

Colección

# Trabajos Distinguidos

# serie **Diabetes**

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

Volumen 7, Número 5, Abril 2016

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

## Artículos distinguidos

- A - Objetivos de presión arterial en pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con insulina**  
*Ricardo López Santi, SIIC* ..... 4

## Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

- 1 - Teligliptina en Diabetes Tipo 2: Guía para su Uso en la Argentina**  
*Scott LJ*  
*Drugs & Therapy Perspectives* 32(3), 2016 ..... 8
- 2 - Infecciones Urinarias y Genitales en Pacientes con Diabetes: Diagnóstico y Tratamiento**  
*Njomnang Soh P, Vidal F, Bouhanick B y col.*  
*Diabetes & Metabolism* 42(1):16-24, Feb 2016 ..... 9
- 3 - Revisión de la Hipoglucemia en Adultos Mayores: Consecuencias Clínicas y Tratamiento**  
*Sircar M, Bhatia A, Munshi M*  
*Canadian Journal of Diabetes* 40(1):66-72, Feb 2016 ..... 11
- 4 - El Impacto del Estado Nutricional sobre los Resultados del Tratamiento de Pacientes con Úlceras de Pie Diabético con Riesgo del Miembro Inferior**  
*Gau B, Chen H, Huang Y y col.*  
*Journal of Diabetes and its Complications* 30(1):138-142, Ene 2016 ..... 13
- 5 - La Hiperinsulinemia en Ayunas y la Glucemia a las 2 Horas luego de la Carga de Glucosa por Vía Oral Predicen la Enfermedad Coronaria en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2**  
*Faghghi-Kashani S, Bonnet F, Esteghamati A y col.*  
*Diabetes & Metabolism* 42(1):55-61, Feb 2016 ..... 15
- 6 - Perspectiva sobre la Muerte Celular Asociada con las Trampas Extracelulares de Neutrófilos en la Diabetes y en las Enfermedades Cardiometabólicas**  
*Fadini GP, Menegazzo L, Avogaro A y col.*  
*Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 26(1):1-8, Ene 2016 ..... 17

## Novedades seleccionadas

- 7 - Cetoacidosis y Riesgo de Retinopatía Diabética en Niños**  
*Salardi S, Porta M, Schiaffini R y col.*  
*Journal of Diabetes and its Complications* 30(1):55-60, Ene-Feb 2016 ..... 19
- 8 - Diabetes Tipo 2 en Adultos Mayores: Hipertensión, Obesidad y Creatinina**  
*Tessier DM, Meneilly GS, Lanthier L y col.*  
*Canadian Journal of Diabetes* 40(1):12-16, Feb 2016 ..... 20
- 9 - Evaluación de Pruebas no Invasivas para la Detección de la Arteriopatía Periférica**  
*Tehan PE, Bray A, Chuter VH*  
*Journal of Diabetes and its Complications* 30(1):155-160, Ene-Feb 2016 ..... 21
- 10 - Prevención de la Diabetes Gestacional**  
*Koivusalo S, Röno K, Stach-Lempinen B y col.*  
*Diabetes Care* 39(1):24-30, Ene 2016 ..... 23

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
Atención Primaria	A, 2, 7, 10
Bioquímica	6
Cardiología	A, 5, 6, 9
Diagnóstico por Imágenes	9
Endocrinología y Metabolismo	A, 4
Epidemiología	A, 7
Farmacología	1
Geriatría	A, 3, 4, 8
Infectología	2
Inmunología	6
Medicina Familiar	A, 1-3, 10
Medicina Farmacéutica	1
Medicina Interna	A, 3, 4
Medicina Legal	2
Nutrición	4
Obstetricia y Ginecología	2, 10
Oftalmología	7
Ortopedia y Traumatología	4
Pediatría	7
Salud Pública	A, 3, 8
Urología	2





Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

### Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica  
Continuada (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Dalmo Correia Filho, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Roberto Elizalde, Miguel Falasco †, Germán Falke, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Estela Raquel Giménez, María Esther Gómez del Río, Alcides Greca, Liliana Grinfeld, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iermoli, León Jaimovich, Miguel A. Larguía, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lotterberger, Carlos Nery Costa, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Jorge Máspero, Carlos Mautalén, Marcelo Meleiro, José María Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Roberto Nicholson, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar Daniel Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan Carlos Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

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

Registro Nacional de la Propiedad  
Intelectual en trámite. Hecho el depósito  
que establece la ley  
Nº 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](http://www.siicsalud.com)



Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

Colección  
**Trabajos Distinguidos**  
Serie  
**Diabetes**

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



[www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php](http://www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php)

### Comité de expertos

(en actualización)

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

### Fuentes científicas

Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica  
Agencia Sistema de Noticias Científicas  
(aSNC-SIIC)  
American Journal of Clinical Nutrition  
American Journal of Medicine  
Annales d'Endocrinology  
Annals of Internal Medicine  
Annals of Pharmacotherapy  
Antimicrobial Agents and Chemotherapy  
Archives of Internal Medicine  
Archives of Medical Research  
Atherosclerosis  
BMC Endocrine Disorders  
Boletín Médico del Hospital Infantil de México  
British Journal of Nutrition  
British Journal of Obstetrics  
and Gynaecology (BJOG)  
British Medical Journal (BMJ)  
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)  
Ceylon Medical Journal  
Chinese Medical Journal (CMJ)  
Clinical Diabetes  
Clinical Endocrinology  
Clinical Geriatrics  
Clinical Nutrition  
Clinical Therapeutics  
Diabetes  
Diabetes Care  
Diabetes Educator  
Diabetes Reviews  
Diabetes, Nutrition & Metabolism  
Diabetes, Obesity and Metabolism  
Diabetic Medicine  
Diabetologia  
Digestive and Liver Disease  
Drugs  
Drugs & Aging  
Eating and Weigh 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 - Objetivos de presión arterial en pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con insulina

### *Blood pressure objectives in insulinized type 2 diabetic patients*

**Ricardo López Santi**

Director de Patologías Prevalentes, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Buenos Aires, Argentina

**Matías Ré,** Coordinador de PRODIABA, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Buenos Aires, Argentina

**Andrés Bolzan,** Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Buenos Aires, Argentina

**Ángel Luis Crovetto,** Director Provincial de Atención Primaria de la Salud, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Buenos Aires, Argentina

**Sergio Alejandro,** Subsecretario de Coordinación y Atención de la Salud, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Buenos Aires, Argentina

**Alejandro Collia,** Ministro de Salud, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



[www.siicsalud.com/dato/arsic.php/129948](http://www.siicsalud.com/dato/arsic.php/129948)

Enviar correspondencia a: Ricardo López Santi, Director de Patologías Prevalentes, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, calle 51 y 18, 5° piso, La Plata, Buenos Aires, Argentina  
[lopezsan@live.com.ar](mailto:lopezsan@live.com.ar)

+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

#### Abstract

Diabetes mellitus type 2 (DBT2) and hypertension are two entities that are closely related from a pathophysiological, clinical and epidemiological point of view. Although clinical practice guidelines have incorporated the concept that diabetics could present a target blood pressure lower than that of the general population, recent research, such as the ACCORD study, has established a doubt. Patients enrolled in the PRODIABA Program DBT2 who required insulin were analyzed and, in order to determine the target blood pressure, the predictors of mortality were also analyzed. They were history of hypertension and blood pressure at admission, considering two levels for comparative analysis: a first level > 140/90 mm Hg, and a second level > 130/80 mm Hg. Age, sex, triglycerides, cholesterol and smoking were considered as covariates. According to the multivariate logistic regression model, a cutoff level above 140/90 mm Hg and a history of hypertension at entry to the program emerged as the predictors of mortality. In insulinized patients with DBT2, hypertension prevalence rates were twice that of the general population. In these patients the therapeutic goal should be to achieve levels below 140/90 mm Hg. The results of this record should justify prospective evaluations in patients treated with hypoglycemics, to clarify the ideal goals of blood pressure.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, hypertension, predictors of mortality, therapeutic goals

#### Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) y la hipertensión arterial son dos entidades que tienen una estrecha relación fisiopatológica, clínica y epidemiológica. Si bien las normas de práctica clínica han incorporado el concepto de que los diabéticos podrían presentar una meta de presión arterial más baja que la población general, investigaciones recientes como el estudio ACCORD han establecido una duda al respecto. Se analizaron pacientes incorporados en el PRODIABA en el grupo de DBT2 que requirieron insulina y, con el objetivo de determinar la meta ideal de presión arterial, se estudiaron los predictores de mortalidad tomando el antecedente de hipertensión arterial y la presión arterial al ingreso, considerando para el análisis dos niveles comparativos: un primer nivel > 140/90 mm Hg y un segundo nivel > 130/80 mm Hg. Se tuvieron en cuenta como factores covariables edad, sexo, nivel de triglicéridos, colesterol y tabaquismo. De acuerdo con el modelo multivariado de regresión logística, el umbral por encima de 140/90 mm Hg y el antecedente de hipertensión arterial al momento del ingreso al programa resultaron predictores de mortalidad. En pacientes con DBT2 insulinizados, la prevalencia de hipertensión arterial duplica las tasas de la población general. En ellos, la meta terapéutica debería ser alcanzar cifras inferiores a 140/90 mm Hg. Los resultados del presente registro deberían justificar evaluaciones prospectivas en pacientes bajo tratamiento con hipoglucemiantes, para aclararlos objetivos ideales de presión arterial.

**Palabras clave:** diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, predictores de mortalidad, metas terapéuticas

#### Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) es un trastorno metabólico con gran impacto en la salud pública, tanto en el análisis de morbimortalidad como en el de indicadores económicos. La asociación con hipertensión arterial (HTA) tiene un efecto sinérgico negativo e implica un incremento significativo del riesgo cardiovascular.<sup>1</sup>

En las últimas décadas, la tasa prevalencia de DBT2 tuvo un crecimiento constante a nivel mundial y, en particular,

en la región de América Latina. La obesidad, la escasa actividad física, el tabaquismo y la mayor expectativa de vida de la población son factores de riesgo que influyen en las tasas de incidencia y prevalencia de ambas entidades.<sup>2-4</sup>

Desde el punto de vista fisiopatológico, estas dos enfermedades se encuentran relacionadas en procesos como la insulinorresistencia, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la activación simpática y la pro-

gresión consecutiva de la enfermedad aterosclerótica.<sup>5-7</sup>

La HTA es dos veces más frecuente en las personas que tienen diabetes, mientras que las personas hipertensas tienen una probabilidad de más del doble de presentar diabetes que las normotensas.<sup>8</sup>

A partir de los estudios HOT (*Hipertensión Optimal Treatment*) y UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), se aceptó que la meta en el tratamiento de la HTA en pacientes diabéticos debía ser inferior a la de los no diabéticos y las normativas de práctica clínica comenzaron a acuñar el concepto de una presión arterial inferior a 130/80 mm Hg, que pueden ser más exigentes cuando existía daño renal.<sup>9-11</sup>

Recientemente, los resultados del estudio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) mostraron que un tratamiento intensivo en pacientes diabéticos con una meta de presión sistólica de 120 mm Hg no tuvo mejores resultados que el implementado al grupo de tratamiento convencional con un objetivo de 140 mm Hg (a excepción de la incidencia de accidente cerebrovascular), pero con una tasa mayor de efectos adversos debidos al tratamiento farmacológico.<sup>12-16</sup>

Estos resultados han dejado un nuevo campo de análisis: ¿Las metas de presión arterial deben ser realmente más estrictas en la población de pacientes diabéticos?

La Provincia de Buenos Aires posee un programa destinado a estos pacientes (PRODIABA, Programa de prevención, atención y tratamiento de la Diabetes del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires) con más de 80 mil beneficiarios. La definición respecto de las metas por alcanzar puede tener un gran impacto económico (cantidad de fármacos antihipertensivos por utilizar, hospitalizaciones, discapacidad) y sanitario, habida cuenta de la mortalidad cardiovascular incrementada en esta población.

Así, el objetivo de este trabajo fue determinar la meta de presión arterial por alcanzar en la población de pacientes diabéticos tipo 2 tratados con insulina del programa PRODIABA.

## Material y método

Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo cuya población de estudio estaba representada por pacientes con DBT2 bajo tratamiento con insulina, incluidos en el PRODIABA, durante el período 1996-2009.

Se analizaron como predictores de mortalidad: el antecedente de HTA y la presión arterial al ingreso, considerando para el análisis dos niveles comparativos: primer nivel > 140/90 mm Hg, y segundo nivel > 130/80 mm Hg.

Se consideraron como factores covariantes la edad, el sexo, el nivel de triglicéridos y de colesterol y el tabaquismo.

Con los datos obtenidos se efectuó un análisis estadístico.

## Resultados

Se obtuvo una población de 12 147 pacientes en los que se estudiaron las variables mencionadas y su influencia en la mortalidad. La edad promedio fue de 55.2 años ( $\pm$  9.47), con predominio del sexo femenino (55.4%). La prevalencia del antecedente de HTA fue del 55.4% (Tabla 1).

La prevalencia de muerte en los pacientes con antecedente de HTA fue del 17.5%, mientras que para aquellos sin antecedente de HTA, fue del 12.5%. En el análisis univariado, la razón de prevalencias mostró una diferencia estadísticamente significativa (*odds ratio* [OR]: 1.48; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.33-1.64) (Tabla 2).

**Tabla 1.** Distribución de la población estudiada (n = 12 147). Pacientes diabéticos del programa PRODIABA, 1996-2009.

Variable	Frecuencia	
	N	%
Edad (años); media (DE)	55.2 (9.47)	
<b>Género</b>		
Varones	5420	44.6
Mujeres	6727	55.4
<b>Antecedentes de HTA</b>		
Sí	6730	55.4
No	5417	44.6
<b>Presión arterial</b>		
> 140-90 mm Hg	2974	24.5
≤ 140-90 mm Hg	9173	75.5
> 130-80 mm Hg	5975	49.2
≤ 130-80 mm Hg	6172	50.8

**Tabla 2.** Análisis univariado de factores de riesgo frente al evento muerte. Población diabética del programa PRODIABA, 1996-2009.

Factor	Pr	Pe	Po	OR	IC 95%	p
Sexo masculino	44.6	17.5	13.5	0.73	0.66-0.81	> 0.05
Antecedente de HTA	55.4	17.5	12.5	1.48	1.33-1.64	000
Presión arterial alta*	24.5	18.6	14.2	1.37	1.23-1.53	000
Presión arterial alta**	49.2	17.0	13.7	1.28	1.16-1.42	000

Pe, prevalencia en expuestos; Pr, prevalencia; Po, prevalencia en no expuestos; OR, *odds ratio*; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; HTA, hipertensión arterial.

\*PA 140-90 mm Hg; \*\*PA 130-80 mm Hg

El valor promedio de presión arterial máxima en los pacientes fallecidos fue 135.8 mm Hg ( $\pm$  19.4; IC 95%: 134.9-133.4), mientras que el mínimo fue 81.5 mm Hg ( $\pm$  11.6; IC 95%: 81-82). Para los pacientes vivos, estos valores fueron 133 mm Hg ( $\pm$  18.7; IC 95%: 132.7-133.4) y 80.6 mm Hg ( $\pm$  11.5; IC 95%: 80.3-80.8) para los valores máximos y mínimos, respectivamente; estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $t = 4.0$ ;  $p < 0.00$  sistólica y  $t = 3.2$ ;  $p < 0.00$  diastólica), con una diferencia promedio de 2.7 mm Hg para la presión arterial sistólica y de 0.9 mm Hg para la diastólica. El riesgo de muerte fue mayor en las personas que presentaban presión arterial alta, por encima de los 140-90 mm Hg (OR: 1.37; IC 95%: 1.23-1.53). Para este valor umbral, la presión arterial alta mostró una prevalencia en la población estudiada del 24.5% (18.6% para los pacientes fallecidos y 14.2% para los no fallecidos). Para el segundo valor umbral, la presión arterial mantuvo una prevalencia del 49.2% (prevalencia del 17% para los pacientes fallecidos).

En el modelo multivariado (Tabla 3), el nivel de presión arterial resultó estadísticamente significativo como predictor de muerte para el primer nivel, con un umbral de 140/90 mm Hg (OR: 1.17; IC 95%: 1.05-1.32). En tanto, el segundo nivel de presión arterial, con un umbral de 130/80 mm Hg, no resultó estadísticamente significativo para la predicción de muerte (OR: 1.10; IC 95%: 0.90-1.12) después de ser ajustado para el resto de las covariables. El antecedente de HTA fue estadísticamente significativo (OR: 1.24; IC 95%: 1.10-1.39).

## Discusión

A partir de los presentes resultados se corrobora que la prevalencia de HTA en pacientes diabéticos es prácticamente el doble que la de la población de no diabéticos. Esta observación es relevante al momento de definir estrategias rentables en la detección de pacientes hipertensos.

Respecto de la capacidad predictiva de mortalidad, tanto el antecedente de HTA como el ingresar con niveles de presión arterial por encima de 140/90 mm Hg, permitie-

**Tabla 3.** Análisis multivariado de factores de riesgo frente al evento muerte. Población diabética del programa PRODIABA, 1996-2009.

Factor	Variables en la ecuación							
	Coefficiente beta	Error estándar	Wald	gl	P sig.	Exp (B)	IC 95% para Exp (B) Inferior	Superior
Presión arterial alta*	0.162	0.058	7.870	1	0.005	1.176	1.050	1.317
Presión arterial alta**	0.010	0.056	0.031	1	0.859	1.010	0.905	1.127
Antecedente de HTA	0.217	0.059	13.383	1	0.000	1.24	1.106	1.394
Colesterol elevado	0.051	0.055	0.864	1	0.353	1.053	0.945	1.173
Triglicéridos elevados	0.129	0.054	5.733	1	0.017	1.138	1.024	1.265
Tabaquismo	0.138	0.058	5.660	1	0.017	1.148	1.025	1.286
Edad	0.053	0.003	326.382	1	0.000	1.054	1.048	1.060
Sexo masculino	-0.338	0.052	42.352	1	0.000	0.713	0.644	0.789
Constante	-4.372	0.190	529.894	1	0.000	0.013		

Prueba de Hosmer-Lemeshow = 5.83, p = 0.66; \*PA 140-90 mm Hg; \*\*PA 130-80 mm Hg

ron definir una población con claro riesgo.

Los resultados del estudio ACCORD<sup>17,18</sup> dejaron la duda respecto de una meta entre 120 y 130 mm Hg, zona que, en el caso particular de los pacientes del PRODIABA, parecería no tener relevancia respecto de una menor mortalidad. Estos resultados avalarían una meta de 140/90 mm Hg con seguridad. El 24% de los pacientes evaluados

presentaban cifras por encima de las deseadas.

Asimismo, los pacientes con valores superiores a ese umbral deberían recibir un tratamiento adecuado, tanto farmacológico como no farmacológico, incluyendo estrategias de prevención (plan alimentario, actividad física y cesación tabáquica).

## Conclusión

En pacientes con DBT2 bajo tratamiento con insulina, la prevalencia de HTA duplica la de la población general. En estos pacientes, la meta terapéutica debería ser alcanzar cifras inferiores a 140/90 mm Hg.

Los resultados del presente registro deberían justificar evaluaciones prospectivas en pacientes bajo tratamiento con hipoglucemiantes, con el fin de aclarar las metas ideales de presión arterial.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016  
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

### Lista de abreviaturas y siglas

DBT2, diabetes mellitus tipo 2; HTA, hipertensión arterial; HOT, Hipertensión Óptima Treatment; UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study; ACCORD, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; PRODIABA, Programa de prevención, atención y tratamiento de la Diabetes del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires; OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza

### Autoevaluación del artículo

La diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno metabólico con gran impacto en la salud pública, tanto en el análisis de morbimortalidad como en el de indicadores económicos. La asociación con hipertensión arterial tiene un efecto sinérgico negativo e implica un incremento significativo del riesgo cardiovascular.

¿Cuál de estas variables parece formar parte de la patogenia tanto de la diabetes tipo 2 como de la hipertensión arterial?

A, La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona; B, La resistencia a la insulina; C, La activación simpática; D, Todas son correctas.

Verifique su respuesta en [www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/129948](http://www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/129948)

### Cómo citar este artículo

López Santi R, Ré M, Bolzan A, Crovetto AL, Alejandre S, Colliá A. Metas de presión arterial en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina. Trabajos Distinguidos Diabetes 7(5):4-6, Abr 2016.

### How to cite this article

López Santi R, Ré M, Bolzan A, Crovetto AL, Alejandre S, Colliá A. Blood pressure objectives in insulinized type 2 diabetic patients. Trabajos Distinguidos Diabetes 7(5):4-6, Abr 2016.

### Bibliografía

- Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 375(9723):1365-1374, 2010.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 35(Suppl 1):S64-S7, 2012.
- Boyle JP, et al. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. *Population Health Metrics* 8:29, 2010.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-Year Follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1577-1589, 2008.
- Duckworth W, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360:129-139, 2009.
- Reaven PD, et al. Intensive Glucose Lowering Therapy Reduces Cardiovascular Disease Events in VADT Participants with Lower Calcified Coronary Atherosclerosis. *Diabetes* [published online August 3, 2009].
- Turnbull FM, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 52:2288-2298, 2009.
- Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et

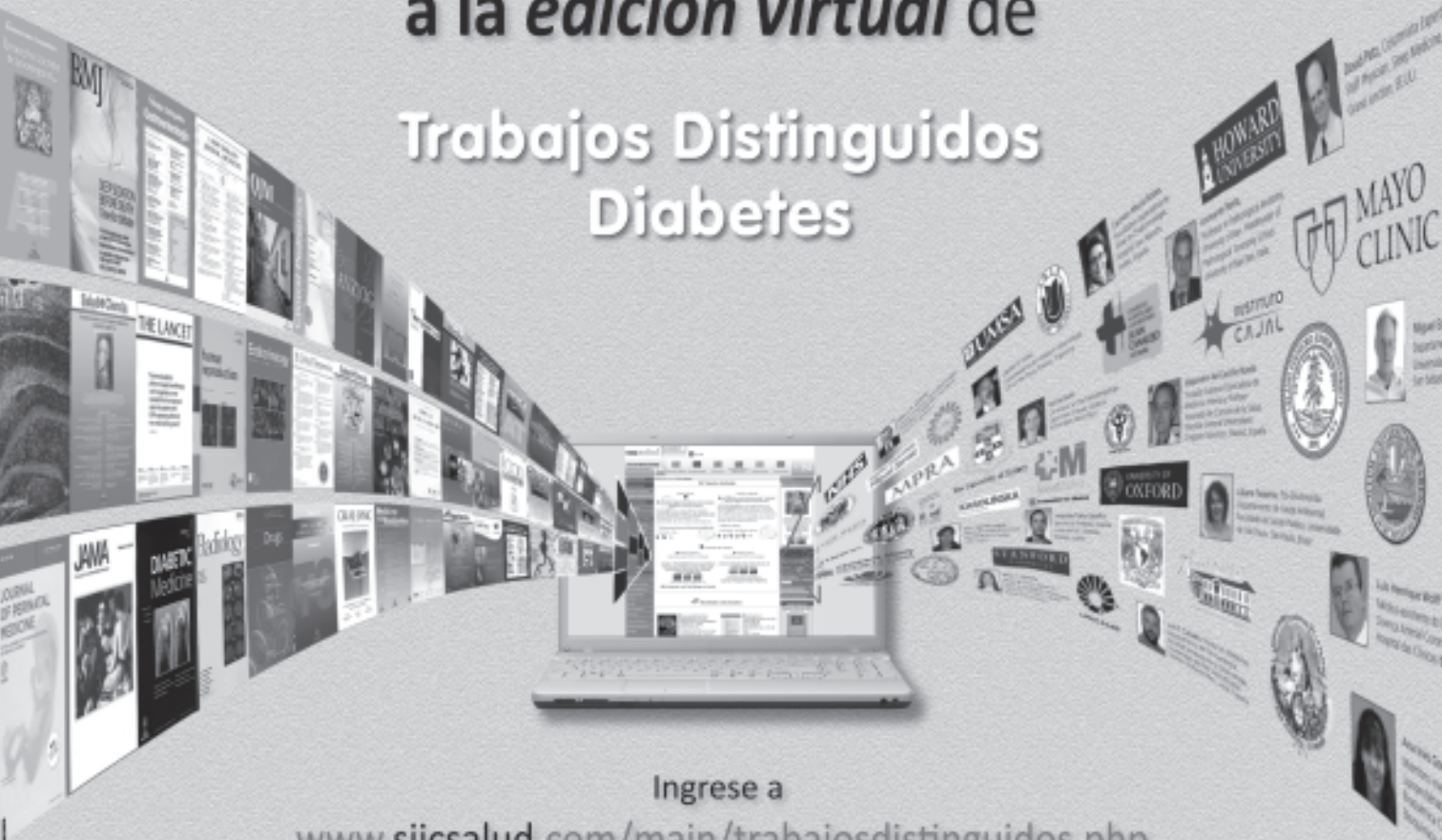
- Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 304:61-6, 2010.
- Hansson L, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351:1755-1762, 1998.
- UKPDS: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ* 317:703-713, 1998.
- Adler AJ, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 321:412-419, 2000.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 34:1270-127, 2011.
- Parati G, et al. Benefits of Tight Blood Pressure Control in Diabetic Patients With Hypertension. Importance of early and sustained implementation of effective treatment strategies. *Diabetes Care* 34

(Suppl. 2):S297-S303, 2011.

- Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 362:1575-158, 2010.
- Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al.; ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 364:818-82, 2011.
- Ismail-Beigi F, et al. ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 376:419-430, 2010.
- ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 363:233-244, 2010.
- American Diabetes Association, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 32:187-192, 2009.

Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

Acceda  
a la *edición virtual* de  
Trabajos Distinguidos  
Diabetes



Ingrese a

[www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php](http://www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php)

Consulte los números anteriores en

[www.trabajosdistinguidos.com](http://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 7 (2016) 8-18

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 - Tenueligiptina en Diabetes Tipo 2

Scott LJ

Springer, Auckland, Nueva Zelanda

[Tenueligiptin in Type 2 Diabetes: A Guide to its Use in Argentina]

Drugs & Therapy Perspectives 32(3):85-90, Mar 2016

*La tenueligiptina es una alternativa útil para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes tipo 2 en los que no hay respuesta adecuada al tratamiento con dieta y ejercicio o como agregado a otros antidiabéticos orales. Tanto la monoterapia como la combinación con metformina, glibenclámido o pioglitazona se asocian con control de la glucemia que se mantiene en el tiempo, aún en pacientes con enfermedad renal terminal.*

La diabetes tipo 2 representa una causa importante y cada vez mayor de gastos para el sistema de salud (aproximadamente, el 11% del gasto total) y es una de las 10 enfermedades que mayor discapacidad provoca a nivel mundial, además de más de 4 millones de muertes por año. El motivo por el cual genera tantos gastos es que se deben tratar las múltiples complicaciones crónicas asociadas con la enfermedad, como la nefropatía, la retinopatía, la neuropatía y la aterosclerosis acelerada. La diabetes tipo 2 es un cuadro progresivo, y el tratamiento inicial debe incluir cambios en el estilo de vida (mejora de la dieta y ejercicio) y farmacoterapia (con al menos un antidiabético, que suele ser metformina, o bien combinaciones de compuestos, seleccionados sobre la base de los valores de hemoglobina glucosilada [ $HbA_{1c}$ ]).

En los últimos años aparecieron varios fármacos de este tipo con mecanismos distintos de acción, muchas veces complementarios, con diferentes perfiles de seguridad y de interacción farmacológica. Algunos de los compuestos nuevos son los dirigidos contra las incretinas, como el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1 [*glucagon like peptide-1*]) y el polipéptido insulino-trópico que depende de la glucosa; las incretinas son hormonas que ayudan a la homeostasis de la glucosa al mejorar la biosíntesis de insulina y la secreción por parte de las células beta del páncreas en presencia de glucemia normal o alta (este efecto está atenuado en pacientes con diabetes tipo 2). El GLP-1 reduce la secreción de glucagón de las células alfa del páncreas y reduce la liberación hepática de glucosa, pero es inactivado por la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Los inhibidores de esta enzima son eficaces para tratar la diabetes y pueden ser administrados una vez por día

por vía oral; su uso no parece modificar el peso corporal y el riesgo de hipoglucemia asociado es bajo.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el uso potencial de la tenueligiptina, un inhibidor de la DPP-4, en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

### Mecanismo de acción

La tenueligiptina inhibe en forma altamente selectiva, potente y duradera la DPP-4 de seres humanos y la forma recombinante, e impide así, en gran medida, la degradación de GLP-1. En varios estudios a corto plazo, en adultos con diabetes tipo 2, se constató que este fármaco fue eficaz para mejorar la concentración de  $HbA_{1c}$ , la glucemia en ayunas y la glucemia posprandial, además de parámetros de la función de las células beta del páncreas y los niveles posprandiales de glucagón. Con la administración de 20 mg diarios se observó que el fármaco fue eficaz para controlar las fluctuaciones posprandiales de glucemia en intervalos de 24 horas, especialmente 2 horas luego de la dosis (inhibición de 89% de DPP-4). Tras 4 semanas de uso se redujo en forma significativa el área bajo la curva de glucagón posprandial tras el almuerzo, en función del tiempo ( $p < 0.01$ ), y el área bajo la curva de GLP-1 aumentó significativamente ( $p < 0.001$ ). Luego de 3 meses de terapia se observó mejor control de la glucemia y de la secreción temprana de insulina. El agregado de tenueligiptina al tratamiento con insulina, en combinación con antidiabéticos orales o no, se asoció con menor concentración media de glucosa en 24 horas, menor proporción del día con hiperglucemia ( $p < 0.001$  para ambos parámetros), menor amplitud de las variaciones en la glucemia ( $p < 0.05$ ), menor área bajo la curva de glucemia posprandial y mayor proporción del tiempo con glucemia normal ( $p < 0.001$ ) en comparación con los resultados de la terapia con insulina previa a la intervención. Existen indicios de que la tenueligiptina podría ejercer efectos beneficiosos de cardioprotección en individuos con diabetes tipo 2.

La tenueligiptina está indicada para adultos con diabetes tipo 2. Además, como monoterapia, en las dosis recomendadas, se asoció con mejoría significativa en el control de la glucemia ( $p < 0.001$ ) y mayores cambios en la  $HbA_{1c}$  y la glucemia en ayunas en comparación con placebo ( $p < 0.001$ ), tanto en dosis de 20 mg como de 40 mg diarios y desde la segunda semana de tratamiento. Tras 12 semanas, en el 66.1% y 79.7% de los individuos que recibieron 20 mg o 40 mg del fármaco, respectivamente, se observaron niveles de  $HbA_{1c}$  adecuados ( $< 7.3\%$ ), en comparación con 12.7% en el grupo placebo. Los resultados en cuanto a la albúmina glucosilada, la insulinemia posprandial, la concentración del péptido

Información adicional en [www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

C posprandial y la función de las células beta del páncreas también fueron mejores en los pacientes que recibieron el fármaco en comparación con placebo (generalmente, con eficacia similar entre las dosis). No se hallaron efectos significativos en cuanto a la resistencia a la insulina.

El agregado de teneligliptina al uso de metformina mejora significativamente los niveles de HbA<sub>1c</sub>, la glucemia en ayunas y la función de las células beta en comparación con el segundo fármaco y placebo, y la combinación de teneligliptina y sulfonilureas o tiazolidindionas es superior a estos últimos antidiabéticos orales por separado junto con placebo en cuanto al control de la glucemia (glucemia en ayunas y posprandial y HbA<sub>1c</sub>). En estudios de mayor duración (prolongación de 40 semanas tras las 12 semanas iniciales) del agregado de teneligliptina a otros fármacos se observó que los efectos de mejoría en el control de la glucemia se mantenían, tanto cuando el fármaco utilizado era glimepirida como cuando se usó pioglitazona; en estudios de observación, la eficacia se mantuvo, incluso, cuando se administró monoterapia con teneligliptina. La reducción de los niveles de albúmina glucosilada parece mantenerse en sujetos con insuficiencia renal que reciben teneligliptina durante hasta 28 semanas.

### Tolerabilidad

La teneligliptina administrada por vía oral, tanto como monoterapia como en combinación con otros antidiabéticos orales, suele ser bien tolerada, con efectos adversos que suelen ser de baja intensidad y generalmente no se asocian con abandono del tratamiento. La incidencia de hipoglucemia relacionada con el tratamiento es de 3.4% en pacientes que reciben teneligliptina, pero la intensidad es leve y no suele provocar el abandono del fármaco; la incidencia es mayor cuando se combina con sulfonilureas o glinida en comparación con la monoterapia o el uso junto con biguanidas o inhibidores de la alfa glucosidasa.

### Conclusiones

Los autores concluyen que la teneligliptina es una alternativa útil para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes tipo 2 en los que no hay respuesta adecuada al tratamiento con dieta y ejercicio o, bien, como agregado a otros antidiabéticos orales. Existen pruebas de que tanto la monoterapia como la combinación con metformina, glimepirida o pioglitazona se asocian con control de la glucemia que se mantiene en el tiempo, incluso en presencia de insuficiencia renal, y suelen ser estrategias bien toleradas. Los efectos adversos asociados con su uso son generalmente leves, y pocos pacientes abandonan el tratamiento por esta causa. Los antidiabéticos ideales deberían evitar el aumento de peso y la hipoglucemia, fenómenos relacionados con mayor riesgo cardiovascular. Existen pruebas de que los inhibidores de la DPP-4 son eficaces en este sentido.

## 2 - Infecciones Urinarias y Genitales en Pacientes con Diabetes: Diagnóstico y Tratamiento

Njomnang Soh P, Vidal F, Bouhanick B y colaboradores

Université Paul-Sabatier; CHU Purpan; CHU Rangueil y otros centros participantes; Toulouse, Francia

[Urinary and Genital Infections in Patients with Diabetes: How to Diagnose and How to Treat]

Diabetes & Metabolism 42(1):16-24, Feb 2016

*El tratamiento de las infecciones genitourinarias en los varones con diabetes es empírico, dado que hay pocas guías sobre el tema, mientras que en las mujeres las infecciones urinarias se consideran complicadas y se cuenta con estrategias de tratamiento claramente definidas.*

La diabetes tipo 2 se asocia con mayor riesgo de contraer ciertas infecciones, como las urinarias y las genitales, en comparación con la población general, sobre todo en presencia de hiperglucemia no controlada. La prevalencia de las infecciones urinarias en estos individuos es discutible, ya que algunos autores incluyen la bacteriuria asintomática en el cálculo y otros, no. En los pacientes con esta enfermedad, muchas veces la infección es más grave, incluso con abscesos perinéfricos y testiculares, pielonefritis enfisematosa y gangrena perineal. La diabetes se relaciona con resultados adversos en la terapia de las infecciones genitales, ya que la incidencia de fracaso y la duración de las internaciones son mayores.

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa de tipo 2 representan una alternativa terapéutica nueva y promisorio contra la diabetes porque favorecen la excreción urinaria de glucosa al bloquear estos transportadores en el riñón, con la consiguiente reducción de la hiperglucemia. Su uso se asoció con mayor riesgo de infecciones urinarias y genitales, por lo que el objetivo del presente estudio fue revisar el diagnóstico y el tratamiento de este tipo de infecciones, tanto en la población general como en pacientes con diabetes.

### Diabetes e infecciones genitourinarias en los varones

A diferencia de las infecciones genitourinarias en las mujeres, se han formulado pocas recomendaciones sobre el tratamiento de estos cuadros en los varones, pues se considera que las glándulas uretrales, la próstata, las vesículas seminales, los vasos deferentes y el epidídimo están normalmente infectados, sean sintomáticos o no. En ocasiones, es difícil diferenciar el sitio preciso de infección, pero la presencia de secreción uretral es indicativa de inflamación, que muchas veces se disemina por contacto sexual. Algunos de los patógenos asociados con mayor frecuencia con la uretritis son *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* y *Ureaplasma urealyticum*, y es importante diferenciar la infección por gonococo de las otras etiologías. En el 50% de los casos no se establece la causa de la uretritis no gonocócica y la frecuencia



relativa de las especies varía según la región. La patogenicidad de *Mycoplasma* y *Ureaplasma* es discutible, puesto que estos gérmenes se aíslan en muchos pacientes asintomáticos. Ante la presencia de uretritis piogénica se recomienda utilizar la tinción de Gram en la secreción o el hisopado uretral; el diagnóstico se establece al cuantificar más de 5 leucocitos por campo; el gonococo se identifica como diplococos intracelulares gramnegativos. Clamidias y gonococos son pasibles de diagnóstico por amplificación de ácidos nucleicos en muestras de orina; los cultivos son útiles cuando fracasa el tratamiento; *Trichomonas* puede identificarse mediante microscopia óptica. El tratamiento de primera línea de estos cuadros consiste en 1 g de ceftriaxona por vía intramuscular o intravenosa, además de una única dosis de 1 g a 1.5 g de azitromicina por vía oral; otra alternativa es el uso de 400 mg de cefixima en una dosis.

La prostatitis es una de las causas principales de molestias urológicas en los hombres menores de 50 años y afecta a un 11% a 16% de los estadounidenses en algún momento de su vida. Este cuadro se clasifica en cuatro tipos: prostatitis bacteriana aguda (mayor potencial de morbimortalidad, si bien es poco frecuente), prostatitis bacteriana crónica (5% a 15% de los casos), dolor pelviano crónico en ausencia de infección detectable (forma más frecuente) y prostatitis asintomática (hallazgo incidental). El diagnóstico de prostatitis bacteriana depende de hallazgos clínicos y microbiológicos de la infección prostática; según la duración de los síntomas, puede ser aguda (se manifiesta como disuria, mayor frecuencia urinaria, y dolor y malestar suprapúbicos) o crónica (infección urinaria recidivante, con síntomas irritativos o malestar perineal). No se recomienda el masaje prostático (por tacto rectal) en caso de prostatitis aguda por el riesgo de bacteriemia y sepsis asociado, y se sugiere realizar urocultivos para identificar el patógeno (para la forma crónica se recomienda el método de 4 muestras de Meares-Stamey o el cultivo del chorro medio antes del masaje prostático y después de éste). En la prostatitis bacteriana aguda, el microorganismo más frecuente es *Escherichia coli*, mientras que para la crónica puede haber varios microorganismos causales, principalmente este último, pero también clamidia o, en caso de inmunodeficiencias, *Mycobacterium tuberculosis* (se estudia por reacción en cadena de la polimerasa en la orina), *Candida* o *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* e *Histoplasma capsulatum*. El tratamiento de la prostatitis aguda incluye el uso de antibióticos por vía parenteral en dosis altas, como penicilinas de amplio espectro, cefalosporinas de tercera generación o fluoroquinolonas junto con aminoglucósidos. Luego del tratamiento inicial es posible utilizar la vía oral, durante 3 a 4 semanas como mínimo. En hasta el

33% de los casos, las bacterias persisten tras 3 meses, por lo que se recomienda el uso de fluoroquinolonas durante 6 semanas, seguido de la reevaluación del cuadro, sobre todo en los pacientes con diabetes. Para tratar la prostatitis bacteriana crónica se sugiere usar antibióticos tolerables que se concentren en la próstata, como las fluoroquinolonas (ciprofloxacina y levofloxacina, especialmente) durante al menos 4 semanas (incluso hasta 2 a 3 meses) o 6 semanas en pacientes diabéticos.

La epididimitis se manifiesta como dolor e hinchazón, muchas veces unilateral, de inicio agudo; en ocasiones, están afectados los testículos. Estos procesos pueden ser agudos o crónicos (en 15% de los primeros, el cuadro se vuelve crónico) y, si hay afección testicular, la inflamación crónica puede provocar atrofia y destrucción de la espermatogénesis. El diagnóstico microbiológico puede realizarse en muestras de hisopado uretral o urocultivo, y es necesario descartar fundamentalmente la presencia de gonococo y clamidia. A veces, se observa leucospermia, menor número de espermatozoides y alteraciones en la movilidad y la vitalidad, factores que indican la persistencia de la actividad inflamatoria. El tratamiento antibiótico suele ser empírico; se utilizan fluoroquinolonas contra clamidia (como ofloxacina y levofloxacina, en especial en pacientes jóvenes sexualmente activos) o doxiciclina, si se confirma esta infección (200 mg diarios durante al menos 2 semanas). El cultivo del semen es una estrategia adecuada para identificar los microorganismos que infectan el aparato reproductor masculino y su sensibilidad al tratamiento, sobre todo si se encuentran gérmenes que no son componentes habituales de la flora o el número de unidades formadoras de colonia es muy alto. Después del tratamiento se sugiere repetir este estudio hasta que la infección haya desaparecido y en todo momento evaluar, además, la calidad espermática (que puede ser afectada por la inflamación). Algunos factores de riesgo para balanitis (inflamación del glande del pene) son la higiene reducida, la exposición a infecciones de transmisión sexual, la diabetes y las inmunodeficiencias; el tratamiento se basa en antibióticos, antifúngicos y esteroides tópicos.

### Diabetes e infecciones genitourinarias en las mujeres

En las mujeres existen definiciones y recomendaciones claras contra las infecciones urinarias y siempre que aparecen en individuos con diabetes se consideran complicadas. Se define bacteriuria considerable a la presencia de más de 100 000 unidades formadoras de colonias por mililitro en una muestra del chorro medio de la orina. El tratamiento empírico con antibióticos debe contemplar los patógenos potenciales, los niveles locales de resistencia, la función renal y la anatomía urológica. Se recomienda administrar amoxicilina durante 7 días, o pivmecillinam o nitrofurantoína durante el mismo tiempo; otras alternativas son la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico, la cefixima o las fluoroquinolonas durante 7 días.

En las mujeres con diabetes tipo 2, el riesgo de infecciones del tracto genital inferior es mayor, con un riesgo relativo de infecciones vaginales de 1.81 (intervalo de confianza del 95%: 1.64 a 2) en comparación con la ausencia de diabetes, especialmente en las más jóvenes y cuando las pacientes no tienen buen control de la enfermedad. La candidiasis vaginal es más frecuente en las mujeres diabéticas, principalmente antes de la menopausia (por efecto de los estrógenos), y cuando la mujer es obesa o toma anticonceptivos orales (habría factores genéticos y relacionados con la actividad sexual involucrados). La hiperglucemia favorece la candidiasis por diversos mecanismos y es la infección vaginal más frecuente en las mujeres con diabetes (riesgo relativo de 2.15 en comparación con los individuos sin esta enfermedad), en especial por *Candida glabrata*. Los síntomas suelen aparecer antes de la menstruación, en la vagina y la vulva (en mujeres posmenopáusicas afecta principalmente el periné); el más frecuente es la picazón, además de ardor, sensibilidad, dispareunia y disuria. El diagnóstico requiere el interrogatorio y la microscopia óptica del flujo vaginal para la detección de levaduras. El tratamiento incluye la administración local de imidazoles o polienes durante 1 a 7 días (eventualmente, antimicóticos en crema o por vía oral), y no es necesario en casos de candidiasis asintomática en mujeres inmunocompetentes no embarazadas ni en las parejas sexuales asintomáticas. Si se identifica *C. glabrata* se sugiere administrar ácido bórico o anfotericina B o, bien, flucitosina o fluconazol (por vía oral). En casos de candidiasis vaginal recidivante se indica la terapia de mantenimiento durante 6 meses. En las mujeres diabéticas se recomienda administrar esquemas prolongados en la candidiasis vaginal aguda (7 a 14 días) o el uso de ácido bórico.

Se denomina vaginosis bacteriana al sobrecrecimiento de anaerobios estrictos o facultativos asociado con reducción de la población de lactobacilos. Algunos de los síntomas de este cuadro son el flujo homogéneo, blanco o gris, con olor desagradable (en el 50% de los casos no hay síntomas). El diagnóstico requiere los criterios de Amsterdam y se recomienda realizar tinciones de Gram para identificar el germen causal. Si bien *Gardnerella vaginalis* es el principal microorganismo involucrado, su presencia no asegura que haya vaginosis bacteriana, aunque es un factor de riesgo independiente para distintas complicaciones e infecciones. El tratamiento incluye el uso de metronidazol o secnidazol, pero en hasta el 40% de los pacientes se observa recidiva en los 3 meses siguientes; en estos casos, se prolonga el uso de metronidazol, solo o en combinación con probióticos.

El síntoma principal de la infección por *T. vaginalis* es la secreción vaginal con mal olor y color amarillo verdoso, espumosa, que causa picazón, además de dispareunia, disuria, dolor en el abdomen inferior o irritación vulvovaginal, aunque más del 50% de los casos es asintomático. El diagnóstico puede establecerse por microscopia o cultivo, y representa un factor de riesgo para diversas complicaciones. El

tratamiento incluye el uso de metronidazol y tinidazol por vía oral y, a diferencia de otras infecciones, se recomienda el tratamiento de la pareja. La vaginitis por aerobios es un cuadro definido recientemente, en el que hay síntomas de vaginitis y se detectan desequilibrios en la flora vaginal, con mayor presencia de bacterias aerobias, como estreptococos y estafilococos, además de *E. coli* y *Klebsiella*. En estos casos se observa leucorrea (secreción amarillenta o verdosa), dispareunia, prurito vaginal y vulvar intermitente, y quemazón, además de inflamación y hemorragias de tipo equimosis o úlceras. El tratamiento incluye el uso de kanamicina o clindamicina en supositorios vaginales, y probióticos.

### Conclusiones

El tratamiento de las infecciones genitourinarias en los varones con diabetes es empírico, dado que se han publicado pocas guías de práctica sobre este tema, mientras que en las mujeres las infecciones urinarias se consideran complicadas con estrategias de tratamiento claramente definidas. En las mujeres con diabetes tipo 2, el riesgo de infecciones del tracto genital inferior es mayor y se han propuesto diversos esquemas, que muchas veces requieren tratamientos prolongados, en comparación con lo observado en las mujeres sin esta enfermedad.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resic.php/150568](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/150568)

### 3 - Revisión de la Hipoglucemia en Adultos Mayores: Consecuencias Clínicas y Tratamiento

Sircar M, Bhatia A, Munshi M

Beth Israel Deaconess Medical Center; Joslin Diabetes Center; Harvard Medical School; Boston, EE.UU.

[Review of Hypoglycemia in the Older Adult: Clinical Implications and Management]

Canadian Journal of Diabetes 40(1):66-72, Feb 2016

*El control de la diabetes en los pacientes ancianos representa un desafío debido a la presencia frecuente de comorbilidades y al tratamiento con múltiples fármacos. El objetivo del control de la glucemia se basa en las capacidades cognitivas y funcionales del paciente, además de las comorbilidades y la expectativa de vida, con el fin de evitar la hipoglucemia y su efecto negativo sobre la calidad de vida.*

La hipoglucemia se define por un valor de glucemia < 70 mg/dl o 3.9 mmol/l, pero es difícil estimar su prevalencia exacta, dado que en los diferentes estudios se utilizaron distintas definiciones y, en los últimos años, la aparición de nuevos métodos tecnológicos introdujo cambios en su determinación. La tríada de Whipple definía este cuadro como la presencia de un valor menor de glucemia asociada con síntomas o signos y la resolución del evento tras el consumo de hidratos de carbono. Algunos autores diferencian la hipoglucemia

grave, en la que los niveles de glucemia son tan bajos que ponen en riesgo la vida y es necesaria la asistencia de otros para tratarla, de la forma leve, con taquicardia, sudoración y mareo, que puede tratarse con azúcares simples. En muchos pacientes ancianos, los episodios de hipoglucemia leve suelen pasar inadvertidos, ya que los síntomas son casi siempre inespecíficos (como episodios transitorios de mareo o vértigo), pero se asocian con riesgo de caídas y fracturas, menor calidad de vida y mayor mortalidad, por lo que es importante evaluar en ellos el riesgo de hipoglucemia no reconocida.

### Respuesta y adaptación a la hipoglucemia

En los adultos sanos, los niveles de glucemia < 70 mg/dl se asocian con respuestas múltiples para restaurar la concentración de esta molécula, como la reducción de la secreción de insulina y la mayor producción de glucagón por parte del páncreas, que favorecen la glucogenólisis y la gluconeogénesis en el hígado. Las glándulas suprarrenales producen adrenalina; esta actúa sobre el músculo, la grasa y los riñones para reducir la eliminación de la glucosa, y se activan respuestas autonómicas que dependen de ciertos neurotransmisores: la acetilcolina se asocia con la aparición del apetito y la diaforesis, mientras que la noradrenalina induce temblores y palpitaciones. Las respuestas secundarias a la hipoglucemia incluyen la liberación de cortisol y somatotrofina. En los ancianos, se pierde parte de estas respuestas debido a la larga duración de la diabetes, pero fundamentalmente a los efectos del envejecimiento sobre los sistemas endocrino, neurológico y cardiovascular. La edad afecta la regulación por parte del glucagón, la somatotrofina y la adrenalina, y la respuesta del sistema autonómico, responsable de la sintomatología de la hipoglucemia, es menor. Se altera la liberación de la glucosa por insuficiencia en los procesos pancreáticos, renales y hepáticos, y el cerebro es el órgano principal afectado por este deterioro; se estima que recién una hora después de la resolución de la hipoglucemia se restauran todas las capacidades cerebrales, incluso, en pacientes sin déficit cognitivo. El envejecimiento afecta, además, la farmacocinética de los fármacos administrados por vía oral y la de la insulina, especialmente su absorción y distribución, pero también su eliminación renal.

Las consecuencias de la hipoglucemia en los adultos mayores pueden ser graves; este cuadro se asocia con mayor riesgo de eventos cardiovasculares (como la prolongación del segmento QT, factor de riesgo para arritmias ventriculares, o las respuestas vagales anómalas, asociadas con ectopia ventricular), y sería un marcador de fragilidad y de comorbilidades múltiples. Hay un riesgo bidireccional entre la hipoglucemia y las demencias, ya que la primera sería un factor de riesgo para la de tipo Alzheimer y la vascular, mientras que el deterioro cognitivo puede dificultar la identificación y el tratamiento de la hipoglucemia. En un estudio de individuos > 65 años se observó una asociación independiente entre la demencia o el deterioro cognitivo (*odds ratio* de

2.42 y 1.72, respectivamente) con mayor riesgo de hipoglucemia. Se debe considerar que en algunos pacientes sin alteraciones en la cognición puede aparecer delirio luego de ciertas enfermedades agudas (como infecciones o internaciones), fenómeno que se vinculó con mayor riesgo de hipoglucemia. La hipoglucemia nocturna está presente en muchos adultos, y puede ser un problema en los ancianos debido a la falta de reconocimiento del cuadro por parte de sus cuidadores o de ellos mismos. En los ancianos, la nocturia y la mala visión son muy prevalentes y si, además, tienen trastornos en la marcha, el riesgo de caídas es alto. Otros factores relacionados con la hipoglucemia en este grupo etario son la ingesta de alcohol, el ejercicio, la pérdida de peso, la enfermedad renal o hepática, el ayuno y el uso diario de dosis múltiples de insulina. Es importante la educación individualizada de estos enfermos y de sus cuidadores para que las dosis aplicadas de esta hormona no sean incorrectas. Los resultados mejoran si se utilizan menos fármacos y esquemas de dosificación simples.

### Prevención de la hipoglucemia

La administración temprana de insulina para controlar más estrictamente la glucemia se asoció con menor riesgo de complicaciones a largo plazo, pero mayor riesgo de hipoglucemia. Es necesario considerar con cuidado los riesgos y los beneficios del esquema utilizado en los pacientes ancianos, ya que se comprobó que cuando la concentración de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) es < 7%, la probabilidad de tener hipoglucemia es mayor, así como la duración del cuadro y la probabilidad de no identificarlo. La concentración de  $HbA_{1c}$  < 6% se asoció con significativamente mayor probabilidad de hipoglucemia que requiere atención por parte de terceros en comparación con los niveles > 9%, y la mortalidad por todas las causas es mayor cuando los niveles de  $HbA_{1c}$  son demasiado altos o demasiado bajos (este último fenómeno, probablemente, se relacione con la hipoglucemia). Muchos expertos recomiendan basar los objetivos de glucemia en la expectativa de vida y de salud, con consideración de las comorbilidades presentes, la función cognitiva y las capacidades funcionales; en los adultos con una función adecuada se podrían considerar objetivos de  $HbA_{1c}$  < 7.5%, pero ante enfermedades terminales, disfunción cognitiva moderada a grave o dependencia en varias actividades de la vida diaria se sugiere establecer objetivos no menores de 8.5%, y con niveles moderados de riesgo, de 8%. La flexibilización de los objetivos de  $HbA_{1c}$  no es suficiente para evitar la hipoglucemia en estos pacientes, dadas las diversas limitaciones para su determinación, por lo que podría no ser representativa de la glucemia y el control real de la enfermedad. En un estudio se observó que, en el 54% de los pacientes con episodios de hipoglucemia, los niveles de  $HbA_{1c}$  eran del 8% al 9%, y en el 46%, del 9% o mayores. Se deben controlar, además, las comorbilidades, ya que muchas de ellas afectan el riesgo de hipoglucemia.

La disfunción cognitiva puede asociarse con mayor riesgo de hipoglucemias por distintos mecanismos, principalmente por la menor capacidad mental de identificar o responder a los síntomas de este cuadro (la educación parece, aquí, poco eficaz), y se debe descartar la presencia concomitante de depresión, que podría afectar el cuidado personal y la ingesta adecuada de alimentos. Se sugiere realizar pruebas de la función cognitiva a todos los pacientes ancianos antes de diseñar la estrategia de tratamiento, evaluar el estado funcional y el nivel de independencia, registrar la frecuencia de caídas (que podrían indicar episodios frecuentes de hipoglucemia), y medir el nivel de actividad física y la fragilidad. El riesgo de hipoglucemia es mayor en los sujetos con antecedentes de internación reciente o que reciben múltiples fármacos (especialmente > 5 compuestos concomitantes, más aún si incluyen beta bloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina). Algunos de estos se asociaron con mayor inhibición de la respuesta autonómica a la hipoglucemia, por lo que se debe ser cuidadoso cuando se combinan con insulina, y el tratamiento con múltiples fármacos puede generar errores o falta de adhesión terapéutica. En los ancianos puede haber contraindicaciones para el uso de hipoglucemiantes orales, por lo que muchos podrían ser tratados con insulina, y la diabetes podría provocar retinopatía o neuropatía periférica, fenómenos que podrían interferir en el cuidado personal y asociarse con hipoglucemia. También es frecuente observar degeneración macular y cataratas, alteraciones de la visión que dificultan el control de la glucemia y la adhesión al tratamiento; además, se asocian con peor propiocepción y mayor riesgo de pérdida del equilibrio y de caídas. En los pacientes ancianos se suele detectar artrosis, con la consiguiente dificultad para la autoadministración de la insulina.

En la indicación del tratamiento farmacológico es importante considerar las interacciones potenciales y los cambios farmacocinéticos asociados con el envejecimiento y el deterioro de la función renal. El uso de metformina puede estar limitado debido a las comorbilidades, por lo que la proporción de ancianos con diabetes que reciben insulina o sulfonilureas es mayor, y estos compuestos aumentan el riesgo de hipoglucemia (especialmente, si la nutrición no es adecuada, hay discapacidad y se administran fármacos de duración larga, como la glibenclamida). Se estima que 1.2% y 2.8% de los pacientes > 65 años tratados con sulfonilureas o insulina, respectivamente, presentan hipoglucemias graves, proporción mayor en comparación con los individuos más jóvenes. Los riesgos de hipoglucemia asociados con el uso de algunos tipos de fármacos nuevos, como los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 o los antagonistas del péptido 1 similar al glucagón, son menores, y se han publicado informes sobre la eficacia y la seguridad de su uso en pacientes ancianos, si bien sus costos son altos. Existen indicios de que la actividad física mejora el estado funcional, y la

dieta no debe ser demasiado restrictiva para evitar la fragilidad y el riesgo de hipoglucemias que esta conlleva.

## Conclusiones

Los autores concluyen que el control de la diabetes en los pacientes ancianos representa un desafío por la presencia frecuente de comorbilidades y porque, en general, reciben múltiples fármacos. En todos los casos, la terapia debe ser individualizada y se sugiere indicar medidas orientadas al reconocimiento y el control de la hipoglucemia. El objetivo del control de la glucemia se basa en las capacidades cognitivas y funcionales del paciente, además de las comorbilidades presentes y la expectativa de vida, con el fin de evitar la hipoglucemia y su efecto negativo sobre la calidad de vida.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/150593](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/150593)

## 4 - El Impacto del Estado Nutricional sobre los Resultados del Tratamiento de Pacientes con Úlceras de Pie Diabético con Riesgo del Miembro Inferior

Gau B, Chen H, Huang Y y colaboradores

Chang Gung University, Taipei, Taiwán (República Nacionalista China)

*[The Impact of Nutritional Status on Treatment Outcomes of Patients with Limb-Threatening Diabetic Foot Ulcers]*

**Journal of Diabetes and its Complications** 30(1):138-142, Ene 2016

*El estado nutricional de los pacientes diabéticos con úlceras del pie tiene una influencia significativa sobre la preservación del miembro inferior afectado.*

Entre el 10% y el 25% de los pacientes diabéticos presentan úlceras de pie diabético (UPD), que constituyen la causa principal de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores en el mundo.

Las causas de fracaso para preservar el miembro inferior en estos pacientes es la demora en la curación de heridas debido a hipoxia, inflamación crónica, alteraciones metabólicas e inmunológicas.

La nutrición desempeña un papel importante en la regeneración tisular y en la inmunomodulación. Por ejemplo, ciertos nutrientes como arginina, glutamina y beta-hidroxi-beta-metilbutirato parecen ser clínicamente útiles para la curación de úlceras del pie.

Los autores realizaron un estudio para investigar el estado nutricional de pacientes con UPD con riesgo para el miembro inferior y su impacto sobre los resultados del tratamiento.

El *Mini Nutritional Assessment* (MNA) es una herramienta de rastreo altamente sensible y objetiva que ha sido recomendada por las Guías Globales de la Federación Internacional de Diabetes en pacientes con diabetes tipo 2. Por lo tanto, los autores la emplearon en este estudio para evaluar el estado nutricional de pacientes internados con UPD. Además, utilizaron el

*Geriatric Nutritional Risk Index* (GNRI) para comparar resultados del estado nutricional.

### Pacientes y métodos

Entre 2011 y 2012, los investigadores incluyeron pacientes con diabetes tipo 2 internados y tratados por UPD con riesgo para la extremidad en el Centro de Pie Diabético del Hospital Chang Gung Memorial. Fueron excluidos los sujetos menores de 20 años y las embarazadas. También fueron excluidos 16 pacientes que fallecieron durante el tratamiento, para evitar factores de confusión de mortalidad y de pequeño tamaño de muestra. Finalmente, fueron analizados datos de un total de 478 individuos.

Los pacientes fueron atendidos por un equipo multidisciplinario. La revascularización y la amputación de miembro inferior (AMI) fueron realizadas de acuerdo con las normativas establecidas y los consensos. Los resultados del tratamiento fueron clasificados de acuerdo con la preservación del miembro en: AMI leve (amputación realizada en forma distal a la articulación del tobillo), AMI grave (amputación realizada a través o en forma proximal a la articulación del tobillo) y ausencia de AMI.

Las evaluaciones nutricionales fueron realizadas dentro de las 48 horas de internación. El estado nutricional fue evaluado por MNA. El puntaje máximo de MNA es de 30 puntos y comprende 18 ítems organizados en 4 dominios, incluidas mediciones antropométricas (índice de masa corporal [IMC] y circunferencia del brazo y de la pantorrilla), evaluaciones generales (pérdida de peso reciente, movilidad y trastornos psicológicos), antecedentes nutricionales (número de comidas, apetito y forma de alimentación) y evaluaciones subjetivas (autopercepción de la salud y del estado nutricional). De acuerdo con las definiciones de MNA, el estado nutricional fue clasificado como: adecuada nutrición (puntaje entre 24 y 30), en riesgo de desnutrición (puntaje entre 17 y 23.5) o presencia de desnutrición (puntaje inferior a 17).

El riesgo relacionado con la nutrición fue estimado mediante el GNRI y se calculó a partir del nivel de albúmina sérica, el peso corporal actual y el peso ideal de acuerdo con la fórmula de Lorentz ( $GNRI = [1.489 \times \text{albúmina, g/l}] + [41.7 \times \text{peso actual/ideal}]$ ).

El riesgo relacionado con la nutrición de cada individuo se encontraba ausente ( $GNRI > 98$ ), bajo ( $GNRI$  entre 92 y 98) o moderado a alto ( $GNRI < 92$ ).

Ciertos datos se obtuvieron de la historia clínica, como edad, sexo, IMC, duración de la diabetes y enfermedad cardiovascular. El examen físico permitió determinar el grado de Wagner de lesión de pie. Los análisis de laboratorio incluyeron hemograma, proteína C-reactiva, albúmina sérica, creatinina, tasa de filtrado glomerular (TFG), hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ), colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), colesterol total y triglicéridos.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados mediante el *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

### Resultados

#### *Las características demográficas y clínicas de los pacientes demostraron una elevada prevalencia de mal estado nutricional*

La edad promedio de los pacientes fue de  $65.4 \pm 13.1$  años y la mayoría de los pacientes eran hombres (56.9%). El IMC promedio fue  $25.6 \pm 4.6$  kg/m<sup>2</sup>. Este valor de IMC es considerado como sobrepeso de acuerdo con la definición taiwanesa (normal 18.5 a 24 kg/m<sup>2</sup>; sobrepeso 24 a 26.9 kg/m<sup>2</sup>). La prevalencia de enfermedad renal terminal fue del 16.1%, los antecedentes de accidente cerebrovascular fueron del 16.5% y los de enfermedad cardiovascular, 18.2%, lo que refleja la fragilidad de los pacientes. El grado de Wagner en la mayoría de las úlceras (68.8%) fue  $\geq 3$ . Los puntajes MNA promedio fueron  $20.6 \pm 3.4$ , que corresponden a "en riesgo de desnutrición" y los GNRI,  $97 \pm 13.1$ , que corresponden a "bajo riesgo relacionado con la nutrición". Los puntajes MNA disminuyeron gradualmente a medida que los resultados del pie variaron desde ausencia de AMI hasta AMI grave (promedio 21.1, 20 y 17.9, respectivamente;  $p$  para tendencia lineal  $< 0.001$ ). En forma similar, el GNRI también se redujo a medida que los resultados del pie empeoraron (promedio 99.3, 94.1 y 86.5, respectivamente;  $p$  para tendencia lineal  $< 0.001$ ).

#### *Asociaciones entre niveles de amputación y puntajes MNA y GNRI*

De acuerdo con la clasificación MNA, el estado nutricional era normal en el 15.2% de los pacientes, en riesgo en el 70% de los sujetos y malo en el 14.8% de los participantes. Un estado nutricional deteriorado se asoció con peor evolución del pie ( $p$  para tendencia lineal  $< 0.001$ ). A medida que aumentaba el riesgo de desnutrición (de acuerdo con los puntajes de GNRI) la evolución del pie se deterioraba ( $p$  para tendencia lineal  $< 0.001$ ).

El estado nutricional definido por MNA se asoció en forma inversa con la tasa de AMI. La tasa de AMI grave resultó casi 11 veces más alta en el grupo de pacientes desnutridos (MNA  $< 17$ ) que en el de aquellos con nutrición adecuada (MNA entre 24 y 30), que fue del 15.5% frente al 1.4%. La tasa de AMI grave fue casi 6 veces más alta en los desnutridos ( $GNRI < 92$ ), 11.3% frente a 1.8%.

#### *El estado nutricional de los pacientes es un factor predictivo independiente de la evolución*

En los análisis de regresión logística multivariados, los puntajes MNA y GNRI fueron analizados en forma separada para prevenir los efectos de confusión de interrelación entre evaluaciones nutricionales. Sumado a los factores de riesgo tradicionales, como la clasificación de Wagner, el recuento de leucocitos, el nivel de hemoglobina y el nivel de PCR, los puntajes MNA se asociaron en forma independiente con los resultados de AMI grave como leve. No obstante, los puntajes GNRI tuvieron correlación sólo con los resultados de AMI grave.

### **Los puntajes de MNA como predictores de resultados del tratamiento se mantienen en pacientes menores de 65 años**

El MNA y el GNRI suelen emplearse para evaluar personas de edad avanzada. Sin embargo, en este estudio los investigadores valoraron los hallazgos mencionados en 206 pacientes menores de 65 años. Los análisis de regresión logística multivariados mostraron que los puntajes MNA se asociaron significativamente tanto con resultados de AMI leves como graves. No obstante, las asociaciones entre GNRI y AMI sólo fueron estadísticamente significativas en los análisis univariados.

### **Factores asociados con desnutrición en pacientes con UPD con riesgo para la extremidad**

El aumento de un puntaje en el MNA se asoció con una tasa del 19% de reducción en AMI grave y 10% de AMI leve. Por lo tanto, las características de los pacientes con desnutrición (definidos por MNA, n = 73) se compararon con aquellas de otros sujetos (n = 408). Luego de los ajustes, la regresión logística multivariada mostró que la edad, el IMC, la TFG y la albúmina fueron factores independientes asociados con desnutrición en pacientes con UPD.

### **Discusión**


De acuerdo con la clasificación MNA, el 84.8% de los pacientes presentó compromiso del estado nutricional. La gravedad de la UPD y la respuesta inflamatoria se asocian con alteración del metabolismo proteico que puede agravar las deficiencias de nutrientes. La elevada incidencia de complicaciones relacionadas con la diabetes puede afectar aún más el estado nutricional debido a la pérdida de nutrientes o insuficiente ingesta alimentaria. Además, la exudación debido a úlceras de pie infectadas se asocia con pérdida adicional de nutrientes. Asimismo, los intentos del cuerpo de combatir la infección tienden a incrementar la utilización de nutrientes. Todo esto conduce a un círculo vicioso de lesiones no curadas, insuficiencia nutricional e inadecuada respuesta inflamatoria. También, como mostró el presente estudio, la edad, un IMC más bajo, un menor nivel de albúmina y menor TFG se asociaron en forma independiente con desnutrición en pacientes con UPD.

Además de los factores de riesgo tradicionales, el estado de desnutrición constituye un predictor mayor de amputación en pacientes diabéticos con úlceras de pie con riesgo para la extremidad. Este estudio mostró que por cada disminución del puntaje MNA de 1, el riesgo de AMI grave aumenta un 23% y el de AMI leve, un 11%. La inadecuada curación de heridas en pacientes diabéticos se debe a diversas alteraciones en la proliferación celular, el remodelado tisular y el flujo sanguíneo periférico. Estos defectos pueden relacionarse con variaciones en los niveles de factores de crecimiento, la señalización de citoquinas, la angiogénesis y la respuesta inmunológica. Durante la curación de heridas, el organismo requiere de un adecuado nivel de calorías y nutrientes. Como resultado

de una insuficiente nutrición, se afecta la síntesis de colágeno y la proliferación de fibroblastos. Además, algunos nutrientes pueden contribuir con el proceso de curación, incluidos aminoácidos como arginina y glutamina o micronutrientes como hierro, cobre, zinc y vitaminas A, C y E.

El MNA se completa en pocos minutos por un nutricionista entrenado mediante herramientas antropométricas simples y constituye un procedimiento adecuado para evaluar el estado nutricional de pacientes internados para el tratamiento de UPD. Ésta suele ser la herramienta nutricional de preferencia para evaluar pacientes internados de edad avanzada. No obstante, en este estudio, predijo en forma independiente resultados terapéuticos tanto de AMI leve como grave, aun en pacientes menores de 65 años. El GNRI que se calcula a partir de la albúmina y el peso, es una herramienta menos sensible porque no puede predecir AMI leve y no puede usarse en forma eficaz en personas más jóvenes.

En conclusión, la mayoría de los pacientes internados con UPD con riesgo para la extremidad presentaban compromiso nutricional. Además de los factores de riesgo tradicionales, una inadecuada nutrición constituye un predictor independiente de resultados terapéuticos. El MNA tiene un valor predictivo más sensible y, por lo tanto, se recomienda por sobre el GNRI.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/150587](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/150587)

## **5 - La Hiperinsulinemia en Ayunas y la Glucemia a las 2 Horas luego de la Carga de Glucosa por Vía Oral Predicen la Enfermedad Coronaria en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2**

*Faghihi-Kashani S, Bonnet F, Esteghamati A y colaboradores*

Tehran University of Medical Sciences, Teherán, Irán; University Rennes, Rennes, Francia

*[Fasting Hyperinsulinaemia and 2-h Glycaemia Predict Coronary Heart Disease in Patients with Type 2 Diabetes]*

**Diabetes & Metabolism** 42(1):55-61, Feb 2016

*Se describen los resultados de un seguimiento a largo plazo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e incidencia de enfermedad coronaria, con el hallazgo de una relación significativa y directamente proporcional de la insulinemia en ayunas y la glucemia luego de 2 horas de poscarga de glucosa por vía oral con eventos cardiovasculares graves.*

La enfermedad coronaria (EC) es la causa principal de muerte en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2). Los estudios previos demostraron que estos pacientes tienen un riesgo hasta 4 veces mayor de presentar eventos cardiovasculares.

El papel de las fluctuaciones en la glucemia posprandial en la aparición de la EC en los pacientes con DBT2 es discutible. Si bien gran cantidad de

estudios epidemiológicos comprobaron esta asociación, se realizaron en la población general y no en pacientes diabéticos en particular.

La resistencia a la insulina (RI) es otra característica de la DBT2 que se asocia con la EC mediante un efecto directo sobre la proliferación muscular vascular y por un efecto indirecto sobre el metabolismo lipídico y la presión arterial. Sin embargo, no se probó que la RI sea un predictor independiente de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos.

El propósito de este estudio fue determinar la asociación entre la glucemia a las 2 horas de la carga por vía oral (G2h), la resistencia y la sensibilidad a la insulina, con independencia de otros factores convencionales de riesgo, y la incidencia de EC en pacientes con DBT2.

### Materiales y métodos

Este trabajo se basó en un estudio de cohorte, prospectivo, realizado en habitantes de Teherán, Irán, con estrictos controles ambulatorios cada 3 meses. Para el presente estudio se consideró el subgrupo de pacientes diabéticos, que fue dividido en dos grupos: uno conformado por pacientes con DBT2 de diagnóstico reciente y otro con diagnóstico y seguimiento previo al inicio del estudio de cohorte. Se excluyeron los pacientes con pancreatitis secundaria a diabetes, los pacientes con diabetes tipo 1 y aquellos que necesitaban insulina.

Se incluyeron 2607 pacientes, con un seguimiento promedio de 7.2 años. Al ingresar se recabaron los datos de la edad, el sexo, el tratamiento farmacológico y la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD). Se realizó una prueba estándar de tolerancia a la glucosa por vía oral y se determinó la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y G2h. La insulina plasmática se determinó mediante radioinmunoanálisis y se efectuó, también, un perfil lipídico completo. De acuerdo con la *American Diabetes Association*, se consideraron diabéticos los pacientes con GPA igual o mayor de 126 mg/dl y G2h o glucemia en cualquier momento igual o mayor de 200 mg/dl. El modelo de homeostasis para la RI (HOMA-RI) y el índice de funcionamiento de las células beta pancreáticas (HOMA-B) se determinaron según las fórmulas estándares.

El criterio principal de valoración del estudio fue la presencia del primer evento cardiovascular grave, definido por el infarto de miocardio, la angina de pecho, la insuficiencia coronaria o la muerte por origen cardiovascular.

### Resultados

Los 2607 pacientes incluidos fueron divididos en cuatro grupos según el nivel de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ). La edad, el sexo y el índice de masa corporal fueron similares entre los grupos, mientras que se observó una relación significativa y

directamente proporcional entre el nivel de  $HbA_{1c}$  y los siguientes parámetros: PAS y PAD, GPA, G2h, colesterol total, colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos, HOMA-RI, tiempo desde el diagnóstico y antecedente familiar de DBT2.

Luego de ajustar el análisis según los factores de riesgo cardiovascular, los niveles de G2h e insulinemia en ayunas se asociaron significativamente con mayor incidencia de EC. Se realizó luego un análisis multivariado en el que GPA, G2h e insulinemia en ayunas se incluyeron juntos en el modelo de regresión de Cox. La insulinemia en ayunas se identificó como un predictor independiente de EC. Al dividir a los pacientes en cuatro grupos según el nivel de insulinemia en ayunas, se observó una incidencia 18% mayor en cada grupo con respecto al anterior. El HOMA-RI se identificó también como predictor independiente de EC. El HOMA-B demostró asociación estadística con la EC solo en el subgrupo de varones, pero esta asociación no fue significativa luego de ajustar el análisis con otros factores de riesgo. Con respecto a los demás parámetros estudiados, hubo una tendencia no significativa hacia mayor EC asociado con G2h, mientras que no se observó asociación estadística entre GPA y EC.

### Discusión

El hallazgo principal de esta investigación fue la identificación de la insulinemia en ayunas como predictor independiente de EC, además de los niveles de GPA, G2h y  $HbA_{1c}$ . La G2h también se asoció en forma significativa con mayor incidencia de EC. Si bien los estudios previos demostraron una relación entre la insulinemia en ayunas y la EC, la mayoría de ellos se realizó en la población general y no en pacientes diabéticos en particular.

Los receptores de insulina se expresan en células del endotelio y de la capa muscular vascular, y activan diversas vías metabólicas relacionadas con el proceso inflamatorio, la hipertrofia y la hiperplasia celular. Este proceso fisiopatológico activa también otras vías que regulan la secreción de agentes vasoconstrictores. Estas vías permanecen estimuladas en los pacientes diabéticos con RI, con la consecuente secreción crónica exacerbada de insulina. El desequilibrio de estos mecanismos complejos parece estar involucrado en la relación entre la DBT2 y la incidencia de EC.

La  $HbA_{1c}$  es el parámetro por excelencia para determinar el control crónico de la glucemia. La asociación significativa entre G2h y EC demostrada en este estudio fue atenuada luego de agregar la  $HbA_{1c}$  en el modelo estadístico. Esta observación destaca la importancia de la  $HbA_{1c}$  y su papel regulador de la curva de glucemia en la prueba por vía oral de tolerancia. La  $HbA_{1c}$  actuaría como un factor de confusión y parece responsable, por sí misma, de parte del riesgo cardiovascular asociado con la G2h.

### Conclusiones

El presente estudio comprobó una asociación significativa entre la glucemia luego de 2 horas

posteriores a la carga de glucosa por vía oral y la incidencia de EC en pacientes con DBT2. Esta asociación fue independiente del resto de los factores de riesgo y de la RI. La detección de niveles elevados de insulinemia en ayunas también es útil para identificar a los pacientes con mayor riesgo cardiovascular.

 Información adicional en [www.siic.salud.com/dato/resiic.php/150570](http://www.siic.salud.com/dato/resiic.php/150570)

## 6 - Perspectiva sobre la Muerte Celular Asociada con las Trampas Extracelulares de Neutrófilos en la Diabetes y en las Enfermedades Cardiometabólicas

Fadini GP, Menegazzo L, Avogaro A y colaboradores

University of Padova y otros centros participantes; Padua, Italia

[A Perspective on NETosis in Diabetes and Cardiometabolic Disorders]

**Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases** 26(1):1-8, Ene 2016

*El mecanismo de las trampas extracelulares neutrófilas contribuyen a la defensa contra las infecciones invasivas, pero pueden inducir daño tisular, favorecer la trombosis, alterar la cicatrización de las heridas y promover la enfermedad cardiovascular y la diabetes.*

La diabetes y las enfermedades cardiometabólicas se asocian con inflamación crónica de baja intensidad, generada principalmente por la activación del sistema inmunitario. Los neutrófilos son una pieza clave de la inmunidad y constituyen la primera línea de defensa contra las infecciones. Sin embargo, los neutrófilos pueden provocar daño tisular, como en los ataques de gota, donde la lisis de los neutrófilos que fagocitaron los cristales de uratos propaga el proceso inflamatorio. Hasta hace unos 10 años se sabía que la actividad bactericida de los neutrófilos era mediada por enzimas y por mecanismos oxidativos. A partir de entonces, se reconoció que los neutrófilos activados liberaban gránulos de proteínas y de cromatina, que formaban una red de fibras que atrapaban bacterias. Actualmente, es sabido que esta propiedad –denominada trampa extracelular neutrófila (NET)– es el mecanismo principal de eliminación de bacterias. La liberación del material nuclear en forma de NET es seguida por un tipo de muerte celular que se denomina NETosis, diferente de otros tipos de muerte celular, como la necrosis, la apoptosis, la necroptosis y la autofagia. Si bien algunas características de la NETosis (degradación de la membrana, sobrecarga de calcio) pueden encontrarse en otros tipos de muerte celular, otras características son bastante específicas y parecen seguir un proceso escalonado: citrulinación de las histonas, descondensación de la cromatina, migración enzimática hacia el núcleo, desintegración de la membrana nuclear y liberación de ADN y de proteínas granulares al espacio extracelular. El ADN, debido a sus cargas negativas, forma el esqueleto de las NET al cual se adhieren las enzimas. Los filamentos forman una red

que atrapa las bacterias y aumenta la concentración local de los componentes bactericidas. El ADN es el mayor componente bactericida de las NET. Una vez que los neutrófilos pierden su ADN nuclear, se produce la NETosis, aunque los neutrófilos mantienen cierta actividad funcional por un tiempo.

El objetivo de esta revisión fue analizar los datos disponibles sobre el mecanismo de muerte celular asociado con la NETosis y sobre su significado en la diabetes y en las enfermedades cardiometabólicas.

### Mecanismos moleculares de la NETosis

Los mecanismos moleculares involucrados en el proceso de la NETosis no se conocen completamente. Bacterias, hongos y algunos virus estimulan la NETosis a partir de componentes de la pared de los microorganismos, que se unen a receptores de tipo peaje. Sigue una secuencia de eventos intracelulares que culmina con la activación de la oxidasa del NADPH (NOX) y con el desencadenamiento de la oxidación intracelular. Otra enzima, la proteína quinasa C, estimula también la NETosis. La importancia de la NOX para la función de los neutrófilos se verifica en los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, que presentan mutaciones de la enzima, lo que lleva a susceptibilidad grave ante las infecciones. También se ha descrito una vía de activación de la NETosis independiente de la NOX, inducida por sustancias que producen la iontoforesis del calcio.

La acción descontrolada o innecesaria de la NETosis representa un mecanismo de daño tisular que puede estar presente en varias enfermedades. Las histonas extracelulares, por ejemplo, además de ser bactericidas, pueden matar células eucariotas e inducir trombosis y toxicidad tisular. El ADN libre circulante puede desencadenar la reacción inflamatoria. En modelos con animales y en estudios *in vitro* se comprobó que las células endoteliales pueden estimular la formación de NET y, a la vez, ser dañadas por estas mismas NET. Estos fenómenos relacionan a la NETosis con las enfermedades cardiovasculares. Se estima que la NETosis desempeña un papel importante en la glomerulonefritis, la fibrosis quística, la preeclampsia, la trombosis, la periodontitis y en la autoinmunidad. El equilibrio entre la inducción y la inhibición de la NETosis es clave para limitar la lesión provocada por el propio sistema inmunitario innato.

### La NETosis en la diabetes

Se considera que el equilibrio entre el daño y la respuesta a una lesión es muy importante en la diabetes, que se ha definido como una enfermedad por disfunción del control de daños. Sin embargo, pocos estudios investigaron los efectos de la diabetes y de la hiperglucemia en la NETosis. Se estima que los neutrófilos expuestos a glucemias elevadas generan un estado proinflamatorio con mayor liberación de NET. Se desconoce si esta respuesta es causada por un efecto específico de la glucosa, por agresión osmótica inespecífica o por ambos. La circulación de biomarcadores de NETosis está aumentada en



los pacientes diabéticos, aunque se desconoce la consecuencia clínica de este hallazgo. Aunque no está claro aún que la NETosis en exceso se produce en los pacientes diabéticos con úlceras que no cicatrizan, esta hipótesis es actualmente motivo de investigación para la creación de tratamientos específicos.

Los datos reunidos hasta el momento por diversas investigaciones apuntan hacia que la diabetes rompe el equilibrio de la NETosis, lo que lleva al exceso de daño tisular con disfunción de los neutrófilos y aumento de la susceptibilidad a las infecciones. Una NETosis exagerada parece ser la característica principal de la enfermedad diabética, tanto de la diabetes tipo 1 como de la tipo 2.

### La NETosis en la enfermedad cardiovascular

La inflamación crónica no es específica de las enfermedades metabólicas, sino que también está asociada con la aterosclerosis y con la enfermedad cardiovascular. La NETosis produce disfunción del endotelio y trombosis, que constituyen las condiciones básicas para la aparición de placas ateroscleróticas. Varios componentes de las NET (nucleosomas, ADN de doble cadena, elastasa, mieloperoxidasa y proteína 8/14) están aumentados en las cercanías de la lesión ateromatosa.

Dos estudios recientes señalaron el papel de la NETosis en el infarto agudo de miocardio y en el fenómeno de no reflujo después de la reperfusión. La lesión por isquemia y reperfusión en animales estimula la formación de NET, que puede ser inhibida con la administración de ciertos fármacos.

### Factores ambientales y nutricionales

La coexistencia de productos de la NETosis y de patógenos periodontales en las placas ateroscleróticas revitalizó la teoría por la cual la aterogénesis puede ser iniciada o propagada por la diseminación de bacterias desde la cavidad bucal (u otra mucosa) hacia la pared vascular. La NETosis aumentada favorece la aparición de periodontitis, lo que a su vez estimula la liberación de bacterias y de patógenos, así como su siembra en la placa ateromatosa. La liberación continuada de NET favorece la desestabilización de la placa. A pesar de que varios estudios confirmaron esta secuencia de eventos, no se ha podido demostrar el efecto beneficioso de los antibióticos. El conocimiento del fenómeno de la NETosis podría ser el eslabón faltante para la creación de tratamientos eficaces.

El microbioma de la cavidad bucal ha sido involucrado desde antaño en la aterogénesis, pero en años recientes varias enfermedades metabólicas, como la diabetes y la obesidad, fueron vinculadas con el microbioma intestinal. Los cambios en la microflora intestinal modulan el metabolismo durante la evolución de la obesidad y pueden alterar la resistencia a la insulina y la función de las células beta pancreáticas.

Se ha observado que el fenómeno de la NETosis se produce en el intestino, lo que ha llevado a proponer el uso de probióticos para modular la microflora intestinal. La dieta también puede influenciar la composición del microbioma bucal e intestinal, lo que sugiere que las intervenciones nutricionales pueden modificar el grado de NETosis.

### Futuro y conclusiones

Desde hace más de 10 años se conoce la habilidad de los neutrófilos para crear trampas extracelulares y eliminar las bacterias, pero la importancia de la NETosis en la salud y en las enfermedades se ha reconocido recién en los últimos años. Las investigaciones han hecho emerger el concepto de que este proceso biológico tiene una doble faceta: mientras que las NET contribuyen a la defensa contra las infecciones invasivas pueden, al mismo tiempo, inducir daño tisular, favorecer la trombosis, alterar la cicatrización de las heridas y promover la enfermedad cardiovascular. La diabetes se caracteriza por la pérdida del equilibrio necesario para proteger al cuerpo de los microorganismos, a la vez que se evita la autolesión.

La NETosis representa un objetivo para la creación de nuevas estrategias terapéuticas, dirigidas a contrarrestar la morbimortalidad asociada con la diabetes y con la enfermedad cardiovascular. Aún no se han logrado tratamientos que modulen el nivel de NETosis *in vivo*, pero la creación de fármacos que modifiquen la cascada de la NETosis tendrá importantes aplicaciones en el campo de las enfermedades cardiometabólicas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/150588](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/150588)

## 7 - Cetoacidosis y Riesgo de Retinopatía Diabética en Niños

Salardi S, Porta M, Schiaffini R y colaboradores

Journal of Diabetes and its Complications 30(1):55-60, Ene-Feb 2016

La prevalencia de cetoacidosis diabética (CAD) en niños con diagnóstico inicial de diabetes mellitus tipo 1 (DBT1) aún es alta, especialmente en niños pequeños, y no se ha modificado sustancialmente, a pesar de la existencia de programas de información y de prevención. No existen dudas sobre el riesgo que presenta la CAD, pero no se conoce lo suficiente sobre su relación con las complicaciones a largo plazo. El grado inicial de trastornos metabólicos puede reflejar, en parte, el grado de función residual de las células beta, lo que a su vez se asocia con el riesgo de complicaciones tardías. Esta hipótesis no es compartida por muchos expertos, que opinan, en cambio, que las complicaciones tardías dependen de la eficacia de los controles metabólicos a lo largo de los años. Menos aún se conoce sobre las complicaciones a largo plazo del subgrupo de pacientes con menor edad y con bajos niveles de péptido C al momento del diagnóstico.

En este estudio, los autores analizaron si la gravedad de los trastornos metabólicos al momento del diagnóstico de DBT1 infantil podía predecir las complicaciones microvasculares 20 años más tarde. Para los investigadores, este es el estudio publicado con mayor cantidad de pacientes pediátricos con DBT1 seguidos a largo plazo.

Se trató de un estudio multicéntrico sobre una cohorte retrospectiva, formada por pacientes provenientes de 11 unidades pediátricas de Italia, con datos transversales actualizados sobre complicaciones renales y complicaciones retinales. La cohorte se conformó con pacientes con DBT1 infantil, diagnosticados entre 1981 y 1992. Se incluyeron los pacientes con al menos 15 años transcurridos desde el diagnóstico. Se incorporaron en total 230 pacientes de etnia blanca (115 varones, 115 mujeres). La edad al diagnóstico (media  $\pm$  desviación estándar [DE]) fue de  $7.0 \pm 3.8$  años (rango: 0.8 años a 14.9 años). Ochenta y cuatro pacientes tenían menos de 5 años al momento del diagnóstico y el 77% (177/230) estaba en estadio prepuberal. Todos los pacientes (excepto 6) tenían al menos un autoanticuerpo al diagnóstico (anticuerpos contra los islotes pancreáticos o anticuerpos antiinsulina). A partir de 1984, la mayoría de los pacientes cambió el esquema terapéutico insulínico y pasó a usar análogos de la insulina. La duración de la diabetes fue de  $19.6 \pm 3.8$  años (rango: 15 a 28.5 años). En 80 pacientes, la duración fue  $\geq 20$  años. Los pacientes fueron citados entre 2007 y 2009 para realizar un examen fotográfico retiniano y para registrar los datos clínicos y de laboratorio, tanto iniciales como del seguimiento.

La gravedad inicial se categorizó, de acuerdo con el pH y con la presentación clínica, en grado 1 ( $n = 22$ ; paciente asintomático o hallazgo fortuito), grado 2 ( $n = 102$ ; poliuria y polidipsia con buen estado general), grado 3 ( $n = 71$ ; estado clínico grave, con respiración de Kussmaul y deshidratación grave) y grado 4 ( $n = 34$ ; coma). Las mediciones del péptido C por radioinmunoensayo se realizaron entre el tercer día y el séptimo día posteriores al diagnóstico. Las mediciones repetidas de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) durante el seguimiento estuvieron disponibles para 135 pacientes.

Las fotografías retinianas digitales fueron tomadas en midriasis, según un protocolo internacional. Las imágenes las analizó un experto en un centro de referencia y se clasificaron de acuerdo con la escala de gravedad de la *American Academy of Ophthalmology* en 5 grados de gravedad de retinopatía diabética (RD): grado 1 (sin RD), grado 2 (RD no proliferativa leve), grado 3 (RD no proliferativa moderada), grado 4 (RD no proliferativa grave) y grado 5 (RD proliferativa). Para el análisis estadístico, los pacientes con RD grado 3, grado 4 y grado 5 fueron agrupados como RD moderada a grave. Las mediciones repetidas de albuminuria estuvieron disponibles para 168 pacientes. La tasa de excreción  $\geq 20$   $\mu\text{g}/\text{minuto}$  se definió como microalbuminuria y la tasa de excreción  $> 150$   $\mu\text{g}/\text{minuto}$ , como macroalbuminuria.

La distribución de los datos se analizó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, para determinar la curtosis y el coeficiente de asimetría. En los casos posibles, se obtuvo una distribución normal por transformación logarítmica. Para los datos con distribución normal, la significación se evaluó con la prueba de ANOVA unilateral, con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, con la prueba de la *t* de Student para datos independientes y con el índice de correlación de Pearson. El modelo multifactorial fue evaluado con regresión logística escalonada. Para los datos con distribución anormal se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis, la prueba de Mann-Whitney y la correlación de Spearman. La prueba de *chi* al cuadrado, la corrección de Yates y la prueba exacta de Fisher se utilizaron para las variables nominales. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró significativo. El estudio fue aprobado por los comités de ética institucionales. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes o de sus familiares.

De los 230 pacientes, el 46% tenía cuadros clínicos graves y el 15% presentaba coma al momento del diagnóstico de DBT1. El 56% presentaba alguna forma de cetoacidosis y el 21% tenía una CAD con un pH en sangre  $< 7.10$ . Se halló alta correlación entre el puntaje de gravedad y el pH ( $r = 0.783$ ,  $p < 0.0001$ ). Los pacientes menores de 5 años presentaron descompensaciones clínicas más graves que aquellos mayores de esa edad. Los pacientes más pequeños mostraron menores niveles de péptido C al momento del diagnóstico. Se encontró una correlación

significativa entre los niveles basales de péptido C y el pH, el puntaje clínico y los valores estimulados de péptido C.

La prevalencia de RD al final de los 20 años de seguimiento fue del 55% (127/230). De los 127 pacientes con RD, 93 (40%) tenía RD grado 2; 20 (8.7%) tenía RD grado 3; 8 (3.5%) tenía RD grado 4 y 6 (2.6%) tenía RD grado 5. Entre los 34 pacientes con RD de moderada a grave, 5 (15%) eran < 3 años y 15 (44%) eran > 9 años al momento del diagnóstico de DBT1. La gravedad de la RD aumentó con la edad al diagnóstico ( $p < 0.025$ ), con la mayor duración de la enfermedad ( $p < 0.0001$ ) y con niveles más altos de HbA<sub>1c</sub> ( $p < 0.025$ ). La prevalencia y la gravedad de la RD no se correlacionaron con el pH inicial, con el puntaje de gravedad clínica, con los niveles basales de péptido C, con los niveles postestimulación de péptido C, con la glucemia y con el exceso de base. Más aún, entre los 34 pacientes con mejor estado clínico y los 30 pacientes con peor estado clínico al momento del diagnóstico, no se observaron diferencias en la tasa de RD ni en su gravedad. En el análisis de regresión logística, las únicas variables que influenciaron independientemente la aparición de RD fueron la HbA<sub>1c</sub>, la duración de la enfermedad y la edad del paciente al momento del diagnóstico.

De los 167 pacientes en quienes se estudió la función renal, 12 (7.2%) tuvieron resultados alterados: 8 sujetos (4.8%) con microalbuminuria, 3 (1.8%) con macroalbuminuria y 1 (0.6%) con insuficiencia renal terminal y trasplante renal. Se halló RD en 3 de estos pacientes. Las características basales de los pacientes con nefropatía no difirieron en forma significativa de las de aquellos sin nefropatía.

El hallazgo principal de este estudio fue que la gravedad de los trastornos metabólicos al inicio del cuadro clínico de DBT1 no guarda relación con la presencia, ni con la gravedad, de la retinopatía ni de la nefropatía, 20 años después del comienzo de la enfermedad. La prevalencia del 56% para todas las formas de CAD al inicio es más alta que la informada en otros estudios. Los autores consideran que, al menos en parte, esta diferencia puede reflejar algunas características de la población estudiada y la utilización de definiciones específicas para las variables. En cambio, la prevalencia del coma cetoacidótico (15%) es similar a la de otros estudios. Este estudio confirmó también la observación de que el inicio de la enfermedad en los niños pequeños se caracteriza por alteraciones metabólicas más graves y por niveles más bajos del péptido C. La menor edad y la CAD al inicio son fuertes factores de predicción de la pérdida de la función pancreática residual entre los 12 y los 24 meses que, se considera, refleja la destrucción de las células beta pancreáticas.

La prevalencia de RD en general (55%) y de RD grave (6%) fue similar a la de otros países europeos, y más baja que la informada en estudios de América del Norte. Los autores opinan, sobre la base de sus hallazgos, que la enfermedad prolongada, la mayor edad al momento del diagnóstico y el control

metabólico permanente desempeñan un papel central en el riesgo de las complicaciones microvasculares. En cambio, los investigadores no encontraron asociación entre la CAD inicial o los niveles altos de péptido C y las complicaciones microvasculares. Los datos de este estudio confirmaron que la nefropatía es menos frecuente que la RD (7%).

Las fortalezas del estudio incluyen la disponibilidad de seguimiento a largo plazo de una cohorte numerosa de niños en edad prepuberal, la homogeneidad demográfica de los pacientes y la evaluación sistematizada de la RD. Las debilidades incluyen la disponibilidad de algunas variables (por ejemplo, el péptido C y la HbA<sub>1c</sub>) solo para una parte de los sujetos y la influencia de edades heterogéneas sobre la incidencia de complicaciones.

En conclusión, este estudio aportó datos que sugieren que la gravedad de la descompensación metabólica al inicio de la DBT1 en niños pequeños no se asocia con la gravedad de las complicaciones después de 20 años de evolución. Por el contrario, se observó que el control metabólico adecuado en el tiempo se asocia con protección contra las complicaciones microvasculares.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/150584](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/150584)

## 8 - Diabetes Tipo 2 en Adultos Mayores: Hipertensión, Obesidad y Creatinina

*Tessier DM, Menelly GS, Lanthier L y colaboradores*

**Canadian Journal of Diabetes** 40(1):12-16, Feb 2016

La diabetes mellitus (DBT) es una afección frecuente en personas de edad avanzada que aumenta la propensión a presentar un valor elevado de presión arterial (PA). Se ha establecido que los valores de PA deben ser menores de 140/90 mm Hg y de 130/80 mm Hg en individuos sanos y en personas con DBT, respectivamente. Sin embargo, sólo el 40% de los pacientes tiene niveles adecuados de PA. Asimismo, la PA en individuos con DBT tipo 2 puede no disminuir durante el descanso nocturno (reducción del 10% de su valor), cuadro clínico asociado con el aumento de la mortalidad. De esta forma, a la falta de recuperación fisiológica puede sumarse el síndrome de fragilidad, que incide en la supervivencia de los adultos mayores con DBT. Estos factores afectan la calidad de vida de las personas de edad avanzada con DBT tipo 2, por lo que resulta fundamental evaluar el efecto que cada uno tiene en la progresión de la enfermedad.

El presente estudio se realizó en pacientes con DBT tipo 2 ( $n = 198$ ) del área de Sherbrooke, Québec, Canadá, de 65 años o mayores, sin hipertensión renovascular o proceso neoplásico, sin tratamiento con prednisona ( $> 10$  mg) o en diálisis en 2002. Se realizaron mediciones de la PA, determinaciones de creatinina en sangre, de la hemoglobina glucosilada y de la microalbuminuria. Los pacientes fueron estudiados nuevamente en 2010 ( $n = 192$ ) para determinar la

mortalidad asociada con las afecciones cardiovasculares y la tasa de mortalidad total.

Se utilizó el modelo de regresión de Cox y un análisis multivariado. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

El 83% de los pacientes en estudio recibió el diagnóstico de hipertensión arterial y se les administró el tratamiento correspondiente. Al realizar las mediciones de PA, los valores de PA sistólica/diastólica fueron menores de 140/90 mm Hg y de 130/80 mm Hg en el 65% y 38% de los pacientes, respectivamente. Con respecto a la disminución de la PA durante el descanso nocturno, se observó que el 75% de los individuos no presentaba valores menores y en el 59%, los valores diurnos de PA diastólica se mantenían. Asimismo, se estableció el porcentaje de mortalidad durante los 8 años posteriores (período 2002-2010); un 14% estuvo asociado con enfermedades cardiovasculares y un 24% se debió a otras causas. La mortalidad causada por afecciones cardiovasculares estuvo asociada con valores de creatinina sérica mayores o iguales a  $84 \mu\text{mol/l}$ , de PA menores o iguales a 130/72 mm Hg y de PA diastólica, durante 24 horas, menores o iguales a 67.6 mm Hg. Al considerar la mortalidad total, los factores asociados fueron la circunferencia de la cintura (valores menores o iguales a 94 cm en los hombres y a 80 cm en las mujeres), la creatinina sérica (valores mayores o iguales a  $84 \mu\text{mol/l}$ ) y la PA diastólica (valores menores o iguales a 67.6 mm Hg en 24 horas). Los niveles de albuminuria y hemoglobina glucosilada no se relacionaron con variaciones en la mortalidad total y la provocada por enfermedad cardiovascular.

La importancia de tratar la hipertensión arterial en personas con DBT tipo 2 radica en evitar las complicaciones derivadas de la enfermedad. Sin embargo, no existe información concreta sobre los efectos beneficiosos de disminuir la PA por debajo de 130/80 mm Hg en adultos mayores con DBT en la clínica de la enfermedad. En este sentido, en el estudio ACCORD se observó que la disminución de la PA sistólica por debajo de 120 mm Hg, en un período de 8 años, en individuos con DBT tipo 2, no incidió en la propensión a experimentar afecciones cardiovasculares y en el aumento de la mortalidad asociada, en comparación con personas con valores de PA sistólica de 135 a 140 mm Hg. Según los investigadores, es importante destacar que se observó una disminución progresiva en la PA sistólica y diastólica en adultos mayores con DBT en los 4 años previos a su fallecimiento. En consecuencia, la disminución de la PA por debajo de 140/80 mm Hg en estos pacientes parece no resultar beneficiosa; la hipotensión arterial puede provocar hipoperfusión tisular crónica y, por ende, daño a largo plazo en los tejidos.

Los niveles altos de creatinina sérica indican una función renal alterada, condición que afecta la supervivencia de las personas diabéticas. Otro factor que incide en la calidad de vida de las personas con DBT tipo 2 es el sobrepeso y la obesidad, presentes en el 80% a 90% de estos pacientes. Sin embargo, en personas de edad avanzada, la pérdida de peso

es uno de los factores que inciden en el síndrome de fragilidad y en el incremento de la mortalidad. De esta manera, es importante adaptar el programa nutricional a cada caso en particular para evitar estas situaciones, ya que de acuerdo con las observaciones realizadas en este estudio, un menor valor en la circunferencia de la cintura y la pérdida de peso no ejercen efectos beneficiosos en la supervivencia de adultos mayores con DBT tipo 2.

Con respecto a los valores de PA diastólica observados en el presente estudio, debido al número reducido de pacientes analizados y a la mortalidad registrada, no fue posible arribar a conclusiones definitivas acerca de la importancia clínica de medir esta variable.

Los valores bajos de PA y de la circunferencia de la cintura y los niveles altos de creatinina sérica se asociaron con mayor riesgo de mortalidad en adultos mayores con DBT tipo 2. En este sentido, los niveles de PA por debajo de 130/70 mm Hg pueden resultar perjudiciales a mayor edad y en presencia de DBT. Asimismo, el síndrome de fragilidad en adultos mayores y la aterosclerosis sistémica inciden en el aumento del riesgo de mortalidad registrado en este grupo etario.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/150591](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/150591)


## 9 - Evaluación de Pruebas no Invasivas para la Detección de la Arteriopatía Periférica

Tehan PE, Bray A, Chuter VH

*Journal of Diabetes and its Complications* 30(1):155-160, Ene-Feb 2016

La evaluación vascular no invasiva del miembro inferior es esencial para la detección de la arteriopatía periférica (AP). La detección precoz y el control sistemático de la AP mediante la pesquisa de rutina facilitan el tratamiento eficaz de la enfermedad y pueden prevenir complicaciones, como las úlceras, la gangrena y la amputación. Dado que la AP suele aparecer en el contexto de la aterosclerosis sistémica, el diagnóstico oportuno asegura el tratamiento concomitante de los factores cardiovasculares de riesgo, lo que puede evitar la aparición de complicaciones cardiovasculares y de accidente cerebrovascular.

Los pacientes diabéticos tienen un riesgo de AP 4 veces superior al de la población no diabética. La progresión de la enfermedad es más rápida y su gravedad es mayor en este grupo. Tiende a afectar arterias distales y puede dar por resultado la ulceración isquémica y la amputación. La evaluación vascular periódica, no invasiva y precisa, es esencial para detectar la arteriopatía periférica relacionada con la diabetes (APRD).

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

El índice tobillo-brazo (ITB) (la relación entre la presión arterial [PA] en el tobillo y la PA en el brazo) y el índice dedo-brazo (IDB) (relación entre la PA en un dedo del pie y la PA en el brazo) son técnicas no invasivas utilizadas para evaluar cuantitativamente el estado arterial del miembro inferior. El ITB es el más utilizado, pero se demostró que tiene limitaciones significativas en presencia de APRD. El IDB presenta menor sensibilidad y menor especificidad en la APRD.

La ecografía con Doppler de onda continua (DOC) es un método accesible y de bajo costo, que se utiliza junto con otros para el diagnóstico de AP, aunque no se conoce bien su exactitud diagnóstica para la detección de APRD. Algunos estudios mostraron que tiene mayor sensibilidad y mayor especificidad que el ITB y el IDB para el diagnóstico de APRD.

El objetivo de este estudio fue determinar la sensibilidad y la especificidad, en forma individual y comparativa, de los tres métodos, para el diagnóstico de AP en personas con diabetes y sin ella.

Se trató de un estudio transversal, prospectivo y de casos y controles, realizado en un solo centro, para determinar la exactitud diagnóstica de tres técnicas de evaluación vascular no invasiva de los miembros en personas con diabetes y sin ella. El estudio fue aprobado por un comité universitario de ética para la investigación en personas. Los participantes dieron el consentimiento informado para incorporarse en el estudio. Durante 28 meses, entre agosto de 2011 y diciembre de 2013, se incorporaron los voluntarios. Los criterios de inclusión solicitaron participantes > 65 años (o > 50 años con antecedente de diabetes o fumadores), dolor de miembros con el ejercicio o úlceras sin cicatrizar. Fueron excluidos los postulantes que tuvieran alergia al gel que se utiliza en la ecografía o que presentaran una imposibilidad física que impidiera la colocación del transductor ecográfico o del manguito del tensiómetro.

Las mediciones se realizaron en una sola sesión: se determinó la PA braquial, la PA en el tobillo y la PA en el dedo del pie, y se registraron las ondas pulsátiles mediante la DOC. Los operadores midieron la PA de acuerdo con una técnica estandarizada. Como método diagnóstico de referencia se utilizó la ecografía doble de flujo a color (EDFC). Luego de la sesión, se registraron los datos en la historia clínica. Un subgrupo de los participantes, seleccionados al azar, fue convocado para una segunda evaluación, realizada por un operador diferente, que no conocía los resultados previos, para establecer la confiabilidad entre operadores.

La AP se definió por la presencia de al menos una arteria con estenosis  $\geq 50\%$ . La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos y negativos se establecieron de acuerdo con los valores discriminatorios recomendados. Se calcularon las desviaciones estándares (DE) y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se calcularon las curvas ROC (*receiver operating characteristics*) de rendimiento diagnóstico y se estimó el área bajo la curva. La concordancia entre observadores se calculó con la prueba de la kappa de Cohen. Para la

comparación entre los grupos con diabetes y sin ella se utilizó la prueba de la *t* de Student para muestras independientes, la prueba de Fisher y la prueba de la *chi* al cuadrado de Pearson.

Se incorporaron 117 participantes (diabéticos,  $n = 72$ ; no diabéticos,  $n = 45$ ). Los participantes sin diabetes conformaron el grupo control. Los grupos no mostraron diferencias en la edad, el sexo, el estado neurológico, la gravedad de la AP, la presencia de enfermedad cardiovascular o la tasa de tabaquismo. La confiabilidad entre observadores para la EDFC fue alta ( $\kappa = 0.78$ ,  $p < 0.01$ ). La reproducibilidad entre observadores para el ITB, el IDB y la DOC fue entre moderada y alta.

Las medias para el ITB y para el IDB fueron similares en ambos grupos. Se encontró que la DOC tuvo los valores mayores de sensibilidad, de especificidad, de valor predictivo positivo y de valor predictivo negativo para detectar AP significativa en ambos grupos. El IDB fue más sensible que el ITB en ambos grupos, pero su sensibilidad fue mayor en el grupo con diabetes, en relación con el grupo control (83.3% contra 63.3%). La sensibilidad del ITB fue baja en ambos grupos, pero su especificidad fue alta (alrededor del 92%). La DOC presentó los valores más altos en los cocientes de verosimilitud positiva y de verosimilitud negativa en ambos grupos.

El análisis de las curvas ROC en el grupo sin diabetes mostró una eficacia clínica similar para el ITB y para el IDB. En el grupo con diabetes, el IDB mostró mayor eficacia clínica que el ITB.

En opinión de los autores, este es el estudio prospectivo más grande realizado para comparar la exactitud diagnóstica de los métodos no invasivos utilizados para la evaluación vascular en los pacientes diabéticos. El tamaño de la muestra fue amplio y las características de los participantes reflejaron las situaciones clínicas observadas en la práctica.

La especificidad del ITB fue alta en los participantes del grupo con diabetes (92.6%) y del grupo sin diabetes (92.5%), así como los cocientes de verosimilitud, lo que coincide con estudios previos. En cambio, la sensibilidad del ITB fue más baja que la registrada en estudios anteriores. Esto pudo deberse a las características de la población participante, pero los hallazgos del estudio reflejaron una población ambulatoria frecuente en la práctica clínica. Los resultados mostraron que el ITB no presentó resultados falsos positivos en los pacientes diabéticos ni en aquellos sin diabetes. Sin embargo, produjo un alto porcentaje de resultados falsos negativos, lo que tiene consecuencias clínicas significativas, ya que la AP suele ser asintomática.

La sensibilidad del IDB para detectar AP fue menor en las personas con diabetes (63%) que en aquellas sin diabetes (83%), y menor que la hallada en otros estudios, pero superior a la sensibilidad del ITB, lo que es compatible con la información disponible. El análisis de las curvas ROC mostró que, en general, el IDB fue una prueba más útil que el ITB en los pacientes con diabetes, mientras que ambas resultaron de utilidad similar en las personas sin diabetes.

La DOC fue la prueba más sensible para la detección de AP en los pacientes con diabetes (74.1%), en comparación con el IDB (63.6%) y el ITB (45.1%). La DOC mostró un buen desempeño en la estimación del cociente de verosimilitud positivo, tanto para los participantes con diabetes (10.3) como para aquellos sin esta enfermedad (22.7). Estos resultados coinciden con investigaciones previas. Los autores estiman que la definición de una lesión única con  $\geq 50\%$  de estenosis (diagnosticada por EDFC) como valor de discriminación para el diagnóstico de AP puede llevar a un aumento de la sensibilidad de la DOC, ya que una estenosis pequeña produce una alteración del flujo periférico, que puede ser registrada por la DOC antes de ser detectada por las mediciones periféricas de PA.

Los investigadores reconocen algunas limitaciones del estudio. En primer lugar, el protocolo utilizó la EDFC como método de referencia. Si bien esta técnica está ampliamente difundida en la práctica, depende del operador. Se llevaron a cabo pruebas de confiabilidad, tanto interoperador como intraoperador, pero fueron pruebas con un número pequeño de observaciones. También, la categorización de los participantes en dos grupos fue realizada *post hoc*, lo que pudo haber dado lugar a sesgos, aunque no se hallaron diferencias basales entre ambos grupos. Los signos y los síntomas de AP fueron registrados por el ecografista en el momento del estudio, pero no se utilizaron criterios clínicos más rigurosos (como el sistema de clasificación de Rutherford-Becker), y esto limita la utilidad clínica de los resultados. Finalmente, dado el tipo de participantes, el estudio no utilizó un método invasivo como referencia diagnóstica. Es sabido que la neuropatía diabética puede alterar la sensibilidad del ITB. En este estudio hubo un número pequeño de participantes con neuropatía (15 de 117), lo que no permitió realizar un análisis separado de subgrupos.

En conclusión, el estudio mostró que los métodos no invasivos para el diagnóstico de AP tienen menor sensibilidad en el paciente diabético. La sensibilidad del ITB fue baja en ambos grupos de participantes, lo que sugiere que esta prueba vascular no es la más apropiada cuando se sospecha la presencia de AP, aun en ausencia de diabetes.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/150597](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/150597)

## 10 - Prevención de la Diabetes Gestacional

Koivusalo S, Röno K, Stach-Lempinen B y colaboradores

*Diabetes Care* 39(1):24-30, Ene 2016

A nivel mundial, la prevalencia de sobrepeso y obesidad es cada vez mayor, y esta última representa un factor de riesgo importante para diabetes tipo 2, enfermedad que se cree afectará a unas 500 millones de personas en 2030 e implicará un gasto importante sobre los sistemas de salud. En Estados Unidos se

estima que hasta el 60% de las mujeres en edad reproductiva presentan sobrepeso u obesidad, y entre el 2% y el 18% de las embarazadas tienen diabetes mellitus gestacional (DMG), cuadro relacionado fuertemente con la obesidad materna. Existen factores de riesgo genéticos y ambientales para DMG, y si bien es heterogénea, se caracteriza por la resistencia a la insulina y la alteración en la función de las células beta del páncreas. En el 10% de las mujeres con DMG se diagnostica diabetes tipo 2 luego del embarazo, y tras 10 años de seguimiento el riesgo es de hasta 70%. La DMG y la obesidad son factores de riesgo independientes de resultados maternos y fetales desfavorables, y hay pruebas de que junto con el sobrepeso materno son factores de predisposición de obesidad, trastornos en la regulación de la glucosa y DMG en su descendencia.

Los enfoques con intervenciones sobre el estilo de vida para evitar la diabetes tipo 2 han sido promisorios, con tasas de reducción de riesgo de hasta 58% en algunas series. Asimismo, los estilos de vida saludables previos al embarazo se asociaron con menor riesgo de DMG. Si bien algunas intervenciones de este estilo fueron evaluadas en distintos estudios y han sido eficaces para reducir el aumento de peso durante la gestación, su efecto sobre la DMG no ha sido considerable. El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de la combinación de ejercicio físico moderado y las intervenciones dietarias en mujeres con alto riesgo sobre la incidencia de DMG.

Se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado en cuatro instituciones finlandesas en el que se incluyeron mujeres  $\geq 18$  años con embarazos de menos de 20 semanas de edad gestacional, con antecedentes de DMG o índice de masa corporal (IMC) previo al embarazo  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Se excluyeron las mujeres con diagnóstico de diabetes tipo 1 o 2, aquellas con DMG diagnosticada antes de las 20 semanas de gestación, las que recibieran medicación que afecte el metabolismo de la glucosa (como corticoides o metformina) o fueran drogadictas, los embarazos múltiples y las mujeres con discapacidad física o trastornos psiquiátricos graves. Se convocó a las mujeres con antecedentes de DMG y a las obesas para que se sometieran al tamizaje ecográfico del primer trimestre, las cuales fueron aleatorizadas para recibir o no la intervención. Ésta consistía en consejos sobre el estilo de vida (impartidos por enfermeras o nutricionistas entrenados, con tres y una consulta a estos profesionales, respectivamente), estructurados pero individualizados según la edad gestacional, con una consulta en la semana 13.3, otra en la semana 23.1 y una tercera en la semana 35.1. En las mujeres con IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> se recomendó que se buscara no aumentar de peso en los primeros dos trimestres, mediante la optimización del consumo de vegetales, frutas, fibra, productos bajos en grasas y pescado, con poca ingesta de alimentos ricos en azúcar. Las enfermeras sugirieron que las mujeres realizaran como mínimo 150 minutos de actividad física moderada a intensa por semana, y que siguieran estilos de

vida activos, con planificación de las actividades y disponibilidad de instalaciones públicas con este fin. En el grupo control, las mujeres recibieron panfletos con información general sobre dieta y actividad física, y se realizaron tres controles para tomar muestras de sangre, realizar mediciones antropométricas y de presión arterial y completar cuestionarios sobre la alimentación y el ejercicio físico. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de *t*, la de *chi* al cuadrado, la de Mann-Whitney y la de Shapiro-Wilk, además de regresión logística y análisis de covarianza.

En total se evaluaron inicialmente 540 mujeres con alto riesgo de DMG, de las cuales 247 no cumplían los criterios de inclusión, principalmente por la presencia de resultados patológicos en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (28.7% de los casos). De 269 mujeres incluidas finalmente en el estudio, 144 fueron expuestas a la intervención, sin diferencias significativas con el otro grupo en cuanto a las variables demográficas y clínicas analizadas. El 25% de las participantes informaron enfermedades crónicas (especialmente asma) y en el 22% de las mujeres había antecedentes parentales de diabetes, sin diferencias entre los grupos. En ambos grupos, las mujeres habían concurrido a cuatro consultas prenatales antes de la prueba de tolerancia a la glucosa del segundo trimestre. Se diagnosticó DMG en 20 mujeres del grupo que recibió la intervención (13.9%, intervalo de confianza [IC] del 95%: 8.7% a 20.6%) y en 27 de las del grupo control (21.6%, IC 95%: 14.7% a 29.8%;  $p = 0.097$  no ajustado y  $p = 0.044$  tras ajustar los resultados por IMC previo al embarazo, antecedente de DMG y semanas de edad gestacional al momento del diagnóstico). El riesgo relativo de DMG fue de 0.64 (IC 95%: 0.38 a 1.09) en el grupo de intervención, con reducción de la glucemia en ayunas de 0.18 mmol/l (IC 95%: 0.12 a 0.24 mmol/l) entre el inicio del embarazo y el tercer trimestre, en comparación con 0.07 mmol/l de reducción en el grupo control (IC 95%: 0.02 a 0.13 mmol/l;  $p = 0.026$  no ajustado y  $p = 0.011$  tras el ajuste por las mismas variables y la glucemia basal). No se observó diferencia significativa entre los grupos en cuanto al incremento de la glucemia tras 2 horas de la administración de glucosa entre el inicio del embarazo y el segundo trimestre (0.54 contra 0.55 mmol/l,  $p = 0.42$  tras la corrección de los resultados por distintas variables).

En el grupo expuesto a la intervención el peso materno aumentó 2.5 kg (IC 95%: 2.1 a 3.0), en comparación con 3.1 kg en la otra cohorte (IC 95%: 2.7 a 3.5) entre el inicio de la gestación y el segundo trimestre, con una media de la diferencia de -0.5 kg (IC 95%: -1.1 a 0.05;  $p = 0.039$  tras ajustar los resultados por peso basal, edad, DMG previa y número de semanas de edad gestacional). Entre el inicio y el tercer trimestre estos valores fueron de 7.6 y 7.7 kg, respectivamente, con una media de la diferencia de -0.2 kg ( $p = 0.37$  tras el ajuste de los resultados). La

intervención se asoció con significativamente mejores hábitos nutricionales, evaluados mediante un puntaje de índice dietario, y con 15 minutos mayor duración del ejercicio físico (IC 95%: 1 a 29 minutos), en comparación con la ausencia de cambios en el grupo control ( $p = 0.029$  tras ajustar los resultados por edad, IMC previo, DMG previa, valores basales y semanas de gestación). En el 26% y 23% de las mujeres en el grupo expuesto a la intervención y el grupo control, en ese orden, se cumplieron los objetivos de actividad física de 150 minutos semanales durante el segundo trimestre, sin diferencias significativas entre los grupos. No se hallaron diferencias entre los grupos en cuanto a otros resultados del embarazo o el parto.

En el presente estudio se realizaron intervenciones sobre el estilo de vida de mujeres con alto riesgo de DMG y se observaron beneficios en cuanto a la incidencia general de este trastorno en comparación con un grupo control. La combinación de ejercicio físico moderado y dieta se asoció con un 39% menor incidencia de DMG y la intervención se asoció con mayor nivel de actividad física y mejor calidad de la alimentación, en comparación con el otro grupo, sin diferencias entre éstos en cuanto al aumento de peso durante el embarazo (en ambos fue moderado) u otros resultados relacionados con la gestación o el parto, incluido el peso al nacer de su descendencia. Los autores resaltan que en el grupo control las mujeres recibieron información general sobre la importancia del ejercicio físico y la dieta, por lo que en poblaciones de alto riesgo no seleccionadas los beneficios de la intervención podrían ser incluso mayores de los identificados en el presente estudio.

En estudios previos sobre diabetes tipo 2 se observó que este cuadro podía ser evitado mediante intervenciones sobre el estilo de vida, pero generalmente se evaluaron estrategias difíciles de aplicar en el contexto de la atención primaria, a diferencia de las descritas en el presente estudio (pocas consultas, pero con apoyo individualizado y recomendaciones aplicables en la vida diaria). Los autores concluyen que es posible evitar la DMG en poblaciones de alto riesgo mediante la aplicación de intervenciones sobre el estilo de vida simples y fáciles de implementar, y que se debería iniciar esta estrategia en etapas tempranas del embarazo y en forma individualizada.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/150565](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/150565)

# Contacto directo

Trabajos Distinguidos Diabetes 7 (2016) 25

## con expertos

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

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

Médico o institución consultante .....  
 Correo electrónico (e-mail).....  
 Domicilio profesional .....  
 C.P. .... Localidad ..... País ..... Teléfono .....  
 desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

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

.....  
 Firma

.....  
 Aclaración

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

## con autores distinguidos

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

TD N°	Título	Dirección
A	Objetivos de presión arterial en pacientes...	● Dr. R. López Santi. Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, calle 51 y 18, 5° piso, La Plata, Buenos Aires, Argentina
1	Teneligliptina en Diabetes Tipo 2...	● Dra. L. J. Scott. Springer, Auckland, Nueva Zelanda
2	Infecciones Urinarias y Genitales en Pacientes...	● Dr. P. Njomnang Soh. Groupe de Recherche en Fertilité Humaine, Université Paul-Sabatier, 31059, Toulouse, Francia
3	Revisión de la Hipoglucemia en Adultos Mayores...	● Dr. M. Munshi. Harvard Medical School, 02215, Boston, Massachusetts, EE.UU.
4	La Hiperinsulinemia en Ayunas y la Glucemia...	● Dr. S. A. Esteghamati. Endocrinology and Metabolism Research Center (EMRC), Vali-Asr Hospital, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Teherán, Irán
5	Perspectiva sobre la Muerte Celular Asociada...	● Dr. G. P. Fadini. Department of Medicine, University of Padova, 35128, Padua, Italia
6	El Impacto del Estado Nutricional...	● Dr. Y. Y. Huang. Chang Gung University, Taipei, Taiwán (República Nacionalista China)
7	Cetoacidosis y Riesgo de Retinopatía Diabética...	● Dra. S. Salardi. Department of Pediatrics, University of Bologna, 40138, Bolonia, Italia
8	Diabetes Tipo 2 en Adultos Mayores: Hipertensión...	● Dr. D. M. Tessier. Geriatric Division, Centre Intégré Universitaire de Soins et Services en Santé de L'Estrie, Sherbrooke, Québec, Canadá
9	Evaluación de Pruebas no Invasivas ...	● Dra. P. E. Tehan. School of Health Sciences, Faculty of Health, University of Newcastle, Newcastle, Australia
10	Prevención de la Diabetes Gestacional	● Dr. S. B. Koivusalo. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Helsinki, Helsinki, Finlandia

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



# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Diabetes 7 (2016) 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	¿Por qué motivo la diabetes tipo 2 genera tantos gastos para el sistema de salud?	A) No suele ser una enfermedad cubierta por el sistema privado de salud. B) Se asocia con múltiples complicaciones crónicas. C) Los fármacos para el tratamiento de la hiperglucemia son excesivamente caros. D) Suele aparecer en jóvenes, en el máximo del rendimiento laboral.
2	¿Cuál de las siguientes complicaciones se asocia con las infecciones urinarias en los varones con diabetes?	A) Abscesos perinéfricos y testiculares. B) Pielonefritis enfisematosa. C) Gangrena perineal. D) Todas las respuestas son correctas.
3	¿Qué elementos componen la tríada de Whipple, para diagnosticar la hipoglucemia?	A) Un valor menor de glucemia con la presencia de síntomas y la resolución tras la ingesta de proteínas. B) Un valor menor de glucemia con la presencia de síntomas y la resolución tras la ingesta de hidratos de carbono. C) Un valor mayor de glucemia que se resuelve tras el uso de insulina, con menor riesgo en los niños. D) La hipoglucemia en la sangre que se resuelve espontáneamente y puede tratarse con insulina.
4	La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina se asocian con mayor incidencia de enfermedad coronaria, ¿qué mecanismos fisiopatológicos se involucran en esta asociación?	A) La hiperinsulinemia aguda se asocia con ruptura de la placa aterosclerótica. B) La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina se asocian con inflamación, hipertrofia e hiperplasia celular, y aumento de secreción de vasoconstrictores. C) La hiperinsulinemia crónica se asocia con hiperactivación plaquetaria. D) La resistencia a la insulina se asocia con hiperactivación de la vía indirecta de la cascada de la coagulación.
5	¿En qué enfermedad desempeña un papel importante el mecanismo de NETosis?	A) Glomerulonefritis. B) Fibrosis quística. C) Periodontitis. D) Todas las respuestas son correctas.
6	Señale cuál de los siguientes factores puede afectar en forma negativa la curación de úlceras de pie diabético:	A) Hipoxia. B) Inflamación crónica. C) Alteraciones metabólicas. D) Todas son correctas.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Se asocia con múltiples complicaciones crónicas.	El motivo por el cual la diabetes genera tantos gastos para el sistema de salud es que se deben tratar las múltiples complicaciones crónicas asociadas con la enfermedad, como la nefropatía, la retinopatía, la neuropatía y la aterosclerosis acelerada.	B
2	Todas las respuestas son correctas.	En los pacientes con diabetes, muchas veces la infección urinaria es más grave, incluso con abscesos perinéfricos y testiculares, pielonefritis enfisematosa y gangrena perineal.	D
3	Un valor menor de glucemia con la presencia de síntomas y la resolución tras la ingesta de hidratos de carbono.	La tríada de Whipple define la hipoglucemia por la presencia de un valor menor de glucemia asociada con síntomas o signos de este fenómeno, y la resolución del evento tras el consumo de hidratos de carbono.	B
4	La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina se asocian con inflamación, hipertrofia e hiperplasia celular, y aumento de secreción de vasoconstrictores.	Los receptores de insulina se expresan en células del endotelio y de la capa muscular vascular, y activan diversas vías metabólicas relacionadas con el proceso inflamatorio, la hipertrofia y la hiperplasia celular. Este proceso activa otras vías que regulan la secreción de agentes vasoconstrictores y permanecen estimuladas en pacientes diabéticos con resistencia a la insulina, con la consecuente secreción exacerbada de insulina en forma crónica. El desequilibrio de estos mecanismos estaría involucrado en la relación entre la diabetes y el riesgo cardiovascular.	B
5	Todas las respuestas son correctas.	Se estima que la NETosis desempeña un papel importante en la glomerulonefritis, la fibrosis quística, la preclampsia, la trombosis, la periodontitis y la autoinmunidad.	D
6	Todas son correctas.	Las causas de fracaso para preservar el miembro inferior en pacientes diabéticos con úlceras del pie es la demora en la curación de heridas debido a hipoxia, inflamación crónica, alteraciones metabólicas e inmunológicas.	D