y la dislipidemia asume una importancia decisiva en los enfermos con diabetes.

Al menos 2 trabajos confirmaron que las estatinas, los fármacos más comúnmente indicados para reducir el nivel de lípidos, disminuyen la morbilidad y mortalidad cardiovascular en los pacientes con ECV establecida; sin

embargo, su utilidad en el contexto de la prevención primaria sigue siendo tema de análisis.

Un metanálisis de 2008 sugirió que la eficacia del tratamiento con estatinas, en términos de la reducción de eventos vasculares mayores, es igual en los enfermos diabéticos con ECV o sin ella. Sin embargo, en dicho metanálisis no se incluyó el *Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus* (ASPEN), un estudio recientemente publicado, en el cual la prevención primaria con estatinas no fue eficaz en los pacientes con diabetes. Aunque posteriormente se realizaron otros 2 metanálisis, las conclusiones aún no son definitivas.

Por este motivo, en el presente estudio los autores tuvieron por objetivo determinar con precisión el efecto de las estatinas para la prevención primaria de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores en sujetos con diabetes. Con el propósito de reducir el sesgo de detección sólo se consideraron los trabajos a doble ciego, controlados con placebo.

Métodos

Los artículos publicados entre 1966 y 2011 se identificaron mediante una búsqueda en Embase, Pubmed, la *Cochrane Library* y la página *clinicaltrials.gov*. Los estudios debían tener un diseño a doble ciego y aleatorizado y comparar la eficacia de las estatinas, respecto de placebo, en la prevención primaria de eventos vasculares mayores en pacientes con diabetes. Además, debían incluir al menos 500 enfermos y tener un seguimiento de por lo menos 2 años. La calidad de los estudios se analizó con la escala de Jadad, de 0 a 5 puntos. Los puntajes más altos indican mayor calidad; sólo se consideraron aquellos trabajos con una puntuación igual o mayor de 4.

El criterio principal de valoración fue la incidencia de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores: mortalidad de origen cardiovascular, IAM no fatal, ACV no fatal, angina de pecho inestable y necesidad de procedimientos de revascularización. El IAM fatal y no fatal, el ACV fatal y no fatal y la mortalidad global fueron parámetros secundarios de evaluación. Para cada variable de análisis se calcularon los riesgos relativos (RR), la reducción absoluta del riesgo y el número necesario de pacientes a tratar (NNT). Los resultados de los estudios individuales se agruparon con modelos de efectos fijos. La heterogeneidad entre los trabajos se conoció con el estadístico Q, en tanto que el sesgo de publicación se valoró con gráficos en embudo.

Resultados

Para el metanálisis se incluyeron los datos de 4 estudios: el *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm* (ASCOT-LLA), el ASPEN, el *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS) y el *Heart Protection Study of Cholesterol-Lowering with Simvastatin in People with Diabetes* (HPS). La muestra para el análisis abarcó 10 187 enfermos, 5 100 pacientes tratados con estatinas (40 mg diarios de simvastatina o 10 mg por día de atorvastatina) y

5 087 sujetos asignados a placebo. El seguimiento se prolongó por 3.8 años en promedio. La media de edad de los participantes fue de 62 años y el 70% fue de sexo masculino. El descenso de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) fue de 1 mmol/l, en promedio. En todos los trabajos se excluyeron los enfermos con antecedentes de IAM; sin embargo, los pacientes con enfermedad cerebrovascular sólo fueron excluidos en 2 de las 4 investigaciones. Asimismo, se registraron algunas diferencias en los eventos considerados en cada caso; por ejemplo, en el HPS no se incluyó la angina inestable ni el ataque isquémico transitorio, en tanto que en el ASCOT-LLA también se evaluaron diversos eventos vasculares menores.

Tres de los 4 estudios demostraron una reducción significativa del RR de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores; en el presente metanálisis, el tratamiento con estatinas se asoció con una disminución significativa de 25% en el riesgo de un primer episodio cardiovascular o cerebrovascular en los enfermos diabéticos (RR: 0.75; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.67 a 0.85). La incidencia de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares mayores fue de 8.5% en los enfermos tratados con estatinas ($n = 434$ de 5 100) y de 11.3% en los sujetos de los grupos control ($n = 576$ de 5 087). El NNT durante 3.8 años para evitar un primer episodio cardiovascular o cerebrovascular mayor fue de 35. No se encontró heterogeneidad importante entre los trabajos ni tampoco sesgo de publicación.

También se comprobó una reducción significativa del RR de ACV fatal y no fatal de 31% (RR: 0.69; IC 95%: 0.51 a 0.92); no obstante, 2 estudios no revelaron un descenso importante del RR. La reducción del IAM fatal y del IAM no fatal fue del 30% (RR: 0.70; IC 95%: 0.54 a 0.90); el NNT fue de 86. La mortalidad global disminuyó en forma no significativa en 16% (RR: 0.84; IC 95%: 0.65 a 1.09).

Discusión

Los resultados del presente metanálisis indicaron que en los enfermos con diabetes y sin enfermedad cardiovascular, el tratamiento con estatinas se asocia con una reducción del 25% del riesgo de primeros eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores. Además se comprobó que, para evitar un evento, 35 enfermos deben ser tratados con estatinas durante 3.8 años. La terapia también redujo sustancialmente, en alrededor de 30%, la incidencia de ACV fatal, ACV no fatal, IAM fatal e IAM no fatal. En cambio, la mortalidad por cualquier causa disminuyó en forma no significativa, en 16%.

Los estudios incluidos en el metanálisis mostraron resultados dispares; por ejemplo, en el ASPEN (no incluido en un metanálisis previo) no se constató

una disminución importante de la frecuencia de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores. Posiblemente, el fenómeno obedezca, al menos en parte, a que los pacientes incluidos fueron en general más jóvenes, con frecuencia no fumadores y menos frecuentemente hipertensos en comparación con las poblaciones del CARDS y del ASCOT-LLA. El seguimiento más breve fue de 2.4 años.

Cabe destacar, sin embargo, que la inclusión de algunos pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular fue, en algunos casos, inevitable. De hecho, el 12% de los participantes del ASCOT-LLA tenía ECV preexistente. Aun así, cuando estos pacientes fueron excluidos de los modelos, los resultados fueron esencialmente los mismos (reducción del riesgo de 25%). Igualmente, cuando el ASCOT-LLA no se incluyó en la evaluación del criterio principal de análisis, los autores observaron una disminución del riesgo de 26% en la incidencia de primeros eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores. Si bien el CARDS se interrumpió prematuramente porque se comprobó la eficacia del tratamiento en el grupo de tratamiento activo, los enfermos fueron evaluados durante una mediana de 3.9 años, motivo por el cual la investigación fue incluida en el presente metanálisis. Más aun, los resultados de los modelos en los cuales se excluyó el CARDS fueron casi los mismos (reducción del riesgo de 22%).

Las distintas definiciones aplicadas para la diabetes y los criterios que se utilizaron para definir la prevención primaria y secundaria en los diferentes estudios son algunas de las limitaciones del presente trabajo. Los eventos incluidos en el criterio principal de valoración también difirieron de una investigación a otra. Aunque en 3 estudios se utilizó atorvastatina en dosis de 10 mg y en una única investigación se indicó simvastatina, en dosis de 40 mg por día, los expertos señalan que ambas dosis son equivalentes en términos de la reducción de los niveles del LDLc. No obstante, no todos los enfermos asignados a estatinas continuaban con la terapia al final del estudio y, a la inversa, algunos sujetos de los grupos placebo también recibieron estatinas en el transcurso del seguimiento. La adhesión a la terapia es otro aspecto que debe ser especialmente contemplado en las investigaciones de este tipo, ya que la continuidad del tratamiento tiende a ser más baja en los enfermos con mejor estado general de salud.

Conclusiones

Los resultados del presente metanálisis sugirieron que el tratamiento con estatinas podría ser beneficioso en los enfermos diabéticos en términos de la prevención cardiovascular primaria –reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores– y de la mortalidad. Los estudios futuros que consideren también la falta de adhesión a la terapia serán, sin duda, de gran utilidad para establecer la rentabilidad de esta estrategia preventiva, señalan por último los autores.



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



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/135417

4 - Factores Asociados con la Omisión o la Falta de Adhesión a las Inyecciones con Insulina en las Actitudes Globales de Pacientes y Médicos en un Estudio sobre Terapia Insulínica

Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM

Loyola University Maryland, Baltimore, EE.UU.; University of Birmingham, Birmingham, Reino Unido; University of Miami Miller School of Medicine, Miami, EE.UU.; Bogenhausen Academic Teaching Hospital, Munich, Alemania

[Factors Associated with Injection Omission/Non-Adherence in the Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy Study]

Diabetes, Obesity and Metabolism 14(12):1081-1087, Dic 2012

La omisión de inyecciones de insulina o la falta de adhesión a la terapia insulínica es una situación frecuente, especialmente entre los pacientes con diabetes tipo 2. Muchos de los factores que favorecen estas conductas son modificables mediante una adecuada educación del enfermo.

El tratamiento con insulina se indica en todos los pacientes con diabetes tipo 1 (DBT1) y en una proporción importante de pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2) avanzada. La falta de adhesión a este tratamiento se asocia con un control glucémico inadecuado y más complicaciones asociadas con la DBT. Un estudio de simulación demostró que una baja frecuencia de omisión de la insulina se asocia con un aumento significativo en los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}); a pesar de esto, es poco lo que se sabe acerca de la frecuencia y los factores determinantes de la falta de adhesión a la terapia insulínica. La mayoría de los datos existentes se refieren a adolescentes con DBT1, especialmente de sexo femenino. Sin embargo, hay indicios de falta de adhesión, como la omisión de inyecciones de insulina, entre los adultos con DBT2.

En diversos estudios referidos a las tasas de adhesión al tratamiento se observó un uso de insulina del 70% a 77% de lo indicado; se hallaron más pacientes con una tasa de posesión del 80% de la insulina indicada entre los que usaban lapiceras (55%) en comparación con aquellos que empleaban jeringas (36%). Otros estudios arrojan resultados en el mismo sentido.

Si bien hay pocos estudios epidemiológicos publicados sobre omisión o falta de adhesión al tratamiento, muchos analizaron los correlatos de esta conducta, que parece ser más frecuente entre los adultos mayores con DBT2, especialmente entre aquellos que no adhieren a otros aspectos de su tratamiento. La percepción de efectos adversos de la terapia insulínica también afecta la adhesión y puede ser causa de omisión, por ejemplo el dolor o la ansiedad social o vergüenza, el temor a la hipoglucemia o la preocupación por el peso. Un estudio señaló que la mayor frecuencia de falta de adhesión y omisión se asociaba significativamente con el hecho de tener que planear las actividades en función de las inyecciones de insulina y de que las inyecciones interfirieran en las actividades diarias.

La cantidad de estudios sobre la adhesión y la omisión de la terapia insulínica se halla en aumento, pero

generalmente cuentan con muestras pequeñas y poco representativas.

En este trabajo se informan los resultados del estudio *Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy* (GAPP), una encuesta multinacional de pacientes y profesionales de la salud en relación con la terapia insulínica y los factores asociados, como características, percepciones y creencias de los pacientes sobre el tratamiento.

Material y métodos

Se efectuaron encuestas transversales a pacientes y médicos a lo largo de 2010 en 8 países con diferencias sustanciales en términos de cultura y sistemas de salud: China, Francia, Japón, Alemania, España, Turquía, el Reino Unido y los EE.UU. En el siguiente artículo sólo se discutieron los aspectos relacionados con los pacientes. La encuesta se llevó a cabo mediante entrevistas telefónicas de 20 minutos.

Se definió como objetivo una muestra de 1 500 pacientes y cuotas de pacientes con DBT2 de al menos 135 por país, mayores para los EE.UU. (315), China (180) y el Reino Unido (180). Los participantes elegibles debían ser adultos (18 años en adelante) con DBT1 o DBT2, en tratamiento con insulina. Los que refirieron tener DBT1 se reclasificaron como portadores de DBT2 si se hallaba una diferencia de \geq un año entre el diagnóstico de DBT y el inicio de la terapia insulínica.

El resultado principal analizado fue la omisión o la falta de adhesión al tratamiento con insulina. Este concepto se determinó a partir de un solo ítem que indicó cuántos días del último mes los participantes no se habían aplicado correctamente sus dosis indicadas de insulina. La frecuencia de omisión o falta de adhesión se calculó de dos maneras: sobre la base de las repuestas de todos los pacientes y a partir de la cantidad de días informados por quienes respondieron que sí al ítem original.

Las posibles correlaciones con la omisión o falta de adhesión a la terapia insulínica incluyeron informes sobre características demográficas (país de residencia, sexo y edad) y de la enfermedad o el tratamiento (tipo de DBT, duración de la enfermedad y del uso de insulina, dispositivos usados, frecuencia de autoevaluación de glucemia y días por año con hipoglucemia). También se analizaron las conductas, actitudes y percepciones respecto del tratamiento. Estas incluyeron si se percibía como importante la adhesión al tratamiento y si las inyecciones se percibían como dolorosas o afectaban el estilo de vida. Un ítem de la encuesta se refería a la satisfacción con la capacidad de elegir cuándo aplicarse las inyecciones (0 = muy satisfecho y 3 = muy insatisfecho). La adhesión al tratamiento no farmacológico constó de 4 ítems (intervalo = 0 a 4) y se calculó como un reflejo del éxito del participante en términos de 4 tareas de cuidado de su DBT (ejercitarse con regularidad, efectuar controles de glucemia, mantener sus niveles de glucemia y controlar su peso). Las barreras para la adhesión (intervalo = 0 a 3) se identificaron como la cantidad de situaciones en las que los participantes hallaban más

dificultades para aplicarse las inyecciones (una entre las siguientes opciones: viajes, trabajo, comidas, deportes, cambios de rutina, ejercicio/ocio, cansancio/aburrimiento, fines de semana u otros). La dificultad en las inyecciones se estimó mediante el promedio de las respuestas (1 = muy fácil a 4 = muy difícil) a 8 tareas relacionadas con la administración de insulina (seguimiento de instrucciones, preparación de las inyecciones, la toma diaria de insulina, aplicación en los momentos indicados, aplicación con las comidas, cantidad de inyecciones, ajustes en las dosis de insulina y controles de glucemia según necesidad). La confiabilidad de esta escala fue buena ($\alpha = 0.89$).

Resultados

La muestra total incluyó a 1 530 pacientes. La proporción de hombres y mujeres fue muy similar y la media de edad fue de 60 años (DBT1: alrededor de 42 años; DBT2: alrededor de 62 años). La mayoría de los participantes (93%) tenía DBT2 y la duración media de la enfermedad fue casi de 15 años (DBT1: 19 años; DBT2: 14 años). Los participantes habían recibido insulina durante un período promedio de casi 9 años (DBT1: 19 años; DBT2: 8 años) y la mayoría usaba como dispositivo de administración las lapiceras (DBT1: 68%; DBT2: 75%).

Quinientos treinta participantes en la encuesta (34.6%) informaron por lo menos un día de omisión o falta de adhesión en el mes previo. En este grupo, la omisión de insulina promedió 3.41 ± 4.81 días por mes. El promedio entre todos los participantes fue de 1.18 ± 3.26 días por mes. La prevalencia sin ajustar de cualquier omisión o falta de adhesión en el mes previo varió entre un máximo de 44% (Japón) y un mínimo de 19.9% (Francia). Al promediar todos los participantes, la cantidad media de días de omisión o falta de adhesión se halló entre un máximo de 1.56 día (EE.UU.) y un mínimo de 0.62 día (Francia). Entre los participantes que informaron por lo menos un día de omisión o falta de adhesión en el mes previo, el promedio de días varió entre 5.71 (Turquía) y 1.87 (Alemania).

Los análisis de regresión arrojaron un 11.6% de varianza total en la omisión o falta de adhesión a la terapia insulínica. Las características demográficas fueron responsables del 4.9% de la varianza; las características de la enfermedad y el tratamiento, de otro 1.4%, y los factores psicosociales de otro 5.4% (el total no es 100% por errores de redondeo).

Diferencias entre países

Después de efectuados los ajustes por todos los factores, los EE.UU. presentaron una cantidad significativamente mayor de días de omisión o falta de adhesión a la terapia insulínica ($p < 0.05$) que otros países, excepto el Reino Unido. Los EE.UU., el Reino Unido, Alemania y Japón mostraron tasas más altas de falta de adhesión, en relación con el país con menos días de omisión (Francia). Después de los ajustes, Francia presentó 1.5 día menos por mes de omisión o falta de adhesión que en los EE.UU.

Factores demográficos y clínicos asociados con la omisión o falta de adhesión a la terapia insulínica

Las tasas de omisión o falta de adhesión fueron más bajas entre las mujeres ($p < 0.01$) y entre los pacientes con DBT2 y con hipoglucemias más frecuentes ($p < 0.05$).

Factores psicosociales y conductuales asociados con la omisión o falta de adhesión a la terapia insulínica

Los días de omisión o falta de adhesión fueron significativamente más cuantiosos entre aquellos que tenían peores puntajes sobre la adhesión al tratamiento no farmacológico, quienes creían que la adhesión a la terapia insulínica no era tan importante, los que percibían la terapia insulínica como un hecho que afectaba su calidad de vida, quienes tenían más barreras para la adhesión a la terapia insulínica, los que tenían más dificultades con las tareas relacionadas con las inyecciones y quienes estaban menos satisfechos con la flexibilidad o los momentos de aplicación de las inyecciones de insulina.

Discusión y conclusión

El primer hallazgo de este estudio fue que la omisión o falta de adhesión a la terapia insulínica es frecuente; más de un tercio de los pacientes señaló que en el último mes había omitido una dosis de insulina o no había cumplido adecuadamente con las indicaciones de administración. Entre ellos, los episodios de omisión o de falta de adhesión se produjeron en promedio una vez por semana. La prevalencia de esta conducta entre los pacientes estadounidenses fue del 42% en el último mes, y más del 27% señaló que había tenido lugar más de un día por semana.

El segundo hallazgo de importancia es que la frecuencia de omisión o de falta de adhesión es distinta según los países, incluso después de efectuar ajustes por diferentes variables. Se observaron pocas interacciones entre el país y otros factores del modelo, lo que indica que las variables analizadas actúan de manera semejante independientemente del país. Este hallazgo merece más investigación en el futuro. Parece que las diferencias entre distintos países se deben a factores diferentes de los analizados en este trabajo (cultural, relacionado con los sistemas de cobertura de salud).

Se observó la importancia de diversas características demográficas y de la enfermedad en la omisión o falta de adhesión a la terapia insulínica; las personas con DBT2 tuvieron frecuencias de omisión o falta de adhesión superiores a las verificadas en los pacientes con DBT1, como señalaran informes previos.

Otro hallazgo significativo del estudio fue que la frecuencia de hipoglucemias se asoció con mayor riesgo de omisión o falta de adhesión, en relación con el temor a los episodios de hipoglucemia. Los médicos recomiendan disminuciones transitorias de la dosis de insulina para evitar la hipoglucemia en el corto plazo y para restablecer la conciencia de los episodios, pero los

pacientes pueden modificar sus dosis de insulina por su cuenta, especialmente aquellos con DBT2.

Por último, el estudio identificó diversos factores modificables de riesgo para la omisión o falta de adhesión a la terapia insulínica. Esta fue más alta entre aquellos con falta de adhesión a las medidas no farmacológicas o que la consideraban menos importante. Los resultados podrían indicar simplemente una tendencia a la mayor adhesión en general; sin embargo, también, que la falta de adhesión a un aspecto del tratamiento desencadena la falta de adhesión en otros.

La omisión y la falta de adhesión se asociaron también con diversos factores relacionados con las inyecciones de insulina o con la dosificación frecuente. Las dificultades con las inyecciones pueden atenuarse mediante la educación de los pacientes y estrategias adecuadas. Las tasas de omisión o de falta de adhesión fueron más elevadas entre quienes le adjudicaban una menor importancia a la terapia insulínica, lo que podría mejorar mediante la información acerca de la hiperglucemia crónica y los beneficios de la terapia. También lo fueron entre quienes consideraban la terapia insulínica como restrictiva e inflexible. Estas causas de omisión o falta de adhesión pueden abordarse mediante esquemas terapéuticos con menos inyecciones diarias, uso de medicamentos de acción más prolongada y lapiceras o inhaladores.

Una ventaja del estudio señalada fue su carácter multinacional, lo que le otorga un amplio poder estadístico, acentuó la variabilidad en función de las sociedades y aumentó la generalización de los resultados. Se destaca que el tamaño de las muestras no fue proporcional a la cantidad de personas con DBT de cada país, por lo que las estimaciones de omisión o falta de adhesión a la terapia insulínica deben considerarse como estimaciones crudas. Si bien se esperaba que las técnicas de muestreo arrojaran proporciones representativas de pacientes con DBT1 y DBT2, esto no sucedió en el primer caso, lo que impidió analizar las tasas de omisión o falta de adhesión por separado.

Otra ventaja mencionada fue la capacidad de controlar correlaciones distintas. Una limitación fue que no pudieron analizarse todos los factores que alguna vez se relacionaron con la falta de adhesión al tratamiento farmacológico, como costos, complejidad posológica, distrés emocional y percepciones sobre los efectos adversos y la alteración que provocan en las actividades de la vida diaria, su relación con el aumento de peso, el dolor de las inyecciones, etcétera.

Otra limitación es que los resultados analizados fueron referidos por los participantes, por lo que podrían estar influidos por sesgos de conveniencia social, y combinan distintos tipos de omisión o falta de adhesión en una sola determinación. Sería adecuada una investigación en este sentido, para identificar distintos modos de omisión o falta de adhesión, y los factores de riesgo para cada uno.

Por último, el estudio no pudo identificar las razones de las diferencias en las tasas de omisión o falta de adhesión entre distintos países. Una explicación posible

se basa en diferencias demográficas y en los sistemas de salud. Otra es que las definiciones de omisión o falta de adhesión podrían diferir entre los distintos países.

Los hallazgos sugieren que la disminución de la omisión o falta de adhesión a la terapia insulínica puede lograrse mediante el aumento de la percepción del paciente sobre la importancia del tratamiento, la elaboración de estrategias que minimicen las barreras para su cumplimiento, esquemas posológicos más flexibles y menor alteración del estilo de vida. La atención de estos pacientes debería incluir estos aspectos en cada control.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/136968

5 - Terapia Inmunológica y la Muerte de las Células Beta en la Diabetes Tipo 1

Lebastchi J, Deng S, Herold KC y colaboradores

Yale University School of Medicine, New Haven y otros centros participantes; EE.UU.

[Immune Therapy and Beta-Cell Death in Type 1 Diabetes]

Diabetes 62(5):1676-1680, May 2013

Las tasas de muerte de células beta son más altas entre los pacientes con diabetes tipo 1 de reciente comienzo que en aquellos con enfermedad de larga data y que en individuos no diabéticos.

La diabetes tipo 1 (DBT1) comienza años antes de sus manifestaciones clínicas y evoluciona hasta la destrucción de casi todas las células productoras de insulina mediante procesos autoinmunitarios. Al momento de la presentación, habría una destrucción de alrededor del 10% a 30% de las células beta, y la muerte de estas células continúa durante los siguientes 3 a 5 años, hasta que se pierde significativamente la capacidad de producir insulina.

Aún no se pudo determinar directamente la magnitud de la destrucción de las células beta; las determinaciones disponibles se refieren a su función y pueden verse afectadas por factores metabólicos, como los niveles de glucosa. Las terapias inmunitarias más novedosas, como los anticuerpos monoclonales anti-CD3 (teplizumab) y anti-CD20 (rituximab) o CTLA4Ig (abatacept) demostraron disminuir la tasa de deterioro de la función de las células beta, aunque sus efectos sobre las causas primarias de la enfermedad no se analizaron debido a la falta de un método para medir directamente la destrucción de dichas células. Los agentes inmunomoduladores pueden provocar una recuperación funcional de células beta desgranuladas, sin afectar la muerte de las células beta.

Recientemente, los autores elaboraron un método para detectar la muerte de células beta *in vivo* mediante la determinación de la cantidad relativa de ADN *INS* de células beta en el suero. Esta estrategia

se basa en el conocimiento de que la insulina se transcribe primariamente en las células beta, mediante modificaciones epigenéticas. Cuando la célula beta muere y libera su ADN a la circulación, ese ADN muestra modificaciones; por ende, la medición de la cantidad de ADN *INS* en la circulación periférica podría reflejar la magnitud de la muerte de células muertas. Los investigadores diseñaron y validaron una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para determinar los niveles de ADN *Ins1* en ratones con DBT inducida por estreptozocina y durante la evolución de la DBT en ratones diabéticos no obesos. También presentaron datos preliminares en seres humanos con DBT1.

En este estudio se modificó el método y se lo usó para evaluar la destrucción de las células beta en los sujetos no diabéticos, en pacientes con DBT1 de reciente comienzo y en pacientes tratados con un inmunomodulador (teplizumab), que mantiene la función de las células beta. Los sujetos con DBT1 de reciente comienzo presentaron tasas de muerte de células beta más altas que las de los controles sanos, pero los sujetos con enfermedad de larga data mostraron tasas más bajas que los controles sanos. Por otro lado, se hallaron tasas más bajas de muerte de células beta en las personas tratadas con teplizumab, lo que sugiere que éste sería el mecanismo de acción de la droga.

Diseño de investigación y métodos

Se tomaron muestras de suero de sujetos sin DBT (controles), participantes con DBT1 de un estudio clínico con teplizumab (Delay) y pacientes con DBT1 de larga data.

Este estudio aleatorizado y controlado con placebo investigó si 12 meses de tratamiento con teplizumab reducían la tasa de disminución de los niveles de péptido C en los pacientes con DBT1 de 4 a 12 meses de duración. De los 58 participantes, se contaba con muestras iniciales de 43 y muestras pareadas (iniciales y al año) de 37 sujetos. Se obtuvieron muestras de sujetos sanos pareados por edad del laboratorio del *Yale New Haven Hospital*.

El ADN fue separado del suero y tratado con bisulfito; luego se amplificó mediante una reacción de primer paso insensible a la metilación entre los pares de bases 329 y 399 desde el sitio de inicio de la transcripción. Los productos de esta reacción se usaron en una segunda PCR con iniciadores (*primers*) específicos para secuencias metiladas y no metiladas de ADN.

El ciclo umbral (C_t) se determinó mediante reacciones con los pares de iniciadores metilados y no metilados. La relativa abundancia de ADN no metilado se expresó como la diferencia entre el valor de C_t de ADN *INS* metilado menos el valor de C_t de ADN *INS* no metilado.

Los resultados se expresan como promedios \pm error estándar de la media. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. A las muestras con valores indetectables de ADN *INS* no metilado se les asignó una diferencia de -21.

Resultados

Detección de ADN *INS* no metilado: rendimiento del análisis

Se modificó la prueba para mejorar la especificidad de la detección, se realizaron estudios de recuperación para determinar el límite de detección del ADN derivado de los islotes y se evaluó la reproducibilidad interanálisis. Cuando el ADN derivado de los islotes fue agregado al ADN derivado del suero en una relación 1:2, la diferencia en los valores de C_t de los productos metilados y no metilados fue de 5.5 (o alrededor de 45 veces) en comparación con el ADN metilado. Sin embargo, por debajo de una concentración de ADN de islotes de 16 pg/ μ l, la diferencia fue indistinguible de la muestra sin el agregado de la muestra de ADN de islotes. Se estableció la reproducibilidad de las determinaciones en muestras reiteradas de sangre en sujetos de control (1.27%) y el coeficiente de variación interanálisis (con muestras de pacientes con DBT1 de reciente comienzo, 6.43%).

Niveles circulantes de ADN *INS* no metilado en pacientes con DBT1

El estudio Delay fue aleatorizado y controlado con placebo, analizó el empleo de teplizumab en pacientes con DBT1 de reciente comienzo (4 a 12 meses) e investigó si un ciclo de tratamiento con el inmunomodulador atenuaba la declinación en los niveles de péptido C. En primer lugar, los autores compararon los niveles de ADN *INS* no metilado en el suero de pacientes al inicio del estudio con el suero de pacientes no diabéticos. Estos niveles fueron significativamente más altos en los pacientes con DBT1 (diferencia = -11.9 ± 0.63) que en los sujetos control (diferencia = -15.9 ± 0.54 ; $p = 0.001$). Además, se observó una relación inversa entre el nivel relativo de insulina no metilada y los que se encuentran por debajo del área bajo la curva (ABC) de las respuestas del péptido C a una comida mixta ($r = -0.34$; $p = 0.03$).

Para determinar si la masa de células beta afecta el nivel de ADN *INS*, se compararon los niveles de ADN *INS* no metilado en pacientes con DBT1 de larga data, con respuesta residual de péptido C a una comida mixta o sin ella, con los de sujetos controles pareados por edad y sin DBT. Aquellos con DBT1 de larga data con niveles significativos de producción de insulina o sin ellos, tenían niveles indetectables de ADN *INS*.

Los efectos del tratamiento con teplizumab sobre los niveles de ADN *INS* no metilado

Se dispuso de muestras pareadas para el análisis de los niveles de ADN *INS* no metilado de 39 pacientes del estudio Delay. Los tratados con teplizumab mostraron una declinación significativamente menor en los niveles de péptido C al año (17.7 ± 6.39 frente a $40.2 \pm 7.69\%$; $p = 0.03$) y menos cambios en los requerimientos de insulina (cambios en la dosis de insulina desde el inicio de 0.06 ± 0.05 U frente a 0.25 ± 0.04 U/kg/día; $p = 0.009$), pero los niveles de hemoglobina glucosilada no difirieron sustancialmente. Los niveles iniciales de ADN *INS* no metilado fueron

similares en los individuos que recibieron teplizumab o placebo. Entre los primeros, los niveles relativos de ADN *INS* no metilado disminuyeron significativamente al año ($p = 0.005$), lo que sugiere una magnitud menor de muerte de células beta. La disminución de los niveles de ADN *INS* fue significativamente más notable en los sujetos tratados con teplizumab ($p = 0.04$).

Discusión y conclusión

Los resultados indicaron que los niveles de ADN *INS* no metilado se encuentran elevados en las personas con DBT1 de reciente comienzo, en comparación con los sujetos sanos, y sugieren un mayor grado de destrucción de las células beta en los estadios iniciales de la enfermedad. Los niveles de ADN *INS* no reflejan la masa de células beta porque se hallaban elevados en pacientes con DBT de reciente comienzo frente a los controles, aun cuando su masa de células beta es claramente menor. Sin embargo, la determinación cuantitativa de la muerte de células beta está influida por la masa celular en los pacientes con enfermedad de evolución más prolongada, que es menor que la de los sujetos sanos.

El mecanismo de mejora de la función de las células beta después del tratamiento con el inmunomodulador se desconoce: en los estudios preclínicos con ratones NOD se observó una mejora en la función de las células beta desgranuladas. Este es el primer indicio de que la terapia inmunitaria reduce la declinación de la respuesta de las células beta en la DBT1 mediante la disminución de la muerte celular. Sin embargo, no puede afirmarse que el tratamiento con teplizumab sea la única causa de la mejora en las respuestas de péptido C en los pacientes tratados. El valor inicial promedio de hemoglobina glucosilada en el grupo tratado con teplizumab fue menor que en el que recibió placebo ($6.28 \pm 0.15\%$ frente a $7.02 \pm 0.42\%$; $p = 0.04$), lo que puede haber afectado las respuestas del péptido C. Sin embargo, los valores de hemoglobina glucosilada no se modificaron en ninguno de los dos grupos y los niveles iniciales de ADN *INS* no metilado fueron similares en ambos. Por ende, la diferencia en los niveles iniciales de hemoglobina glucosilada no contribuyó a las diferencias en las tasas de muerte de células beta.

Si bien los niveles de ADN *INS* no metilado descendieron en los pacientes tratados con teplizumab, junto con una menor declinación de los de péptido C y de los requerimientos de insulina exógena, no se halló una relación directa entre los cambios en el ADN *INS* y los parámetros clínicos mencionados. Al momento del diagnóstico, puede haber un componente funcional en la respuesta metabólica alterada, que no se modificó después del ingreso al estudio. Incluso se desconoce la cinética de las células beta. La muerte celular puede ser mayor antes del diagnóstico y los niveles hallados podrían representar una declinación de los picos. Los hallazgos también implican que la muerte de células beta puede continuar por un tiempo extenso después del diagnóstico de la DBT1.

Los participantes del estudio habían sido diagnosticados, en promedio, 7 meses antes, y los

asignados a placebo aún al año tenían niveles elevados de ADN *INS* no metilado, en comparación con los controles no diabéticos ($p = 0.013$). Se demostró que la menor masa de células beta afecta la cantidad de ADN *INS*, lo que se pone de manifiesto en los pacientes con DBT1 de larga data. Los niveles hallados, además, varían considerablemente según la edad, así como la masa absoluta de células beta.

Como limitación, los autores señalan que la muerte de células beta sólo puede detectarse si dichas células liberan su ADN al suero. Esto podría producirse en la muerte por necrosis asociada con la destrucción inmunitaria mediada por células T citolíticas, pero se desconoce cómo mueren las células beta en los seres humanos con DBT1. Otro mecanismo de muerte celular, como la autofagia o la eliminación mediada por células fagocíticas podría no identificarse con el método empleado en esta investigación. Por ende, debería confirmarse el hallazgo en otros estudios clínicos.

En síntesis, se identificaron tasas más elevadas de muerte de células beta en los pacientes con DBT1 de reciente comienzo que en los controles no diabéticos, y el tratamiento con teplizumab se asoció con una reducción de esas tasas.

El método elaborado puede ayudar a los investigadores a comprender la patogénesis y el tratamiento de la DBT1 en los seres humanos, incluso la relación entre los cambios funcionales y patológicos de las células beta. Es más, esta herramienta podría ser útil en la toma de decisiones respecto del uso de terapias inmunitarias.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/136950

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

6 - El Resultado del Trasplante de Islotes Pancreáticos Depende de la Presencia de Aloanticuerpos y Autoanticuerpos durante el Seguimiento

Piemonti L, Everly M, Terasaki P y colaboradores

Diabetes 62(5):1656-1664, May 2013

El rechazo alógeno y la recurrencia de la autoinmunidad pueden afectar la supervivencia del trasplante de islotes pancreáticos. La obtención de biopsias de los islotes humanos trasplantados es dificultosa. Por lo tanto, se utilizan marcadores sustitutos de la aloinmunidad y la autoinmunidad para evaluar la respuesta inmune adaptativa en los receptores de dichos trasplantes. El control de la inmunidad humoral es más sencillo y se encuentra actualmente validado tanto para la aloinmunidad contra los islotes como para la autoinmunidad contra ellos.

La medición de autoanticuerpos que se realiza previamente al trasplante predice de forma débil el resultado posterior al procedimiento. A su vez, los aloanticuerpos son un factor predictivo negativo importante en el resultado del trasplante de islotes. Por otro lado, es todavía poco clara la importancia de los autoanticuerpos y los aloanticuerpos específicos contra antígenos del donante que se generan *de novo* en la etapa posterior al trasplante.

El objetivo del presente estudio fue analizar, en una cohorte de 59 pacientes que recibieron un trasplante de islotes pancreáticos, la medición de aloanticuerpos y autoanticuerpos presentes antes del procedimiento y después de éste. A su vez, se evaluó la importancia de las respuestas inmunes *de novo* en el resultado del trasplante.

De los 59 pacientes evaluados, 49 eran individuos no urémicos con diabetes tipo 1 a los que se les realizó sólo trasplante de islotes pancreáticos. Además, otros 7 sujetos evaluados eran personas con diabetes tipo 1 a los que se les había realizado previamente un trasplante renal eficaz. Los 3 individuos restantes eran pacientes urémicos con diabetes tipo 1 que recibieron simultáneamente el trasplante renal y el de islotes pancreáticos.

Los participantes presentaron diferentes regímenes de inmunosupresión. Veintisiete pacientes recibieron inducción de inmunosupresión con el anticuerpo monoclonal anti-CD25 y luego tacrolímús/sirolímús (protocolo Edmonton). A otros 12 sujetos se les realizó la inducción de la inmunosupresión con globulina antitimocito y posteriormente recibieron sirolímús/mofetil micofenolato. Los 20 individuos restantes recibieron un protocolo de inducción de la inmunosupresión con globulina antitimocito o anticuerpo monoclonal anti-CD25 y con posterioridad se les administró tacrolímús/mofetil micofenolato.

Diecisiete participantes recibieron rapamicina como monoterapia por al menos 30 días como requisito previo para el trasplante de islotes pancreáticos.

Todos los casos tuvieron una prueba de compatibilidad sin demostrarse reacción contra las células. Algunos pacientes recibieron más de una infusión o una infusión de 2 donantes al mismo tiempo.

Se determinó la presencia en el receptor de anticuerpos específicos IgG e IgM dirigidos contra los antígenos HLA del donante. Se definió como aumento de estos anticuerpos luego del trasplante ante los casos de seroconversión (cuando el paciente tenía estos anticuerpos no medibles antes del procedimiento y posteriormente se convirtieron en medibles en al menos una vez); aumento en los títulos de anticuerpos (incremento en al menos 1.5 vez) o propagación (ante la seroconversión de un anticuerpo específico contra un antígeno del donante que no se detectó antes del procedimiento).

En cuanto a los autoanticuerpos, se determinaron los anticuerpos contra la glutamato descarboxilasa (GADA), el antígeno 2 asociado con insulinooma (IA-2A) y el transportador 8 de cinc (ZnT8A). Se definió como aumento de estos anticuerpos luego del trasplante ante la presencia de seroconversión, aumento de los títulos en al menos 3 veces o propagación (seroconversión adicional de un autoanticuerpo).

Se estableció el valor de péptido C ≥ 0.3 ng/ml como el umbral para definir la supervivencia funcional del islote trasplantado. En contraste, un nivel de péptido C < 0.3 ng/ml marcó el fracaso del injerto. Se definió como falta de funcionamiento primario a la persistencia del péptido C < 0.3 ng/ml desde el período inicial posterior a la infusión de los islotes. Asimismo, se estableció la pérdida temprana del trasplante como un aumento inicial del péptido C ≥ 0.3 ng/ml seguida de un descenso con un péptido C < 0.3 ng/ml dentro de los 2 meses posteriores al procedimiento. Se consideró que el trasplante presentó una función parcial de péptido C ≥ 0.3 ng/ml más allá de los 2 meses posteriores al evento, pero con requerimiento de insulina exógena (con control glucémico adecuado o sin él). Se definió como independencia de la insulina, un control glucémico adecuado (hemoglobina glucosilada menor de 6.5%, glucemia plasmática en ayunas menor de 140 mg/dl al menos tres veces por semana y menos de 180 mg/dl a las 2 horas posprandial al menos cuatro veces por semana). Se consideró como ganancia de independencia de insulina, la fecha desde la primera infusión de islotes hasta el tiempo de la independencia de la insulina.

Se realizaron 98 infusiones de islotes pancreáticos en los 59 receptores: 26 (44%) pacientes recibieron una infusión de islotes, a 23 (39%) sujetos se les realizaron 2 infusiones y 10 (17%) individuos tuvieron 3 infusiones. En 33 ocasiones se infundieron simultáneamente los islotes provenientes de 2 donantes y se consideraron como una única infusión.

La incompatibilidad HLA-A, -B y -DR no fue predictiva del resultado del trasplante de islotes pancreáticos.

La mayoría de los receptores tenía bajo riesgo inmunológico previo al trasplante. La detección del panel de aloanticuerpos previo al trasplante no fue predictiva del resultado del procedimiento.

Se encontraron anticuerpos específicos contra antígenos del donante en 29 (49%) pacientes antes del trasplante.

En 26 de los 59 participantes se identificaron autoanticuerpos antes del trasplante. Doce sujetos (20.3%) presentaron sólo un anticuerpo (GADA $n = 4$; IA-2A $n = 8$). Otros 12 sujetos tuvieron 2 autoanticuerpos positivos (GADA e IA-2A $n = 7$; GADA y ZnT8A $n = 3$; IA-2A y ZnT8A $n = 2$). En los 2 pacientes restantes se identificaron los 3 autoanticuerpos estudiados. La supervivencia del trasplante no se vio influenciada por ninguno de estos autoanticuerpos, ya sea que se presentaran solos o en combinación.

La mediana de seguimiento posterior al trasplante fue de 12.1 meses. La mayoría de los participantes (39 de los 59 [66%]) presentó un incremento en los anticuerpos específicos contra antígenos del donante y los autoanticuerpos. De éstos, 17 individuos (28.8%) presentaron un aumento solamente en los anticuerpos específicos contra antígenos del donante. Otros 12 sujetos (20.3%) mostraron un incremento solamente en los autoanticuerpos. Diez pacientes (16.9%) tuvieron aumento en ambos tipos de anticuerpos. De estos 10 participantes, 4 individuos tuvieron aumento en los anticuerpos específicos contra antígenos del donante antes de que aumentaran los autoanticuerpos y 6 sujetos después del aumento de los autoanticuerpos.

Entre los 22 pacientes con aumento en los autoanticuerpos, 10 sujetos mostraron seroconversión para GADA ($n = 8$), ZnT8A ($n = 1$) o GADA e IA-2A ($n = 1$). Además, 3 individuos que presentaban solamente IA-2A presentaron seroconversión a GADA ($n = 1$) o ZnT8A ($n = 2$). Un sujeto que presentaba solamente IA-2A tuvo propagación a GADA y un aumento concomitante del título de IA-2A. Un individuo que presentaba, previo al trasplante, IA-2A y ZnT8A, mostró una propagación a GADA y un aumento significativo en los títulos de IA-2A y ZnT8A. Los 7 participantes restantes tuvieron un aumento significativo en los títulos de GADA ($n = 4$) o ZnT8A ($n = 3$).

Entre los 27 pacientes que presentaron cambios en los anticuerpos específicos contra antígenos del donante, 11 tuvieron una seroconversión, 13 presentaron una propagación y en 3 aumentó el título de estos anticuerpos.

La mediana del tiempo desde la primera infusión de los islotes y el aumento de los anticuerpos fue de 16 días (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 6.8 a 25.1 días). En 27 pacientes (69%) se demostró la aparición de anticuerpos dentro de los 3 meses luego de la primera infusión de islotes pancreáticos.

Entre los 39 sujetos en los que se notó un aumento en los anticuerpos, el GADA fue el primer anticuerpo en aumentar seguido por el IA-2A. Posteriormente se observó un aumento de la IgM e IgG específica contra antígenos del donante y, por último, el ZnT8A.

Los pacientes trasplantados que tuvieron aumento de los anticuerpos posterior al procedimiento mostraron un tiempo similar hasta ganar la independencia de la insulina. Sin embargo, se notó en ellos una supervivencia significativamente menor del trasplante que en los sujetos sin cambios en los anticuerpos (*hazard ratio* [HR]: 5.23; IC 95%: 2.46 a 11.12; $p < 0.001$). La mediana del tiempo hasta la pérdida de la función del trasplante luego del aumento de los anticuerpos fue de 304 días (IC 95%: 54.9 a 553 días). Esta fue más rápida si el incremento de los anticuerpos se produjo dentro de los primeros 3 meses de la infusión de los islotes pancreáticos ($p = 0.032$). El aumento de los anticuerpos también fue predictivo de una menor duración de la independencia de la insulina (HR: 6.46; IC 95%: 1.98 a 21.05; $p = 0.002$). El análisis de regresión lineal mostró una asociación sólida entre el tiempo libre de modificación de los anticuerpos y el tiempo libre de insulina ($r = 0.87$; $p < 0.001$).

Al analizarse por separado, tanto el aumento en los anticuerpos específicos contra antígenos del donante y el propio de los autoanticuerpos se asoció con una reducción en la supervivencia del trasplante en comparación con el grupo que no experimentó dicho aumento (HR: 5.26; IC 95%: 2.23 a 12.4 y HR: 5.21, 2.30 a 11.79, respectivamente; ambos con $p < 0.001$). También se observó una reducción en la supervivencia del injerto cuando se restringió el análisis a los pacientes que presentaron solamente el aumento en los niveles de anticuerpos específicos contra antígenos del donante o sólo el aumento en los autoanticuerpos contra los islotes. La mediana del tiempo hasta la pérdida del injerto fue de 318 días luego del aumento de los anticuerpos específicos contra antígenos del donante y de 117 días luego del aumento de los autoanticuerpos. En concordancia, tanto el aumento de los anticuerpos específicos contra antígenos del donante como el de los autoanticuerpos fue predictivo de una duración más corta de la independencia de la insulina.

El riesgo de aumento de los anticuerpos posterior al trasplante se asoció con el requerimiento de insulina previo al procedimiento, el panel reactivo de aloanticuerpos $> 15\%$, la incompatibilidad HLA-DR, la compatibilidad HLA clase I y el número de donantes de islotes. También se asoció con el uso de globulina antitímocito como inducción de la inmunosupresión y el de mofetil micofenolato como mantenimiento de dicha terapia. En contraste, el uso de anticuerpo monoclonal anti-CD25 como inducción de la inmunosupresión o el de rapamicina como mantenimiento de esta terapéutica se asoció con una disminución del riesgo del aumento de los anticuerpos.

Al analizarse por separado, los cambios en los anticuerpos específicos contra antígenos del donante y los autoanticuerpos se asociaron con diferentes factores de riesgo. El panel reactivo de aloanticuerpos $> 15\%$ (ya sea de clase I o II) y el número de donantes de los islotes fueron de importancia para el aumento de los anticuerpos específicos contra antígenos del donante pero no para el incremento de los autoanticuerpos. La incompatibilidad HLA clase I y II fue un factor de

riesgo para el incremento de los anticuerpos específicos contra antígenos del donante y la incompatibilidad HLA clase I fue un factor protector contra el aumento de la autoinmunidad. La presencia de anticuerpos específicos contra antígenos del donante fue un factor de riesgo para el aumento de dichos anticuerpos en la etapa posterior al trasplante, pero fue protectora contra el aumento de los autoanticuerpos.

Finalmente, el tratamiento con globulina antitimocito o mofetil micofenolato fue un factor de riesgo tanto para el aumento de los anticuerpos específicos contra antígenos del donante como el de los autoanticuerpos. En contraste, el anticuerpo monoclonal anti-CD25 y la rapamicina fueron factores protectores contra los cambios de los autoanticuerpos.

El trasplante de islotes pancreáticos representa un modelo en el cual la respuesta aloinmune y la recurrencia de la autoinmunidad coexisten y ponen en riesgo la función de los islotes a largo plazo. Posiblemente, contribuyan también a la pérdida del injerto. Los hallazgos indican que tanto las respuestas autoinmunes como las aloinmunes pueden ser detectadas y controladas mediante la medición de anticuerpos y que ambas predicen el resultado clínico del trasplante de islotes pancreáticos.

En un número de estudios se informó sobre el uso de anticuerpos como marcadores diagnósticos en los trasplantes de islotes y el de páncreas. Sin embargo, su significado y papel pronóstico continúan siendo discutibles. Los resultados de esta investigación demostraron de forma inequívoca que el incremento de estos anticuerpos (aparición *de novo* o aumento en su título) es frecuente luego del trasplante de islotes pancreáticos.

Una de las limitaciones del presente estudio fue que, probablemente, un gran número de variables influya en el resultado del trasplante. Además, muchos de estos factores aparecen simultáneamente con el procedimiento. En consecuencia, el aumento de los anticuerpos sólo puede considerarse como un marcador y no con importancia fisiopatológica. No se incluyó en el presente estudio la evaluación de la respuesta inmune celular posterior al trasplante, que podría identificar mejor la respuesta inmune hacia el injerto.

Estos hallazgos confirman y refutan parcialmente algunas observaciones anteriores. En primer lugar, no se demostró que la condición de autoinmunidad previa al trasplante influenciara el resultado funcional del islote trasplantado. Esto coincidió con los hallazgos de algunos grupos pero no de todos. Tampoco se encontró correlación con el resultado clínico y los aloanticuerpos formados previo al trasplante que se evaluaron mediante el panel reactivo de aloanticuerpos. Esto se contradice con otra investigación que informó que el panel reactivo de aloanticuerpos > 15% se asoció con una pérdida acelerada de la función de los islotes postrasplante. Esta discrepancia se puede explicar por los diferentes tratamientos inmunosupresores y los métodos para analizar los datos que tuvieron ambos estudios.

La prevalencia observada de IgG específica contra antígenos del donante (25%) fue similar a la informada

para los receptores de trasplante de otros órganos como el riñón (rango entre 24% y 35%). No se cuenta con referencias sobre la IgM dado que ésta se evalúa usualmente. El resultado del trasplante mejoró en los pacientes que presentaron anticuerpos específicos contra antígenos del donante antes del trasplante (principalmente anticuerpos IgM dirigidos contra el complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II). Este hallazgo es congruente con los efectos beneficiosos de la sensibilización del receptor a los antígenos trasplantados que se informó en estudios previos.

El aumento de los autoanticuerpos predijo el fracaso del trasplante de islotes a futuro. Agregar la medición del ZnT8A al panel de evaluación fue útil, dado que en 5 pacientes el ZnT8A fue el único anticuerpo que apareció o aumentó.

En el presente estudio, el 46% de los receptores tuvo un aumento importante en los anticuerpos específicos contra antígenos del donante mientras recibían tratamiento inmunosupresor. Esto se asoció con una disminución de la función del injerto.

El grado de incompatibilidad HLA clase I y II aumentó el riesgo de respuesta de anticuerpos específicos contra antígenos del donante, mientras que la incompatibilidad HLA pareció disminuir la probabilidad de aumento de los autoanticuerpos. Se podría estimar que la incompatibilidad HLA clase I reduce el riesgo de agravar la autoinmunidad, mientras que la compatibilidad HLA clase II, para evitar la generación de anticuerpos específicos contra antígenos del donante, podría beneficiar el resultado del trasplante en los pacientes con diabetes autoinmune. La terapia de inducción con globulina antitimocito se asoció con el incremento de los anticuerpos luego del trasplante en comparación con el tratamiento con el anticuerpo monoclonal anti-CD25. La rapamicina, que dificulta la transcripción mediada por la interleuquina 2, parece ser protectora. Por lo tanto, el bloqueo específico de la vía de la interleuquina 2 podría ser útil para prevenir las respuestas aloinmune y autoinmune.

En conclusión, se demostró que la evaluación inmune con controles postrasplante frecuentes de aloanticuerpos y autoanticuerpos podría ser útil en el trasplante de islotes pancreáticos. Las pruebas inmunológicas utilizadas en este estudio se encuentran validadas, son relativamente fáciles de realizar y se encuentran disponibles en el mercado. La estrategia de un control inmune activo debería permitir el uso de combinaciones de terapias inmunosupresoras más individualizadas (y potencialmente más leves) y motivar la intervención rápida ante los eventos inmunológicos agudos. Sumado a esto, este control podría aportar un conocimiento mejor y la caracterización de varios mecanismos de destrucción involucrados en la pérdida de los injertos de islotes pancreáticos. En general, el control de los anticuerpos tiene el potencial de mejorar significativamente los resultados de los trasplantes de islotes. Se debe estimular la evolución y el uso de tales pruebas.



7 - Diferencias Raciales en la Prevalencia e Incidencia de Microalbuminuria en Pacientes con Diabetes Tipo 1

Kalk W, Raal F, Joofe B

International Journal of Diabetes Mellitus 2(3):148-153, Dic 2010

La diabetes tipo 1 es una enfermedad poco frecuente en la población de África subsahariana. En función de la información disponible, esta afección se asocia con elevada morbilidad en esa región, vinculada con las complicaciones renales de la diabetes. Entre los factores involucrados en la aparición o progresión de la nefropatía diabética precoz se señalan el sexo, la edad de comienzo de la diabetes, la duración de la enfermedad, el inadecuado control metabólico, la presión arterial, la obesidad central y algunas variables genéticas y psicosociales.

En el presente análisis se evaluó la prevalencia y los potenciales factores de riesgo para microalbuminuria en un grupo de 68 pacientes de raza negra y una cohorte pareada de 134 individuos de raza blanca. Participaron sujetos con diagnóstico de diabetes tipo 1 antes de los 40 años, con requerimientos de terapia con insulina y antecedentes de presentación aguda de la enfermedad. Asimismo, fue posible el seguimiento prospectivo de 48 integrantes del grupo de enfermos de raza negra.

De acuerdo con los investigadores, los pacientes diabéticos tipo 1 de origen africano se caracterizaron por mayores niveles de hemoglobina glucosilada, menores concentraciones de colesterol y una probabilidad más reducida de comienzo de la enfermedad durante la adolescencia. Se verificó que la prevalencia de microalbuminuria fue significativamente superior entre los participantes de raza negra en comparación con los pacientes con diabetes tipo 1 de raza blanca (39.7% contra 24.6%, en ese orden). Mediante la aplicación de modelos de regresión múltiple, tanto el origen étnico africano como la presión sistólica y la media del nivel de hemoglobina glucosilada se correlacionaron en forma significativa con la detección de microalbuminuria.

Asimismo, durante el seguimiento, se verificó que la progresión de esta alteración hacia la macroalbuminuria caracterizaba a los pacientes de raza negra con control metabólico inapropiado.

A pesar del menor tiempo de evolución de la diabetes, la microalbuminuria se diagnosticó con una frecuencia significativamente mayor en los individuos de raza negra, por lo cual se postula la presencia de una mayor predisposición. En coincidencia, el grupo étnico se vinculó en forma independiente con la aparición de esta complicación renal de la enfermedad. En ambos grupos raciales se advirtió una asociación entre el mal control de la glucemia y de la presión arterial, por un lado, con la microalbuminuria, por el otro. Estas diferencias aparentes en la susceptibilidad a la nefropatía diabética resultaron congruentes con la información señalada en estudios previos.

De este modo, la mayor incidencia de microalbuminuria en los pacientes con diabetes tipo 1 de raza negra parece vincularse tanto con el inadecuado control metabólico como con una mayor susceptibilidad a las complicaciones glomerulares de la enfermedad. La identificación de estas diferencias y del inicio precoz de la nefropatía constituye una oportunidad para mejorar el pronóstico de estos enfermos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/136967

8 - La Prescripción de Derivados de la Insulina en el Nivel de Atención Primaria Modifica el Patrón de Utilización de Estos Fármacos

Heymann A, Kritz V, Becker M y colaboradores

Primary Care Diabetes 7(1):57-61, Abr 2013

La incidencia de diabetes tipo 2 se ha incrementado en forma acentuada en las últimas décadas. Tanto la naturaleza epidémica de la enfermedad como el reconocimiento de las repercusiones del cumplimiento de las metas del tratamiento sobre la morbilidad han convertido el enfoque eficaz de la hiperglucemia en una prioridad en estos pacientes. Los profesionales de atención primaria han adquirido mejor capacitación para el tratamiento de los individuos con diabetes, por medio de la difusión de los nuevos algoritmos de tratamiento. Se advierte que el inicio temprano de la terapia con insulina en los pacientes con diabetes tipo 2 mejora el control de la glucemia y podría retrasar el deterioro funcional de las células beta, con menor incidencia de las complicaciones de la enfermedad. Sin embargo, los pacientes pueden posponer el comienzo de esta terapia ante la presunción de repercusiones negativas sobre la calidad de vida. Asimismo, los médicos pueden carecer de la necesaria capacitación para la titulación de la dosis y el enfoque del riesgo de hipoglucemia.

En este análisis se presentan los resultados de un estudio transversal de los datos de una cohorte de pacientes diabéticos mayores de 40 años (hombres) o 45 años (mujeres), durante un período de 7 años, con el objetivo de definir la repercusión de la eliminación de la restricción impuesta para la prescripción de insulina por parte de los profesionales de atención primaria de la salud. De acuerdo con los investigadores, este evento se correlacionó con un incremento en la indicación de análogos basales de la insulina, al menos durante los primeros 2 años de la eliminación de esta restricción. Esta mayor prescripción se vinculó con una menor indicación de otras modalidades terapéuticas con derivados de la insulina. Asimismo, este cambio pareció asociarse con una menor proporción de derivaciones a los profesionales especializados en diabetes.

En este contexto, se advirtió que aquellos individuos que iniciaban un tratamiento basal con análogos de la insulina tenían mayor probabilidad de haber recibido numerosos hipoglucemiantes en forma previa. Se

estima que esta diferencia en comparación con quienes recibieron otras formas de tratamiento insulínico podría atribuirse ya sea a la necesidad de una terapia más intensificada o bien a un equivalente de mayor morbilidad entre estos sujetos.

En otro orden, los pacientes que recibieron análogos basales de la insulina se caracterizaron por un tratamiento más intensificado, con mayor probabilidad de controles anuales del índice de masa corporal, de la presión arterial y de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad.

Se agrega que uno de los estímulos de los médicos de atención primaria para la prescripción de análogos basales de la insulina era la mayor independencia para el tratamiento de los pacientes diabéticos. Esta mayor autonomía se expresaba, además, en un menor número de derivaciones a los especialistas en diabetes.

De este modo, la eliminación de las restricciones en la prescripción de insulina por parte del nivel de atención primaria de la salud parece relacionarse con una mayor tendencia a la indicación de análogos basales de la insulina en pacientes con diabetes tipo 2.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/136962

9 - Diferencias Étnicas en la Respuesta a la Terapia Intensificada de la Diabetes Tipo 1

Dias R, Brown F, Amin R y colaboradores

Diabetic Medicine 30(4):495-501, Abr 2013

En los estudios clínicos con pacientes adolescentes con diabetes tipo 1 se ha informado que la intensificación de la terapia con insulina se asocia con mejor control de la glucemia y los lípidos, así como con retraso en la aparición de complicaciones microvasculares. De todos modos, se admite que no se ha definido la repercusión del grupo étnico sobre los efectos de la intensificación del tratamiento en estos enfermos.

En el presente análisis se describen los resultados del seguimiento prospectivo de una cohorte de 231 pacientes pediátricos con diabetes tipo 1, a quienes se les ofreció la transición a una terapia intensificada con insulina. Al cabo de 2 años de seguimiento, el 95% de estos enfermos (n = 222) había optado por esta modalidad de tratamiento. Después de 3 años de control se llevó a cabo una comparación entre las características clínicas de los participantes mediante la estratificación en función del grupo étnico.

La proporción de pacientes con diabetes tipo 1 de raza blanca, origen sudasiático o raza negra se estimó en 40%, 28% y 32%, en ese orden.

De acuerdo con los investigadores, se advirtieron diferencias en el efecto de la terapia intensificada en función del origen étnico. Mientras que en el subgrupo de niños de raza blanca la hemoglobina glucosilada descendió de 9.2% a 8.6%, la reducción en los

participantes sudasiáticos se estimó de 8.7% a 8.4%. En el mismo período, el descenso se calculó en 9.7% a 9.4% en los niños y adolescentes diabéticos de raza negra (p = 0.007). Del mismo modo, se advirtió que los pacientes de origen sudasiático se caracterizaron por el menor nivel de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad, en conjunto con el valor más elevado de triglicéridos plasmáticos, en comparación con los subgrupos restantes.

Se aplicó un modelo de ajuste estadístico en función de variables socioeconómicas. A pesar de esta herramienta y en forma independiente de la concentración de hemoglobina glucosilada, la raza negra se relacionó de modo significativo con un peor control de la glucemia, mientras que el grupo étnico sudasiático se correlacionó con niveles más elevados de triglicéridos. No se comprobaron asociaciones entre la etnia y los niveles de colesterol total o sus fracciones asociadas con lipoproteínas de baja o alta densidad.

Se señala que, en esta cohorte de niños y adolescentes con diabetes tipo 1, se verificaron diferencias étnicas en relación con la respuesta a la intensificación del tratamiento con insulina. Hacia el final del seguimiento, la proporción de pacientes que logró el objetivo de hemoglobina glucosilada fue más elevado en los sujetos de origen sudasiático (37.1%), cuando se los comparó con los individuos de raza blanca o negra (31.0% y 19.4%, en ese orden). Sin embargo, los niños de etnia sudasiática se caracterizaron por un perfil lipídico más aterogénico, con énfasis en el elevado nivel de triglicéridos. Se reconoció que, de todos modos, la terapia intensificada se asoció con una optimización global de la proporción de pacientes que alcanzaron las metas de hemoglobina glucosilada, por lo cual se postula que la estrategia de intensificación resultó simple, aceptable y beneficiosa.

Se postula que ciertos factores fisiológicos podrían explicar estas diferencias étnicas en la respuesta al tratamiento intensificado de la diabetes. Entre esas variables se señalan la sensibilidad a la insulina, así como las diferencias en la composición corporal y en el metabolismo de las lipoproteínas. Por consiguiente, se destaca la necesidad de un control específico de la enfermedad en función del grupo étnico de los niños, con eventual definición de distintos umbrales para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/136970

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

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Diabetes 6 (2013) 26

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuáles de los siguientes son factores de riesgo para la progresión de la retinopatía diabética?	A) El control glucémico. B) La hipertensión arterial. C) La edad y la duración de la enfermedad. D) Todas son correctas.
2	¿Cuáles de las siguientes parecería ser causa de la pérdida de la respuesta del glucagón a la hipoglucemia?	A) Aumento en el número. B) Disminución en la función. C) Aumento en la función de las células alfa. D) Disminución en el número.
3	¿Cuáles son los efectos de las estatinas en los enfermos diabéticos, sin antecedentes cardiovasculares?	A) Reducen significativamente el riesgo de primeros eventos cardiovasculares o cerebrovasculares mayores. B) Disminuyen en forma no significativa la mortalidad global. C) Ambos beneficios. D) Ambos beneficios sólo en sujetos con hiperinsulinemia asociada.
4	¿Cuál de los siguientes factores contribuye a la falta de adhesión a la terapia insulínica?	A) Dificultades en la aplicación de las inyecciones. B) Tipo de dispositivo utilizado para las dosis de insulina. C) Importancia atribuida a la terapia insulínica. D) Todas son correctas.
5	¿Cuál es el posible mecanismo por el cual el teplizumab y otros anticuerpos monoclonales serían de utilidad en el tratamiento de la diabetes tipo 1?	A) Aumentan la cantidad de receptores de insulina en tejidos periféricos. B) Disminuyen las tasas de muerte de células beta. C) Estimulan la secreción de insulina. D) Todas son correctas.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
5	Disminuyen las tasas de muerte de células beta.	Aparentemente, el teplizumab y otros anticuerpos monoclonales disminuyen la tasa de muerte de células beta en los pacientes con diabetes tipo 1, lo que se manifestaría mediante una disminución en los niveles de ADN no metilado de insulina.	B
4	Todas son correctas.	Las dificultades en la aplicación de las inyecciones, el tipo de dispositivo utilizado para las dosis de insulina y la importancia atribuida a la terapia insulínica contribuyen a la falta de adhesión al tratamiento con insulina.	D
3	Ambos beneficios.	En los pacientes con diabetes, el tratamiento con estatinas reduce significativamente el riesgo de primeros eventos cardiovasculares o cerebrovasculares mayores y disminuye en forma no significativa la mortalidad global.	C
2	Disminución en la función.	Se demostró que se encuentra preservada la secreción de glucagón en respuesta a otros estímulos como la ingestión de una comida mixta o la infusión de arginina. Por lo tanto, en los pacientes con diabetes tipo 1, la alteración en la función de las células alfa, más que su destrucción, parece ser la causa de la pérdida de la respuesta del glucagón a la hipoglucemia.	B
1	Todas son correctas.	El control metabólico de los pacientes con diabetes mellitus, evaluado mediante la hemoglobina glucosilada y la duración de la enfermedad, explican el 11% del riesgo de retinopatía. Otros factores determinantes importantes del riesgo de retinopatía son la edad, el sexo, el estado socioeconómico y la hipertensión arterial.	E