

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 50 • Volumen 50 • N° 1 • Abril de 2016

ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)



- **EDITORIAL**

La meta: seguir creciendo

- **MAESTROS DE LA DIABETOLOGÍA**

Perfil del Dr. Juan José Gagliardino

- **TRABAJO ORIGINAL**

Efectos de un herbicida a base de glifosato sobre la generación de alteraciones metabólicas sistémicas y cambios histológicos hepáticos en un modelo animal de insulinoresistencia

- **RECOMENDACIONES**

Hipertensión arterial y diabetes en situaciones especiales y complicaciones crónicas: Guías de Recomendaciones para la Práctica Clínica 2015. Comité de Hipertensión Arterial y otros Factores de Riesgo Cardiovascular. Sociedad Argentina de Diabetes

Actualización del tratamiento de la polineuropatía diabética periférica dolorosa 2015.
Comité de Neuropatía Diabética.
Sociedad Argentina de Diabetes



Unidos por la diabetes



Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 50 • Volumen 50 • N° 1 • Abril de 2016 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

COMITÉ EDITORIAL

Directores:

Dr. Pablo Arias. Médico Especialista en Endocrinología; Doctor en Medicina (Universidad de Ulm, R.F. de Alemania); Profesor Titular Ordinario de Fisiología Humana, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, Argentina.

Dr. Julio César Bragagnolo. Médico Especialista en Medicina Interna y Nutrición; Jefe de la Unidad de Nutrición y Diabetes del Hospital J.M. Ramos Mejía; Docente Adscripto y Asociado de la Universidad de Buenos Aires (UBA), Profesor de Clínica de la Diabetes y Farmacología, Maestría de Diabetes, Universidad del Salvador (USAL), Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina.

Dr. Gustavo Frechtel. Médico Especialista en Nutrición, Doctorado en la UBA; Profesor Asociado de la Cátedra de Nutrición, Departamento de Medicina (UBA); Jefe de División Genética del Hospital de Clínicas (UBA); Jefe del Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital Sirio Libanés, CABA, Argentina.

Secretario:

Dr. Alejandro De Dios. Médico; Especialista Universitario en Medicina Interna (UBA); Médico de Planta del Servicio de Clínica Médica del Hospital Carlos G. Durand (CABA); Médico de la División Genética del Hospital de Clínicas José de San Martín (CABA), Argentina.

Integrantes:

Dr. Gabriela Krochik. Especialista en Pediatría; Especialista en Nutrición Pediátrica; Asistente Adjunta del Servicio de Nutrición del Hospital de Pediatría J. P. Garrahan; Docente Adscripta Facultad de Medicina (UBA), CABA, Argentina.

Dr. Claudio González. Profesor Titular de Farmacología de las Universidades Austral y Favaloro, y del Instituto Universitario CEMIC; Profesor de Metodología de la Investigación y Bioestadística de la Universidad Católica; Coordinador de la Carrera de Médicos Especialistas en Farmacología de la UBA, CABA, Argentina.

Dr. Fabio Zambon. Jefe del Servicio Nutrición y Diabetes, Sanatorio de la Trinidad Mitre; Titular de la Unidad de Evaluación Tecnologías Sanitarias, OSECAC; Coordinador Académico, Universidad ISALUD; Subdirector Centro Médico Medeos, CABA, Argentina.

Dr. Velia Lobbe. Médica Especialista en Nutrición; Jefa de la Unidad de Nutrición del Hospital de Gastroenterología Dr. C. Bonorino Udaondo; Profesora Titular de Fisiopatología I-II (Instituto Universitario de Ciencias de la Salud Fundación H. A. Barceló), CABA, Argentina.

Dr. Laura Pomares. Médica Clínica; Especialista en Nutrición (UBA), Especializada en Diabetología (Sociedad Argentina de Diabetes, SAD); Médica de Planta del Servicio de Endocrinología y Diabetes del Hospital Juan Pablo II, Corrientes Capital, Coordinadora el Comité de Graduados en Diabetes de la SAD, Argentina.

Dr. Estrella Menéndez. Médica Especialista en Nutrición; Médica de planta del Servicio de Diabetes y Nutrición CEMIC, CABA, Argentina.

Dr. Luis Grosembacher. Jefe de la Sección Diabetes del Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina.

Dr. Marianela Ackermann. Médica Especialista en Medicina Interna; Especialista en Nutrición; Magister en Diabetes; Docente e Investigadora de la Cátedra III de Medicina Interna de la Universidad Nacional del Nordeste (UNNE); Directora Asociada del Curso de Postgrado Obesidad Universidad Favaloro-Nutrinfo; Directora Asociada del Curso de Postgrado Nutrición Bariátrica (Sociedad Argentina de Nutrición, SAN), CABA, Argentina.

Dr. Graciela Fuente. Médica Especialista en Nutrición, Especializada en Diabetes; Jefa de la Unidad de Nutrición del Hospital Carlos Durand; encargada de enseñanza de la materia Nutrición, Unidad Docente Hospitalaria Durand, UBA; Asesora del Comité de Neuropatía Diabética, SAD, CABA, Argentina.

Dr. Pablo René Costanzo. Investigador; Asistente en la Carrera de Investigador del Hospital Italiano; Especialista en Andrología acreditado por la Sociedad Argentina de Andrología; Jefe de Trabajos Prácticos del Departamento Académico de Medicina del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina.

Propietaria:

Sociedad Argentina de Diabetes Asociación Civil

Domicilio Legal de la Revista:

Paraguay 1307, piso 8° ofic. 74 (C1057AAU), CABA, Argentina

Registro en la Dirección Nacional de Derecho de Autor: Exp. N° 5266320. Registro de la marca "Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes - Asociación Civil" N° de concesión 2.605.405 y N° de disposición 1.404/13, Instituto Nacional de la Propiedad Industrial.

La Revista de la SAD está indizada en la Base de Datos LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) y en el Catálogo de Latindex, Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal. Periodicidad: cuatrimestral.

ISSN 0325-5247 (impresa)

ISSN 2346-9420 (en línea)

Edita:

Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.

Socio Gerente: Facundo Lugones. Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti. Diseño gráfico: Marisa Kantor.

Av. Acoyte 25, 4° piso, ofic. E (C1405BFA), CABA, Argentina. Tel.: (011) 4903-1090/2210. E-mail: administracion@editorialogica.com.ar

Año 50 • Volumen 50 • N° 1 • Abril de 2016 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

Imprenta: Gráfica Offset. Domicilio: Santa Elena 328, CABA, Argentina

La presente Edición está impresa en papel libre de cloro



**SOCIEDAD
ARGENTINA
DE DIABETES**
(ASOCIACIÓN CIVIL)

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente:

Dra. María Cristina Faingold

Vicepresidente:

Dra. Graciela Fuente

Secretario:

Dr. Cristian Suárez Cordo

Tesorera:

Dra. Carla Musso

Prosecretaria:

Dra. Miriam Tonietti

Vocales Titulares:

Dr. Nelson Rodríguez Papini

Dra. Susana Salzberg

Dr. Carlos Buso

Dr. Adrian Proietti

Vocales Suplentes:

Dra. Mariana Prieto

Dr. Gabriel Minuchin

Dr. Osvaldo Fretes

Revisores de Cuentas Titulares:

Dr. Isaac Sinay

Dr. Jorge Alvariñas

Revisor de Cuentas Suplente:

Dr. Guillermo Burlando

Sociedad Argentina de Diabetes

Paraguay 1307, piso 8° ofic. 74, (C1057AAU), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Tel./fax: (5411) 4816-2838/4815-1379. E-mail: sad@fibertel.com.ar. Sitio web: www.diabetes.org.ar

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 50 • Volumen 50 • N° 1 • Abril de 2016 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

TABLA DE CONTENIDOS

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL

- **La meta: seguir creciendo**
Julio César Bragagnolo 01

MAESTROS DE LA DIABETOLOGÍA

- **Perfil del Dr. Juan José Gagliardino**
Juan José Gagliardino 02

TRABAJO ORIGINAL

- **Efectos de un herbicida a base de glifosato sobre la generación de alteraciones metabólicas sistémicas y cambios histológicos hepáticos en un modelo animal de insulinorresistencia**
Verónica Reus, Iván Huespe, María del Carmen Contini, Mariana Cabagna, Carlos Recce, Soledad Jauregui, Denise Andres, Esteban Martín Repetto, Cora Cymeryng, Pablo Arias 07

RECOMENDACIONES

- **Hipertensión arterial y diabetes en situaciones especiales y complicaciones crónicas: Guías de Recomendaciones para la Práctica Clínica 2015. Comité de Hipertensión Arterial y otros Factores de Riesgo Cardiovascular. Sociedad Argentina de Diabetes**
Silvana Milrad, María Ángela Luongo, Eva López González, Alicia Beatriz García, Solange Houssay, María Lidia Ruiz Morosini, María Cristina Varela, Alejandro Chertkoff, Mabel Ferraro, Blanca Ozuna, Liliana Glatstein, Natalia Basualdo, Fabiana Calabria, Guillermo Dieuzeide, Julieta Méndez, Alicia Elbert, Alfredo Wassermann, Alberto Villamil, Ricardo Antonucci, Mario Saravia, Ramiro Sánchez, Guillermo Burlando 17
- **Actualización del tratamiento de la polineuropatía diabética periférica dolorosa 2015. Comité de Neuropatía Diabética. Sociedad Argentina de Diabetes**
Carolina Domínguez, Claudia Flores, Graciela Fuente, Concepción García, Marcela Giménez Rey, Solange Houssay, Fernanda Huber, Carlos Santillán, Raquel Urdaneta 35

EDITORIAL

- **The goal: to continue growing**
Julio César Bragagnolo 01

MASTERS OF DIABETOLOGY

- **Profile of Dr. Juan José Gagliardino**
Juan José Gagliardino 02

ORIGINAL ARTICLE

- **Effects of a glyphosate-based herbicide on systemic metabolic alterations and histologic hepatic changes present in an animal model of insulin resistance**
Verónica Reus, Iván Huespe, María del Carmen Contini, Mariana Cabagna, Carlos Recce, Soledad Jauregui, Denise Andres, Esteban Martín Repetto, Cora Cymeryng, Pablo Arias 07

RECOMMENDATIONS

- **Hypertension and diabetes in special situations and chronic complications: Guidelines for Clinical Practice 2015. Committe on Hypertension and other Cardiovascular Risk Factors. Argentine Society of Diabetes**
Silvana Milrad, María Ángela Luongo, Eva López González, Alicia Beatriz García, Solange Houssay, María Lidia Ruiz Morosini, María Cristina Varela, Alejandro Chertkoff, Mabel Ferraro, Blanca Ozuna, Liliana Glatstein, Natalia Basualdo, Fabiana Calabria, Guillermo Dieuzeide, Julieta Méndez, Alicia Elbert, Alfredo Wassermann, Alberto Villamil, Ricardo Antonucci, Mario Saravia, Ramiro Sánchez, Guillermo Burlando 17
- **Treatment update of painful peripheral diabetic neuropathy. Diabetic Neuropathy Committe 2015. Argentine Society of Diabetes**
Carolina Domínguez, Claudia Flores, Graciela Fuente, Concepción García, Marcela Giménez Rey, Solange Houssay, Fernanda Huber, Carlos Santillán, Raquel Urdaneta 35

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

La Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes publica artículos originales de investigación clínica o experimental, presentaciones de casos, comunicaciones breves, actualizaciones, guías y consensos, entre otros, sobre temas relacionados con la salud de los pacientes con diabetes, con el fin de brindar información científicamente comprobable sobre esta patología y ramas afines, para la población médica. Todos los trabajos enviados a los Editores serán evaluados primero por el Comité Editor y luego por dos o más árbitros independientes o externos a la entidad editora de la Revista, a fin de ser aceptada o rechazada su publicación, de acuerdo al "Procedimiento de selección de trabajos" que figura más abajo. Las opiniones expresadas en los textos publicados corresponderán a sus autores y no necesariamente serán compartidas por los Editores. Las comunicaciones referidas a pedidos de publicación, suscripciones, correspondencia al Editor, recepción de libros, etc., deberán enviarse a los Editores de la Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes, Paraguay 1307 8° Ofic. 74 (C1057AAU), Buenos Aires, Argentina (tel./fax: 5411-4816-2838/ 4815-1379). E-mail: sad@fibertel.com.ar.

PRESENTACIÓN DE ORIGINALES. Los trabajos enviados a la revista serán aceptados para su publicación luego de su correspondiente evaluación por dos o más revisores independientes o externos. Los mismos deberán ser inéditos y en caso de que hayan sido presentados en Congresos u otras reuniones científicas o enviados para su consideración a otra revista, corresponderá mencionarlo. Los trabajos deberán presentarse escritos en tipografía Arial 12, a doble espacio, en hoja A4 con márgenes de por lo menos 25 mm. El trabajo, cuyas páginas estarán enumeradas en forma consecutiva comenzando por la portada, deberá ser acompañado de una carta de solicitud de publicación dirigida al Comité Editor. Cuando se reproduzca material previamente publicado o se presenten fotografías que puedan identificar a personas, se acompañarán de la debida autorización. El archivo se enviará por e-mail a: sad@fibertel.com.ar.

ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

1. Portada. En la portada deberá constar: **a)** el título del artículo, que deberá ser conciso e informativo; en español e inglés. **b)** nombre y apellido de cada autor, con su(s) rango(s) académico(s) y cargo(s) institucional(es). **c)** nombre del (los) Departamento(s) e Institución(es) donde el trabajo fue realizado. **d)** nombre, dirección, teléfono y fax del autor responsable. **e)** fecha de envío.

2. Resumen y palabras-clave. En la segunda página deberán figurar los resúmenes (*abstract*), en español y en inglés. En el resumen se mencionarán:

- Los objetivos del estudio o la investigación.
- Los procedimientos básicos: selección de sujetos experimentales o animales de laboratorio, métodos observacionales o analíticos.
- Los principales descubrimientos (si es posible, habrá que proporcionar datos específicos y su correspondiente significación estadística).
- Las primeras conclusiones.

Se deberán destacar los aspectos más novedosos e importantes del estudio o las observaciones. Los resúmenes no excederán las 250 palabras. A continuación del resumen habrá que proporcionar (e identificar como tales) entre 3 y 5 palabras-clave (*key words*), en español e inglés que ayudarán en la clasificación del artículo en un índice de referencia sistemático. Deberán utilizarse términos aceptados en la lista de los "Medical Subject Headings" (MeSH) de Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). Se sugiere validar a las palabras clave por el índice de descriptores de Ciencias de la Salud coordinado por BIREME (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>).

3. Texto propiamente dicho. El texto deberá dividirse en: introducción, métodos, resultados, discusión y conclusiones. Si se trata de artículos extensos, se podrán colocar subtítulos dentro de alguna de estas partes con el fin de organizar más claramente su contenido.

Introducción. Deberá figurar el objetivo del artículo y una síntesis de los resultados y conclusiones previas sobre el tema.

Métodos. Se describirán los criterios según los cuales se ha efectuado la selección de los sujetos de observación o experimentales. Se identificarán los métodos, las técnicas y los procedimientos previos utilizados con suficiente detalle como para que otros puedan reproducir los resultados. Se especificarán las referencias a los métodos ya establecidos y se darán referencias y descripciones breves cuando se trate de métodos que, a pesar de haber sido publicados, no resulten suficientemente conocidos. Habrá que describir los métodos nuevos o aquellos que hayan sufrido modificaciones importantes, aclarando por qué se los emplea y evaluando sus alcances. Deberán identificarse en forma precisa todas las drogas y sustancias químicas usadas, incluyendo: nombre genérico, dosis y vía de administración. Deberá incluirse la metodología estadística.

Resultados. Deberán presentarse siguiendo una secuencia lógica, tanto en el texto como en tablas e ilustraciones. Las tablas y los gráficos deberán estar titulados y con los contenidos detallados. El texto no deberá repetir datos que aparezcan en tablas e ilustraciones.

Discusión. Se destacarán los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que se siguen de ellos. No se repetirán en detalle datos que hayan aparecido en la introducción, métodos o resultados. Se incluirán en la discusión los alcances y limitaciones de los descubrimientos realizados, indicando su interés para investigaciones futuras. Se establecerán nuevas hipótesis sólo cuando estén garantizadas. Será posible incluir aquellas recomendaciones que se consideren apropiadas. Todas las mediciones hematológicas y de química clínica deberán comunicarse según lo establece el Sistema Internacional de Unidades. Deberán usarse solamente las abreviaturas estándares. El término completo deberá proceder al primer empleo de cada abreviatura, a menos que se trate de unidades estándar de medida.

4. Referencias. Deberán estar numeradas en forma consecutiva siguiendo el orden en que aparecen en el texto, las tablas y las leyendas. Las referencias se identificarán con números arábigos.

Se empleará la modalidad de los ejemplos que se ofrecen a continuación, basada en los diseños que se usan en el Index Medicus. Los nombres de publicaciones periódicas deberán abreviarse de acuerdo con lo que establece el Index Medicus. El autor deberá confrontar todas las referencias con los documentos originales.

Ejemplos: **1)** Artículo de revista típico (se indicarán los autores, si hubiera más de tres, sólo se mencionarán los tres primeros y se agregará et al.): Goate AM, Haynes AR, Oweri MJ, et al. Predisposing locus for Alzheimer's disease in chromosome 21. *Lancet* 1988; 1:352-5. **2)** Libro: Colson JH, Armour WJ. Sports injuries and their treatment, 2nd Rev. Ed. London: S. Paul, 1986. **3)** Capítulo de libro: Rader DJ, Hobbs HH. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al (Editores). *Harrison Principios de Medicina Interna*. Vol 2. 18va Ed. México: McGraw-Hill; 2012. p. 3145-3161. **4)** Trabajo presentado en un congreso o reunión académica: Rivarola JE, Llambras M. La cirugía infantil en la Argentina. *Actas del 1 Congreso Argentino de Cirugía Infantil*, Buenos Aires, 22 nov 1960.

Para resolver casos particulares se consultarán los "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>).

5. Tablas. Las tablas se presentarán en hojas separadas y escritas a doble espacio, numeradas en forma consecutiva en el orden que determina la primera referencia dentro del texto; cada una deberá ir acompañada de un pequeño título. Cada columna tendrá un encabezamiento corto. El material explicativo irá en notas al pie. En las notas al pie, además, habrá que explicar las abreviaturas no convencionales que aparezcan en cada tabla.

6. Ilustraciones. Las figuras serán dibujos profesionales o fotografías. Las fotografías deberán ser nítidas y preferentemente en diapositiva original (en alta resolución, pegadas en el Word y enviadas por separado en formato JPG). Las letras, los números y los símbolos deberán ser claros y de tamaño suficiente como para que al reducirlos para su publicación, resulten legibles. Los títulos y las explicaciones detalladas irán en las leyendas de las ilustraciones y no sobre las ilustraciones mismas. Cada figura deberá llevar pegada en su reverso una etiqueta donde se indique su número, el nombre del autor y una flecha que señale la parte superior. Las fotomicrografías deberán tener marcadores de escala incluidos. Los símbolos, flechas o letras usados en las fotomicrografías tendrán que contrastar con el fondo. Las ilustraciones irán numeradas en orden consecutivo de acuerdo con el orden en que se las cita por primera vez en el texto. Si se trata de una fotografía que ya ha sido publicada, se agradecerá a la fuente original y se adjuntará un permiso escrito del poseedor del *copyright* autorizando la reproducción del material. Las leyendas para las ilustraciones deberán estar escritas a doble espacio, en página separada, con los números arábigos correspondientes a las ilustraciones. Cuando se usen símbolos, flechas, números o letras para señalar partes de las ilustraciones, habrá que identificarlos y explicarlos con claridad en la leyenda, así como aclarar la escala y el método de tinte en las fotomicrografías.

Envío de trabajos. El envío deberá realizarse en forma electrónica con la carta de solicitud al Comité Editor. Todo esto irá acompañado de una carta firmada por todos los coautores, en la que se incluirá: **a)** información acerca de si el trabajo ha sido previamente presentado en Congresos, Reuniones de Investigación, etc., o enviado para su consideración a otra revista. **b)** aclaración de que el trabajo ha sido leído y aprobado por todos los autores. **c)** nombre, dirección y número telefónico del autor responsable de comunicarse con los otros para la revisión de las pruebas.

Aspectos éticos-regulatorios. Tal como se establece en la Declaración de Helsinki (punto 23, <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>), todos los estudios de investigación médica en seres humanos, sin importar su carácter experimental u observacional, incluyendo la investigación del material humano y de información identificable, deberán presentarse para su consideración, comentario, consejo y aprobación al Comité de Ética pertinente antes de iniciar el estudio. En la presentación de casos clínicos se deberá solicitar el consentimiento informado para la publicación de información personal. Si se trata de un estudio relacionado con el uso de fármacos, dispositivos, insumos o cualquier otro elemento con valor económico o el estudio recibió algún tipo de subvención parcial o total de un tercero (Universidad, Fundación, industria farmacéutica u otro) deberá incluirse la carta correspondiente de conflicto de interés. Estos requisitos son indispensables para comenzar el proceso de revisión de un artículo enviado a la Revista de la SAD. Los estudios realizados con animales de experimentación deberán contar con la aprobación del Comité de Bioética institucional correspondiente.

Procedimiento de selección. Todos los artículos presentados serán sometidos a una revisión preliminar en la que se determinará si el artículo se enmarca en los objetivos, la política editorial y las normas de la revista. Si el artículo es aceptado en la instancia de preevaluación, los autores serán notificados y se enviarán los originales a dos o más revisores externos y/o revisores *ad hoc* para su evaluación externa. Este envío se realizará con el resguardo de confidencialidad correspondiente, para lo cual tanto los evaluadores como los autores desconocerán sus respectivas identidades. Sobre la base de las opiniones emitidas por los revisores externos, los artículos podrán ser aceptados para su publicación, rechazados, o bien su publicación puede quedar supeditada al cumplimiento por parte de los autores de las modificaciones solicitadas por los evaluadores. Cuando se soliciten modificaciones, los autores deberán reelaborar sus trabajos y presentarlos en el plazo indicado para ser evaluados nuevamente.

Corrección de pruebas. En caso de que el trabajo sea aprobado, se remitirá nuevamente al autor para que ajuste el texto a las eventuales observaciones sugeridas. El autor devolverá el trabajo de acuerdo con las especificaciones de este reglamento, antes de los 10 días de su recepción. La Redacción se reserva el derecho de la corrección sintáctica y ortográfica de los trabajos.

LA META: SEGUIR CRECIENDO

Comienza el ciclo 2016 de la Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) y nos encuentra avanzando un peldaño sobre las metas comentadas en el primer artículo editorial de 2015.

La buena noticia inicial es que en este último año hemos progresado en la indexación, dado que la Revista de la SAD en papel ha sido aceptada e incluida en el catálogo de la base de datos Latindex (Ver: <http://www.latindex.org/latindex/ficha?folio=11448>).

La evaluación realizada por los responsables del Centro Argentino de Información Científica y Tecnológica (CAICYT) dependiente del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) nos calificó con un cumplimiento casi perfecto, de 32 sobre 33 puntos, por la importancia de sumar artículos originales de investigación en forma regular. Si bien la figuración de la Revista es sólo en catálogo, constituye un segundo paso importante luego de haber sido incorporada durante 2014 en la Base de Datos Lilacs (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) coordinada por BIREME (OPS/OMS) lo que facilita la presentación de la Revista en otras bases de datos científicas.

Con respecto a la continuidad del proceso de indexación, estamos en camino de avanzar con SciELO (Scientific Electronic Library Online) y Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas y, a más largo plazo, el objetivo es lograr la inclusión de la Revista en MEDLINE, que como sabemos constituye la principal base de datos de citas bibliográficas biomédicas dependiente de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM). Esta noticia no sólo jerarquiza a la SAD y a su Revista sino que también le brinda a los investigadores básicos y clínicos del área de la diabetes la posibilidad de difundir sus publicaciones con un mayor impacto a un universo creciente de lectores.

En 2015 se publicaron tres ediciones científicas de 3.000 ejemplares cada una, y dos especiales correspondientes a las Jornadas SAD-FASEN (1.500 ejemplares) y a las Jornadas de Graduados (2.000). Recordamos que se encuentran disponibles en la página web de la SAD, con acceso exclu-

sivo a los socios, todas las publicaciones en formato completo desde el año 2011.

Durante 2016 iniciaremos dos nuevos segmentos en la revista que, por su temática y contenido, ayudarán a difundir entre los socios y la comunidad médica información relevante de la investigación local en diabetes. Por una parte, se publicará la línea de trabajo de distintos grupos de investigación y sus proyectos a fin de que los conozcamos y que potenciales colegas interesados puedan profundizar o ampliar sus preferencias y, por otra parte, los perfiles de quienes han actuado y actúan como verdaderos maestros de la Diabetología y sirven con su acción y presencia como estímulo de varias generaciones de médicos en el país y la región. En este número invitamos al Prof. Dr. Juan José Gagliardino a que inicie la sección y nos relate su actividad desde sus comienzos. No dudamos que les resultará tan inspirador como a nosotros.

Desde la Dirección de la Revista queremos compartir un gran motivo de orgullo y honrar a quien fue Director de esta publicación así como también Director de la Escuela de Graduados y Presidente de nuestra Sociedad. El Académico Prof. Dr. Manuel Luis Martí ha sido designado como nuevo Presidente de la Academia Nacional de Medicina y es la primera vez que ese honor es concedido a un profesional de nuestra área.

Por último, deseamos transmitir un hondo pesar por la prematura desaparición de la Prof. Dra. Mercedes Traversa, quien tuvo una trayectoria destacada en nuestra sociedad y pudo reunir como pocos los atributos de excelencia académica y ejemplo de vida. Compartimos el privilegio de haberla conocido y el dolor de su pérdida.

Dr. Julio César Bragagnolo

Médico Especialista en Medicina Interna y Nutrición
Jefe de la Unidad de Nutrición y Diabetes
del Hospital J.M. Ramos Mejía
Docente Asociado de la Universidad
de Buenos Aires (UBA)

MAESTROS DE LA DIABETOLOGÍA

PERFIL DEL DR. JUAN JOSÉ GAGLIARDINO

PROFILE OF DR. JUAN JOSÉ GAGLIARDINO

Juan José Gagliardino

Agradezco a las autoridades de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) por la cordial invitación a resumir los hitos más importantes de mi carrera académica y científica.

Relatar el currículum es un nuevo desafío y será una experiencia nueva cuyos resultados son una incógnita (¡suele ocurrir en investigación!).

La relación con la medicina comienza en 1956, con mi ingreso en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata, y lo ocurrido puede dividirse en diferentes tipos de eventos: académicos, de investigación, de gestión y otros.

- *Actividades académicas.* Al ingresar a la Facultad mi objetivo era ser neurocirujano, pero cambió rápidamente atraído por la Fisiología y luego de aprobarla inicié mi carrera docente como ayudante alumno de la Cátedra de Fisiología cuyo Profesor Titular era el Dr. Ricardo R. Rodríguez. Junto al ejercicio docente, los ayudantes participábamos en proyectos de investigación en curso en el Instituto de Fisiología de la Facultad. Fue el comienzo de un proceso ininterrumpido en investigación básica en el área de diabetes y metabolismo que aún sigue vigente.

La Medicina Interna atrajo luego mi atención, materia en la que luego de aprobarla me desempeñé como docente (1960-1970). Dos profesionales marcaron esa etapa de mi carrera en esta disciplina: el Dr. Carlos Federico Bellone, quien con paciencia y tolerancia me transmitió el afecto por la Clínica y el concepto de que para su ejercicio efectivo era tan importante la lectura permanente como el tiempo de contacto directo con los pacientes, y el Dr. Néstor Bianchi, quien me mostró lo apasionante de la Endocrinología Clínica primero, y de la Diabetes después.

En 1962 me gradué como Doctor en Medicina, siendo el tema de mi tesis doctoral el "Efecto del glucagón sobre la masa insular de ratas con pancreatectomía subtotal o prediabetes". Continué luego practicando simultáneamente la medicina

asistencial pública y privada en el Hospital Gral. San Martín de La Plata e IPEN (antecesor del IPENSA actual), y la docencia e investigación en las cátedras de Fisiología y Medicina Interna hasta 1965.

En Fisiología mi progreso docente llegó al grado de Profesor Titular y Director del Departamento de Ciencias Fisiológicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP) hasta mi jubilación. Actualmente me desempeño como Profesor Consulto de dicha Facultad.

A nivel de postgrado fui docente de la Cátedra de Endocrinología y Nutrición (Director Dr. Norberto Cédola) y continúo dictando clases en la Escuela de Graduados de la SAD.

Dirijo, además, el Programa de Capacitación para la Prevención y el Tratamiento de la Diabetes y Otros Factores de Riesgo Cardiovascular (DIFAR), dictado a través del departamento de Graduados de las Facultades de Ciencias Médicas de la UNLP y de la Universidad de Indiana (Estados Unidos).

- *Educación de personas con DM y otros FRCV.* Durante mi estadía en el Hagedorn Institute de Dinamarca (1982) conocí el programa de "Educación de personas con diabetes" que desarrollaba el Hospital Steno, tema ignorado por mí hasta ese momento. Al regresar a Argentina traté de implementar un programa educativo similar, comenzando con la producción de material educativo y el desarrollo de cursos estructurados de modalidad grupal. Posteriormente -y coincidiendo con mi encuentro con dos enormes pioneros en educación diabetológica: Michael Berger (Alemania) y Jean-Philippe Assal (Suiza) y un grupo de jóvenes entusiastas, entre ellos los Dres. Peter Kronsbein (del grupo de Berger), Daniel Asad, Irene Domenech y la Sra. Liliana Rizzuti (educadora con diabetes)- pusimos en marcha (marzo de 1993) el Centro de Educación Terapéutica Bernardo A. Houssay (CBAH), destinado a educar personas con diabetes y capacitar educadores para desarrollar esa actividad a nivel local, nacional y la-

inoamericano. El CBAH desarrolló exitosamente dichas actividades capacitando educadores nacionales y extranjeros, tratando siempre de evaluar objetiva y sistemáticamente el impacto educativo sobre la calidad de atención, el bienestar de los educandos y el costo-efectividad de la educación. Los resultados de dicha evaluación se difundieron a través de comunicaciones en congresos nacionales y extranjeros y en publicaciones en revistas científicas de la especialidad.

En el año 2004, y a través del Departamento de Graduados de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNLP y con la colaboración de la Lic. María del Carmen Malbrán, puse en marcha la Maestría en Educación de Personas con Diabetes y Otros Factores de Riesgo Cardiovascular.

• *Actividades científicas. Área básica.* En 1965, y con el apoyo de los profesores Ricardo R Rodríguez y Julio M Martín (ex integrante de la cátedra de Fisiología de La Plata residente en Canadá), obtuve una beca del Medical Research Council de Canadá para trabajar en el Instituto de Investigaciones del Hospital for Sick Children (Toronto), sobre el rol de la hormona de crecimiento en el retardo del crecimiento intrauterino. Fueron mis directores John Bailey (clínico) y Julio M Martín (básico). El tema y sus directores permitían conjugar la investigación básica con la clínica en un área poco explorada en los albores del radio inmunoanálisis de hormonas. Complementariamente, y a raíz de la puesta a punto del aislamiento de islotes pancreáticos (María Kostianovsky, argentina y Paul Lacy, americano), inicié mi trabajo sobre el "Efecto de la hormona de crecimiento sobre la función y masa insular en ratas". De esa época destaco la producción de la primera evidencia del rol del AMPc en la regulación de la secreción de somatotrofina en primates (única referencia citada en su revisión sobre AMPc por Earl Sutherland, Premio Nobel 1971 en Fisiología o Medicina, por sus trabajos sobre mediadores intracelulares y segundo mensajero); complementariamente varios trabajos de regulación metabólica de la secreción de insulina y su variación circadiana.

De regreso al país en 1967 y ante la imposibilidad técnico-económica de continuar los estudios de somatotrofina (limitada a humanos o primates), continué con la línea de secreción de insulina y su regulación circadiana, tema incipiente en esa época. En ese año integramos un pequeño grupo de trabajo en el Instituto de Fisiología de la Facul-

tad de Ciencias Médicas de la UNLP con los Dres. Rodolfo E Hernández y Oscar R Rebolledo; el trabajo se asoció a una amistad sólida y duradera. Juntos reclutamos jóvenes graduados en calidad de becarios y tesisistas, que aportaron energía al desarrollo de proyectos y nos permitieron simultáneamente formar recursos humanos. Los temas abordados incluían regulación circadiana de la secreción de insulina y sus efectos metabólicos y de la sensibilidad insular a β -citóxicos (estreptozotocina), el rol modulador de las monoaminas y catecolaminas insulares sobre la secreción de insulina a nivel básico y clínico. La primera tesisista que logró su doctorado en esa época fue la Dra. María Teresa Pesacq, que siguió trabajando muchos años en el grupo fundador.

En 1972, y con una beca de la Fundación Alexander von Humboldt, viajé a Alemania para trabajar en el Zentrum für Innere Medizin, de la Universidad de Ulm, bajo la dirección de Ernst Pfeiffer. El tema abordado fue la acción de la serotonina sobre la biosíntesis de insulina, tecnología esta última que a mi regreso se incorporó a nuestro grupo.

En 1977 se creó el Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (CENEXA), por convenio entre la Universidad Nacional de La Plata y el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) para el cual me nombraron Director, cargo que ejercí hasta julio de 2014.

En el año 1979 ampliamos nuestro plantel de investigadores, becarios y tesisistas e incorporamos a los Dres. César L Gómez Dumm y Cristina Semino, lo que permitió abrir una sección de microscopía electrónica. La Dra. Semino había obtenido su título de Doctor bajo mi dirección. En ese período abordamos estudios sobre el mecanismo por el cual las hormonas esteroideas (corticales y sexuales) y las tiroideas modifican la morfología y función de las células β ; también la actividad de iodación y procesamiento de T4 por islotes pancreáticos, estudio desarrollado en colaboración con los Dres. Mario Pisarev y Gregorio Chazenbalk. Complementariamente, el efecto de las variaciones de pH intracelular y extracelular sobre la distribución intracelular de calcio en células β , la secreción de insulina y sus efectos metabólicos. La temática sirvió como plan de doctorado de dos tesisistas (Dras. Inés Borelli y Ana María Cortizo) que se incorporaron luego como investigadoras al CENEXA.

En 1980, y mediante el Intercambio Científico CONICET Royal Society (Gran Bretaña), realicé una

estadía en el laboratorio del Dr. Steve JH Ashcroft de la Universidad de Oxford, Inglaterra. Allí desarrollé estudios sobre el rol de la calmodulina sobre la secreción de insulina, cuyos resultados generaron una publicación y una nueva línea de trabajo en el CENEXA.

En el año 1982, y con apoyo de la Fundación Guggenheim, hice una estadía en el Hagedorn Research Institute, Gentofte (Dinamarca), iniciando un programa de cooperación entre el CENEXA y dicha institución a través de los Dres. Ake Lernmark, Jens H Nielsen y Ole D Madsen sobre la regulación hormonal de la secreción de insulina.

En el período 1984-1986 iniciamos el estudio de composición lipídica insular y la liberación de ácidos grasos y su efecto sobre la distribución intracelular de calcio insular, la actividad de calmodulina y la secreción de insulina y glucagón.

En el año 1987, y en el marco del programa de Intercambio Científico CONICET National Sciences Foundation, realicé una breve estadía en el Laboratorio de Química de Proteínas, National Institute of Health (NIH), Bethesda, Maryland (Estados Unidos), con la Dra. Claude Klee. El objetivo fue identificar la presencia y las funciones de la calcineurina en las células insulares. Su resultado fue la primera demostración de la presencia de fosfatasa (calcineurina) en islotes pancreáticos, estableciendo así el circuito promotores de fosforilación (calmodulina) y defosforilación (calcineurina) en dicho órgano. En este contexto, y en cooperación con el Dr. Juan Pablo Rossi del IQUIFIB (UBA-CONICET), iniciamos una serie de estudios pioneros y publicaciones sobre la actividad de Ca^{2+} -ATPasas insulares, que fue base de tres tesis doctorales (Dres. Claudio Gronda, Graciela Díaz y María Eugenia Alzugaray). En la misma línea una cuarta tesis doctoral sobre transporte a través de bicapas lipídicas (Dr. Guillermo Senisterra), en co-dirección con el Dr. Aníbal Di Salvo del INIFTA (UNLP-CONICET).

En 1991 iniciamos estudios sobre glicación de proteínas insulares y glóbulos rojos, en el área básica y clínica respectivamente.

En ese mismo año, y con el patrocinio de la Fundación Fogarty, realicé una estadía en el Laboratorio de Cell Biology and Genetics, NIDDK, NIH, Bethesda (Estados Unidos), de la Dra. Illani Atwater. En cooperación con ella y los Dres. Eduardo Rojas y Carlos Boschero, completé un estudio iniciado en el CENEXA con el Dr. Fernando Estivariz

sobre la presencia y secreción insular de una molécula similar al ACTH hipofisario; específicamente determinamos su efecto modulador sobre la secreción de insulina vía redistribución del calcio intracelular en las células β .

Tiempo después, y en cooperación con los Dres. Raúl Gutman y Yolanda Lombardo, desarrollamos estudios sobre el efecto de la prediabetes y el estrés oxidativo sobre la masa y función β insular, empleando el modelo de ratas alimentadas con dietas ricas en monosacáridos. Posteriormente agregamos investigaciones de cambios en actividad de enzimas reguladoras de dicho proceso. Con esta temática desarrollaron sus tesis doctorales los Dres. Héctor del Zotto, Flavio Francini, Laura Massa, Luis E Flores y Bárbara Maiztegui. Esta línea de trabajo sigue aún vigente pero ampliada al área del hígado, a cargo de los Dres. Francini y Massa.

También extendimos esta línea de trabajo al tejido adiposo, iniciada con el Dr. Rebolledo y continuada con la Dra. María Elisa García, que desarrolló su tesis doctoral sobre el tema y el Lic. Juan Pablo Fariña (tesis en desarrollo). La línea de tejido adiposo sigue desarrollándose en cooperación con los Dres. Eduardo Spinedi, actual director del CENEXA, Carlos Marra del INIBIOLP (UNLP-CONICET) y Andrés Giobambatista perteneciente al IMBICE (CICPBA-CONICET).

En el año 2000, y en cooperación con el Dr. Aaron Vinik (Universidad de Virginia), abrimos la línea de investigación sobre INGAP que aún sigue vigente. De esta molécula hemos establecido su estructura tridimensional (en cooperación con los Dres. Raúl Grigera y Andrés McCarthy del IFLIS-YB (UNLP-CONICET), su origen celular, receptores *in vivo*, efectos sobre el metabolismo insular de glucosa, de Ca^{2+} y mediadores intracelulares (en cooperación con Carlos Boschero de la Universidad de Campinas, Brasil) y angiogénesis insular. Nuestro grupo ostenta actualmente el mayor número de publicaciones sobre mecanismo de acción y efectos biológicos del INGAP. Sus resultados dieron origen, además, a las tesis de la Dra. Carolina Lisi Román.

En el área de islote, en el año 2009, y en cooperación con el grupo del Dr. Ramón Gomis (Barcelona, España), también estudiamos el papel modulador del tungstato sobre la masa y función de las células β .

Actualmente nuestras líneas de trabajo más activas a nivel básico se relacionan con el rol del

estrés oxidativo a nivel de la tríada islote pancreático, hígado y tejido adiposo, como así también del INGAP sobre la masa y función insular.

- *Área aplicada.* En el año 1987 en el CENEXA, en cooperación con el Dr. Luis Cardonnet y la Lic. Clara Libman, incursionamos en el área aplicada comenzando con el estudio de la prevalencia de diabetes y obesidad en la Ciudad de La Plata comunicando sus resultados a nivel internacional.

Posteriormente, y con la ayuda del Prof. Esteban Pérez Duhalde y la Lic. Ercilia Olivera, comencé los estudios relacionados con economía de la diabetes, obteniendo los primeros datos nacionales de costos directos e indirectos asociados a la enfermedad. De este modo, agregamos lo referido a calidad de atención, impacto psicológico de la diabetes y más recientemente sobre el desarrollo humano.

En el año 2001, y a partir de la iniciativa de la DOTA, quedé a cargo del registro de calidad de atención mediante el cuestionario Qualidiab y la organización de la base de datos correspondiente. La base sufrió modificaciones y con un acuerdo con el Ministerio de Salud de la Nación agregamos a la diabetes los otros factores de riesgo cardiovascular unificándolos en un registro común. Se constituyó así una Red Qualidiab de registro voluntario, primero nacional y luego Latinoamericano, que sigue en continuo desarrollo con el apoyo de algunas empresas de la industria farmacéutica. Ello ha permitido conocer y publicar la realidad nacional y regional en revistas internacionales de la especialidad y facilitar la tarea de los planificadores de salud.

El área de registro y calidad de atención ha crecido con un economista, el Mg. Jorge Elgart, recientemente incorporado a la carrera de Investigador en Salud del CONICET, la Mg. en Administración Lorena González (desarrollando su tesis doctoral), la Lic. Mariana Prestes (desarrollando su tesis de Magister) y el Lic. en Informática Enzo Rucci creador del software del actual Qualidiab. Las publicaciones del grupo siguen siendo innovadoras en su área tanto a nivel nacional como regional.

Actualmente mis esfuerzos están primordialmente dedicados a: 1) la finalización del programa piloto DIAPREM (DIAbetes Primarycare, Registry, Education and Management), orientado a la implementación de un programa integrado de diabetes y FRCV a nivel de Centros de Atención Primaria (CAPs) del Municipio de La Matanza. Este proyecto está subvencionado por la World Diabetes Foundation y pretende ser modelo para su imple-

mentación en el resto de las CAPs de la provincia de Buenos Aires; y 2) Desarrollar el programa piloto de prevención primaria de diabetes tipo 2 mediante cambios de estilo de vida en la Prov. de Buenos Aires (Municipios de La Plata, Berisso y Ensenada) (PPDBA). El PPDBA está subvencionado por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, el CONICET y Sanofi.

Los resultados obtenidos en las diferentes líneas de investigación dieron origen a 307 publicaciones, 224 (73%) de las cuales están indizadas (a febrero 2016) en PubMed. Igualmente promovieron el desarrollo de 17 tesis doctorales aprobadas con la máxima calificación y una actualmente en desarrollo.

- *Actividades de gestión.* Fui Presidente de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Prov. de Buenos Aires (1978-1983), debiendo destacar que durante esa gestión organizamos e implementamos la Carrera de Investigador Científico de dicha Comisión.

He sido miembro de la Comisión Asesora de Ciencias Médicas del CONICET (1991-1996) y de la Junta de Calificaciones (representación del área Ciencias Médicas) también del CONICET.

Igualmente fui el promotor y Coordinador del Programa de Diabetes del Ministerio de Salud de la Prov. de Buenos Aires (PRODIABA) (1995-2000), período durante el cual se implementó la entrega gratuita de insulina y tiras reactivas a personas con diabetes sin cobertura de salud. Esta iniciativa desencadenó la implementación de planes similares en otras provincias del país.

Fui también integrante de la Comisión Asesora del Programa Nacional de Diabetes (PRONADIA) del Ministerio de Salud de la Nación, el que tomó como base gran parte de las normas y estrategias del PRODIABA.

Coordinador del Programa Piloto de Diabetes PROPAT (IOMA) (1997-1999), programa que mejoró todos los indicadores de calidad de atención y disminuyó un 28% el gasto anual per cápita de sus participantes. Sus resultados fueron publicados a nivel internacional y merecieron una nota editorial laudatoria en *Diabetes Care*.

Coordinador del programa de educación de personas con diabetes tipo 2 de América Latina (PEDNID-LA, 1998), con publicación (*Diabetes Care*) de sus resultados.

Coordinador del Programa de Diabetes y Factores de Riesgo Cardiovascular de OSPERYH, desde 2006 hasta la actualidad.

Coordinador del Programa de Diabetes y Factores de Riesgo Cardiovascular de la Secretaría de Salud de la provincia de Chubut (2008-2009).

- *Conferencias.* He dictado 38 conferencias en congresos internacionales de la especialidad, desarrollados en América y El Caribe (Brasil, Chile, Colombia, Cuba, Ecuador, México, República Dominicana, Uruguay y Venezuela) y Europa (Madrid y Ginebra). También la Conferencia "Bernardo Houssay" del XI Congreso de la Federación Internacional de Diabetes, Nairobi, Kenya, 1982, nominado por la SAD.

- *Premios y distinciones.* Premio Fundación Odol en Ciencias Médicas, CONICET, 1971.

Premio Bienal 1975-1976, Premio "Dr. Pedro Escudero" bienio 1981-82 y 1994 y Mejor Trabajo de Investigación Básica 1998 y 2004, otorgados por la SAD. Premio Bienal 1978-79 "Prof. Dr. JJ Staffieri".

Nombrado Miembro Extranjero de la Academia Nacional de Medicina de Colombia, 1984.

Premio Municipalidad de La Plata, Homenaje al Dr. Celestino Arce 1994; Premio Educación y Atención al Paciente Diabético en Latinoamérica 1995; Premio IDF/EliLilly Foundation 1995 por el trabajo "Diabetes Education".

Nombrado Miembro Honorario de la Sociedad de Medicina Interna del Uruguay, 1997.

Premio al Mejor Trabajo de Investigación Básica, otorgado por el XIII Congreso de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo, Buenos Aires, 2003

Nombrado Ciudadano Ilustre de la Ciudad de La Plata otorgado por la Municipalidad de La Plata, 2015.

- *Miembro de Sociedades Científicas y Organizaciones.* Sociedad Argentina de Diabetes, Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo, Asociación Latinoamericana de Diabetes, American Diabetes Association, International Diabetes Federation, Miembro Honorario de la Sociedad Dominicana de Endocrinología, ex Chairman del Comité Evaluador y actual miembro del Comité Ejecutivo del Programa BRIDGES de la IDF.

- *Integrante de comités de redacción de publicaciones científicas.* Director de la Revista de la SAD desde 1984 hasta 2004; Miembro del Comité Editorial de Diabetes/Metabolism Research and Reviews; de European Review for Medical and Pharmacological Sciences, y de The Open Obesity Journal. Editor Asociado de Diabetes Research and Clinical Practice.

Podría pensarse que la tarea desarrollada durante todos estos años ha sido fruto de un esfuerzo personal intenso lo cual sólo sería una parte menor de la verdad pues creo ha sido la resultante de un proceso multifactorial, en el cual se han conjugado la suerte tanto en la elección de temas como en la conformación de un equipo y algo (o mucho) de suerte. Un hecho no menos importante ha sido el apoyo familiar, que es el único que consuela frente al maltrato ocasional y la adversidad. Mi fortuna fue enorme ya que tuve en mi esposa, mis hijos y mis nietos el apoyo incondicional y permanente para tratar de dar lo mejor en cada oportunidad. Mi agradecimiento a ellos es parte integral del presente relato.

EFFECTOS DE UN HERBICIDA A BASE DE GLIFOSATO SOBRE LA GENERACIÓN DE ALTERACIONES METABÓLICAS SISTÉMICAS Y CAMBIOS HISTOLÓGICOS HEPÁTICOS EN UN MODELO ANIMAL DE INSULINORRESISTENCIA

EFFECTS OF A GLYPHOSATE-BASED HERBICIDE ON SYSTEMIC METABOLIC ALTERATIONS AND HISTOLOGIC HEPATIC CHANGES PRESENT IN AN ANIMAL MODEL OF INSULIN RESISTANCE

Verónica Reus¹, Iván Huespe¹, María del Carmen Contini², Mariana Cabagna¹, Carlos Recce¹, Soledad Jauregui¹, Denise Andres¹, Esteban Martín Repetto³, Cora Cymeryng³, Pablo Arias^{1,4}

RESUMEN

Introducción: el estrés oxidativo y la inflamación asociados a la insulinorresistencia (IR) contribuyen a generar esteatohepatitis no alcohólica. También la exposición al glifosato, un herbicida ampliamente utilizado, incrementa la peroxidación lipídica hepática con aumento de radicales libres de O₂.

Objetivos: evaluar los efectos de la administración prolongada de un herbicida a base de glifosato sobre la generación de IR, estrés oxidativo y cambios histológicos hepáticos en animales tratados con una dieta rica en sacarosa (DRS).

Metodología: ratas Wistar macho (~300 g) recibieron Credit® por vía intraperitoneal (~50 mg/kg de glifosato tres veces por semana; grupo G, n=6), sacarosa al 30% en el agua de bebida (grupo S, n=6), ambos tratamientos (grupo G+S, n=8), o ninguno de ellos (grupo C, n=7). Tras una exposición de 8-10 semanas se midieron glucemia e insulinemia basales y tras una carga de glucosa intraperitoneal. En la semana 13, tras la eutanasia, se extrajo el hígado (tinciones con hematoxilina-eosina y tricrómica de Masson, TBARS).

Resultados: no hubo diferencias significativas en los niveles glucémicos basales o postcarga. Los tratamientos con G o S generaron incrementos leves de la IR evidenciados por el índice HOMA-IR, mientras que la combinación de G+S llevó a un aumento altamente significativo de este parámetro. También fue más marcado, en estos animales, el grado de lipoperoxidación (TBARS) medido en homogenatos hepáticos. La evaluación histológica mostró signos de esteatosis y fibrosis en los grupos G y G+S, e infiltrados inflamatorios en todos los grupos tratados.

Conclusiones: aislado o en combinación con sacarosa, el herbicida a base de glifosato aumentó el grado de esteatosis y fibrosis a nivel hepático. Por otro lado, la administración del herbicida incrementó la magnitud de la insulinorresistencia inducida por la DRS generando un mayor estrés oxidativo a nivel hepático.

Palabras claves: glifosato, insulinorresistencia, sacarosa, estrés oxidativo, esteatosis hepática, inflamación, fibrosis.

ABSTRACT

Introduction: insulin-resistance (IR) -associated inflammation and oxidative stress are involved in the etiopathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. Exposure to glyphosate, a broadly used herbicide, has also proved to increase the hepatic content of free oxygen radicals.

Objectives: to evaluate the effects of the prolonged administration of a glyphosate-containing herbicide on IR, hepatic oxidative stress levels and histologic changes in sucrose-treated rats.

Methodology: male Wistar rats weighing ~300 g received the herbicide (Credit®) injected intraperitoneally (i.p.) 3 times/week at a dose of 50 mg/kg glyphosate (group G, n=6), 30% sucrose in the drinking water (group S, n=6), both treatments (n=8, group G+S) or vehicle injections and tap water (n=7, controls or group C). Serum insulin and glucose levels (basal and after an i.p. glucose load) were measured during weeks 8-10 after initiating these treatments. During week 13, animals were slaughtered, and liver tissue samples were taken for histologic evaluations and for oxidative stress/lipidic peroxidation estimation (TBARS).

Results: no significant changes in glycemic levels were found. IR (as estimated by HOMA-IR) was slightly increased versus controls in animals receiving G or S, and significantly augmented in G+S rats. These animals also showed marked elevations in hepatic TBARS content. Histologic evaluations showed signs of steatosis and fibrosis in the G and G+S groups, and inflammatory infiltrates in all treated groups.

Conclusions: the administration of glyphosate to animals receiving a sucrose-rich diet results in increased metabolic disturbances. Hepatic oxidative stress is also augmented, thus showing an additive effect of glyphosate on metabolic and hepatic changes observed in sucrose-treated animals.

Key words: glyphosate, insulin resistance, sucrose, oxidative stress, hepatic steatosis, inflammation, fibrosis.

- ¹ Laboratorio de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina
- ² Cátedra de Evaluación Nutricional, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina
- ³ Laboratorio de Endocrinología Molecular, CEFYBO/CONICET, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina
- ⁴ Cátedra de Fisiología Humana, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, Argentina

Contacto del autor: Pablo Arias
E-mail: drpabloarias@hotmail.com
Correspondencia: Boulevard Oroño 893, 7° piso A,
(S2000DSI) Rosario, Santa Fe, Argentina
Tel.: (011) 154-577- 8232
Fecha de trabajo recibido: 18/04/16
Fecha de trabajo aceptado: 29/04/16

Conflicto de intereses: los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación al tema tratado en el presente trabajo de investigación.

INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es la forma más común de injuria hepática en países desarrollados¹. Se caracteriza por la acumulación excesiva de grasa en el hepatocito (esteatosis macrovesicular), en ausencia de antecedentes de consumo de alcohol en cantidades consideradas hepatotóxicas y de procesos inflamatorios². La esteatohepatitis (EH) se caracteriza por la presencia de esteatosis más cuerpos de Mallory, necrosis y fibrosis; se trata de una entidad de alto riesgo de evolucionar a cirrosis, el estadio más avanzado de la enfermedad². Actualmente la EH ha sido reconocida como la causa más común de cirrosis, y la mortalidad proporcional por causa hepática en este grupo alcanza el 17,5% contra sólo el 2,7% en individuos sin EH o HGNA³. La prevalencia del hepatocarcinoma celular es mayor en pacientes con obesidad y diabetes tipo 2 y correlaciona con la duración de la enfermedad metabólica⁴.

Si bien aún existen muchos interrogantes en cuanto a la etiología de esta complicación, se reconocen como factores causales elementos tanto ambientales como genéticos. La ingesta calórica excesiva, la alimentación rica en grasas y el exceso de carbohidratos simples (sobre todo fructosa) en la dieta han sido utilizados en trabajos experimentales para inducir HGNA⁵. Debe señalarse que la incorporación dietaria de fructosa se ha incrementado considerablemente en las últimas décadas de la mano del consumo de gaseosas, que son endulzadas con jarabes ricos en este monosacárido⁶. La esteatosis hepática, en su forma primaria, reconoce como mecanismo patogénico fundamental (pero no único) a la insulinorresistencia (demostrable en la casi totalidad de los pacientes con este trastorno)⁷.

En cuanto a la patogénesis de la EH, desde hace una década es ampliamente aceptado el modelo

de los dos impactos o "*hits*", a saber: 1) acumulación grasa; 2) inflamación/proliferación⁵. El primero, reversible, se explica por el desbalance entre la oferta y la salida de ácidos grasos libres de los hepatocitos. El segundo impacto se asocia a cambios inflamatorios/proliferativos desencadenados por la infiltración grasa de los hepatocitos y en los que intervienen la disfunción mitocondrial, la generación de estrés oxidativo, la puesta en marcha de programas de defensa celular y la secreción de citoquinas proinflamatorias. Otras formas de esteatosis reconocen exposición a tóxicos ambientales, entre los cuales se encuentran diversos pesticidas⁵.

El progresivo desarrollo de la siembra directa de soja, que utiliza variedades resistentes a los herbicidas, generó un gran incremento en los últimos 20 años del uso del glifosato⁸. Las cifras de utilización anual del mismo en nuestro país pasaron específicamente en la última década de 100.000 litros a 150.000.000 litros⁹. El glifosato es un ácido orgánico débil formado por una molécula de glicina y otra de fosfonometilo. Este herbicida produce la inhibición de aminoácidos aromáticos en los vegetales por inactivación de la enzima 5-enolpiruvilchiquimato-3-fosfato sintetasa. Esta enzima no existe en animales y, en consecuencia, la citotoxicidad del glifosato es considerada relativamente baja o inexistente en humanos¹⁰. Sin embargo, la mayoría de los productos comerciales que contiene glifosato está combinada con un surfactante, que ayuda al glifosato a penetrar los tejidos vegetales. Esto confiere a la formulación comercial características toxicológicas diferentes al glifosato solo¹¹. El surfactante más utilizado es la polioxietileno amina (POEA), que le otorga al producto utilizado en el campo mucha mayor toxicidad¹².

Uno de los primeros reportes en relacionar al glifosato con posibles efectos adversos sobre los mamíferos fue el de Hietanen et al.¹³, quienes en

1983 publicaron un reporte donde demostraron alteraciones en la actividad de enzimas hepáticas en ratas expuestas a glifosato durante 14 días. En 1998, Peluso et al. observaron alteraciones dosis dependientes en el ADN del hígado y riñones de ratas expuestas al herbicida Roundup®¹⁴. En el año 2004 un grupo de la Universidad Nacional de San Luis, en nuestro país, publicó un trabajo realizado en ratas Wistar, donde demostró que el glifosato al 1% genera en las ratas expuestas y en sus fetos una excesiva peroxidación lipídica hepática¹⁵, lo que provocaría una alteración severa de los sistemas de defensa antioxidantes. Ese mismo año, investigadores de Brasil publicaron un trabajo donde demostraron, también en ratas, alteraciones hepáticas generadas por la exposición subcrónica al glifosato¹⁶. Con respecto a los mecanismos carcinogénicos, los trabajos experimentales no reflejan un aumento de estos procesos, pero se debe tener en cuenta que la conversión de glifosato a N-nitrososfosfonometil glicina, potencialmente carcinogénica, requiere de una alimentación rica en nitratos, hecho que no ha sido tenido en cuenta en la mayoría de los estudios de carcinogénesis realizados en roedores¹⁷.

Si bien no existen evidencias unívocas con respecto a una mayor prevalencia de diabetes mellitus (DM) en poblaciones expuestas a herbicidas como el glifosato o similares, trabajos experimentales muestran un impacto de las alteraciones de la generación de especies reactivas del oxígeno sobre la acción de insulina y la secreción de la misma^{18,19}. Estos mecanismos están ligados con la patogénesis de la DM tipo 2, trastorno que afecta en nuestro país a 8-10% de la población adulta^{20,21}, con una prevalencia en franco aumento en la última década. Las alteraciones en la acción de la insulina constituyen el trastorno subyacente al síndrome metabólico o de IR, que combina obesidad visceral, hipertensión y dislipidemia. Este síndrome constituye un factor de riesgo para DM tipo 2, enfermedad cardiovascular, NASH y diversas neoplasias, y su prevalencia en nuestro país supera el 20% de la población adulta²². Estos datos epidemiológicos sugieren fuertemente la posibilidad de existencia del síndrome de IR en pacientes expuestos a agroquímicos a base de glifosato, dada la alta y ubicua utilización de los mismos⁹, asociación no estudiada hasta ahora en cuanto a sus posibles efectos metabólicos y hepatotóxicos.

La administración a ratas de una dieta rica en sacarosa (DRS) por períodos breves (de aproxima-

damente 12 semanas) constituye un modelo de IR con incremento de los depósitos lipídicos y esteatosis hepática sin disminución de la secreción insulínica^{23,24}. Teniendo en cuenta los antecedentes mencionados nos propusimos evaluar, en ratas con insulinoresistencia inducida por una DRS, si el tratamiento prolongado con un herbicida conteniendo glifosato agravaba el cuadro metabólico que caracteriza al estado de insulinoresistencia, incrementando el estrés oxidativo y las alteraciones histológicas (depósitos lipídicos, cambios inflamatorios) a nivel del tejido hepático.

MATERIALES Y MÉTODOS

En este estudio experimental se utilizaron Wistar macho adultas alojadas en condiciones estándar (jaulas grupales de 4-6 animales, temperatura 22-24 °C, humedad 50-70%, luces encendidas 7-19 hs, libre acceso a agua de la red y alimento balanceado) en el bioterio de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional del Litoral, institución cuyo Comité de Ética aprobó el protocolo de estudio. A los tres meses de edad (peso aproximado 300 g) las ratas fueron distribuidas en cuatro grupos:

- Grupo control o C (n=7, bebiendo agua de la red y recibiendo solución fisiológica por vía intraperitoneal -i.p.- tres veces por semana).
- Grupo glifosato o G (n=6, bebiendo agua de la red y recibiendo tres veces por semana una inyección i.p. del herbicida comercial Credit® -Nufarm S.A., Buenos Aires, Argentina- conteniendo 50 mg/kg de glifosato).
- Grupo sacarosa o S (n=6, recibiendo sacarosa al 30% en el agua de bebida y solución fisiológica i.p. tres veces por semana).
- Grupo glifosato + sacarosa o GS (n=8, recibiendo sacarosa al 30% en el agua de bebida y una inyección i.p. del herbicida comercial con 50 mg/kg de glifosato tres veces por semana).

Todos los animales continuaron recibiendo alimento balanceado *ad libitum*. Cada dos semanas se registraron las variaciones ponderales, y tras ocho semanas se tomaron muestras de sangre de la cola (bajo anestesia con pentobarbital) para medir el hematocrito, así como los valores de glucemia, trigliceridemia (Laboratorios Wiener, Rosario, Argentina) e insulinemia (Rat Insulin EIA, Bertin Pharma, Rockwell, MD, EUA) en ayunas. Se estimó el grado de insulinoresistencia utilizando el modelo de homeostasis (HOMA-IR) descrito por

Matthews et al.²⁵. Se empleó, además, el índice HOMA- β para estimar la secreción de insulina²⁵.

Entre la octava y la décima semana de tratamiento se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa en tres ratas de cada grupo: tras un ayuno de 8 hs de duración, los animales fueron anestesiados con pentobarbital y recibieron una inyección i.p. de solución glucosada al 10% conteniendo 2 g/kg de glucosa; se obtuvieron muestras de sangre inmediatamente antes y 30, 60, 90 y 120 min después de la administración de la solución glucosada para la medición de glucemia e insulinemia. En la semana 13 los animales fueron sacrificados por intoxicación con CO₂. Se extrajeron tres fragmentos hepáticos de los lóbulos derecho, izquierdo y medio, siendo divididos en muestras de ~0,125 cm³ destinadas a la evaluación histológica (fijación en formalina al 10% en PBS), y en pequeños fragmentos de ~0,03 mm³ que fueron congelados rápidamente sobre hielo seco y almacenados a -80°C para la medición del estrés oxidativo.

Para la evaluación histológica, realizada en forma ciega con respecto a los tratamientos aplicados, los fragmentos fueron incluidos en parafina. Se obtuvieron 3-5 cortes (5 μ m) de cada muestra (tinciones: hematoxilina-eosina y tricrómica de Masson). Inicialmente se evaluó todo el preparado a 10x. Luego se analizaron 20 campos consecutivos con el objetivo 40x. Se estudiaron los hepatocitos de las tres zonas del acino hepático de Rappaport: periportal, intermedia y perivenosa. Se valoraron las siguientes características histológicas del tejido hepático: hepatocito (relación núcleo citoplasma, cromatina y presencia o no de inclusiones intracitoplasmáticas), espacios periportal y características de la tríada^{26,27}. Posteriormente se evaluó en todos los preparados si presentaban o no:

- Degeneración balonizante y microvesículas lipídicas.
- Dilatación de las venas centrolobulillares.
- Infiltrado inflamatorio en las triadas portales (se consideró positivo si presentaban incremento de la cantidad células inflamatorias en más de 1 de cada tres espacios porta).
- Fibrosis del parénquima hepático (tinción tricrómica de Masson).

La medición del nivel de estrés oxidativo se hizo a través de la cuantificación de lipoperóxidos en homogenatos de las muestras hepáticas utilizando una modificación previamente descrita de la técnica del ácido tiobarbitúrico²⁸.

La evaluación estadística incluyó inicialmente el

estudio de la distribución de los resultados numéricos mediante la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnoff. Todos los datos cuantitativos presentaron una distribución normal por lo cual los resultados fueron analizados en busca de diferencias significativas mediante un ANOVA seguido por las pruebas post-hoc de Dunnett o Tukey. Las diferencias entre proporciones (variables cualitativas) fueron evaluadas mediante pruebas de chi². Una p < 0,05 fue considerada significativa (pruebas de 2 colas).

RESULTADOS

La evaluación ponderal realizada quincenalmente no mostró diferencias significativas entre los cuatro grupos, y tampoco se detectaron diferencias relevantes entre los diferentes grupos experimentales en cuanto a la glucemia o la insulinemia en ayunas o al hematocrito (datos no presentados). En las muestras obtenidas durante la semana 8, los animales de los grupos S y GS, pero no los del grupo G, presentaron valores significativamente más elevados de triglicéridos en relación a los controles (p=0,002; Figura 1). Con respecto a los parámetros de sensibilidad a la insulina y secreción de esta hormona, los animales del lote G y del lote S presentaron cambios no significativos en los índices HOMA-IR y HOMA- β (Figuras 2 y 3). En cambio, como puede observarse en las mismas figuras, los animales del lote GS presentaron diferencias relevantes con respecto a los controles en los índices HOMA-IR (p=0,0132) y HOMA- β (p=0,0102).

El ascenso de los niveles glucémicos 30 min tras la administración de glucosa i.p. fue similar en los cuatro grupos. A los 90-120 min los valores glucémicos retornaron a niveles cercanos a los basales, sin que se detectaran diferencias entre los grupos estudiados (Figura 4A). Las insulinemias medidas tras la carga de glucosa i.p. mostraron valores superiores en los animales tratados con glifosato + sacarosa, sin que las diferencias alcanzaran significación estadística frente a los restantes grupos (Figuras 4B y 4C).

Con respecto al grado de estrés oxidativo medido en homogenatos de tejido hepático, los tratamientos con sacarosa o glifosato en forma aislada incrementaron levemente los valores de TBARS, mientras que la combinación de ambos factores indujo un aumento significativo de este parámetro (Figura 5).

En la evaluación histológica los hígados pertenecientes a los animales del grupo C mostraron:

- Láminas de hepatocitos poliédricos, mononucleados, bien delimitados, con núcleos eucromáticos y citoplasma granular eosinófilo, dispuestas de manera radial con respecto a la vena central, separadas por capilares sinusoidales con eritrocitos en su interior.

- Venas centrales sin infiltrados periféricos y de tamaño conservado.

- Tríadas portales con sus tres componentes y muy escaso tejido conectivo rodeándolos, con hepatocitos periféricos sin particularidades.

Las alteraciones histopatológicas encontradas en los grupos tratados fueron:

1) Hepatocitos con microvesículas lipídicas y signos sugestivos de tumefacción celular hepatocitaria en los animales de los grupos G y GS ($p=0,0308$ y $p=0,0046$ versus grupo C respectivamente; Tabla 1).

2) Infiltrado inflamatorio periportal de grado leve y moderado, presentando todos los grupos tratados diferencias significativas con el grupo control ($p=0,0064$ versus C; Tabla 2).

3) Un incremento significativo del grado de fibrosis (estadio 1 o superior según el score de Knodell) en los animales pertenecientes a los grupos G y GS ($p=0,0075$ y $p=0,0046$ respectivamente frente al grupo C; Tabla 3).

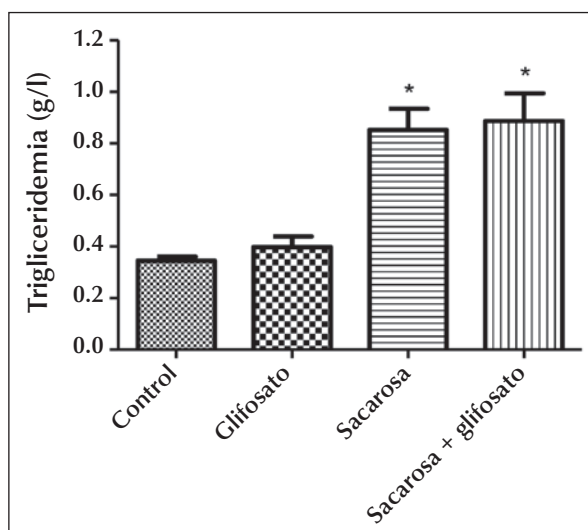


Figura 1: Niveles séricos de triglicéridos medidos en muestras de sangre de la cola obtenidas tras 12 hs de ayuno a las 8 semanas de tratamiento con sacarosa (diluida al 30% en el agua de bebida, $n=6$), glifosato (una inyección i.p. del herbicida Credit® conteniendo 50 mg/kg de glifosato, tres veces por semana, $n=6$), sacarosa + glifosato ($n=8$) o vehículo i.p. y agua corriente (controles, $n=7$). Los datos se presentan como media aritmética + error estándar de la media (* $p=0,002$ vs controles y glifosato, ANOVA de una vía y prueba de Tukey).

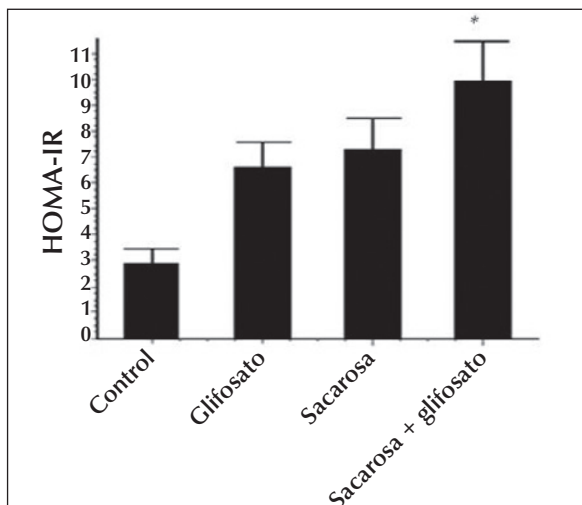


Figura 2: Índice HOMA-IR calculado a partir de la glucemia y la insulinemia medidas en muestras de sangre de la cola obtenidas tras 12 hs de ayuno a las 8 semanas de tratamiento con sacarosa (diluida al 30% en el agua de bebida, $n=6$), glifosato (una inyección i.p. del herbicida Credit® conteniendo 50 mg/kg de glifosato, tres veces por semana, $n=6$), sacarosa + glifosato ($n=8$) o vehículo i.p. y agua corriente (controles, $n=7$). Los datos se presentan como media aritmética + error estándar de la media (* $p=0,0132$ vs controles; ANOVA de una vía y prueba de Dunnett).

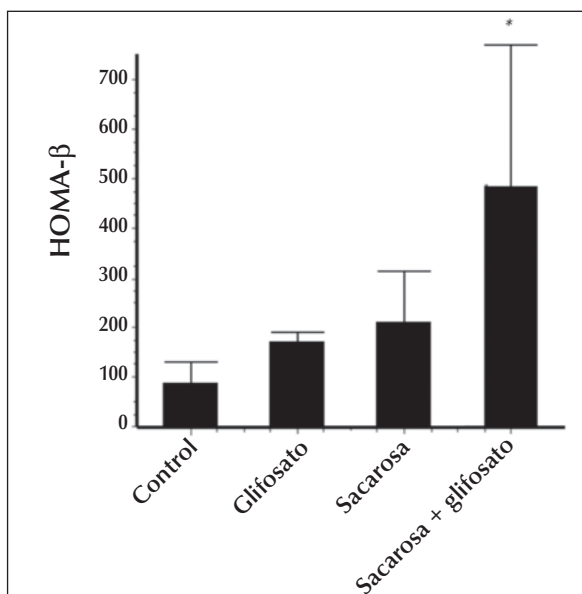
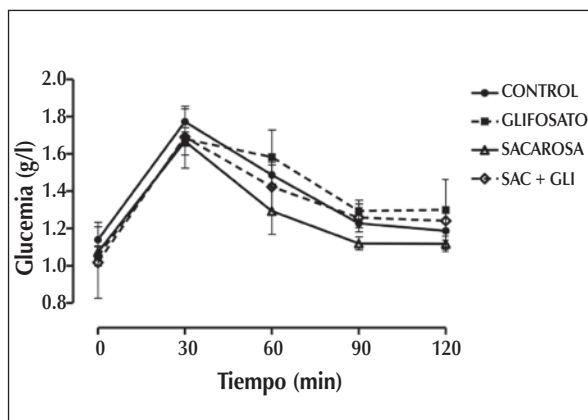
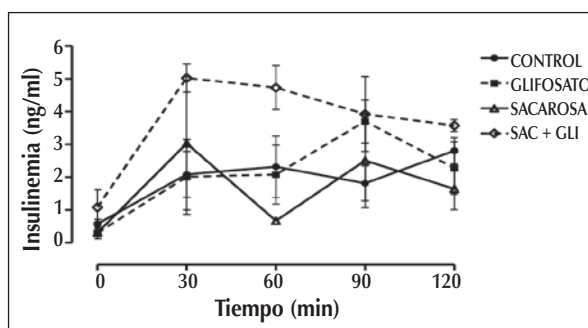


Figura 3: Índice HOMA-β calculado a partir de la glucemia y la insulinemia medidas en muestras de sangre de la cola obtenidas tras 12 hs de ayuno a las 8 semanas de tratamiento con sacarosa (diluida al 30% en el agua de bebida, $n=6$), glifosato (una inyección i.p. del herbicida Credit® conteniendo 50 mg/kg de glifosato, tres veces por semana, $n=6$), sacarosa + glifosato ($n=8$) o vehículo i.p. y agua corriente (controles, $n=7$). Los datos se presentan como media aritmética + error estándar de la media (* $p=0,0102$ vs controles; ANOVA de una vía y prueba de Dunnett).

A)



B)



C)

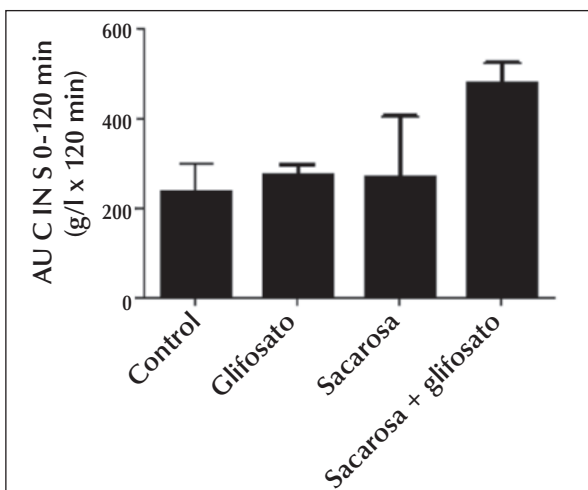


Figura 4: Niveles de glucemia (A) e insulinemia (B) medidos en muestras de sangre de la cola obtenidas durante una prueba de tolerancia a la glucosa (2 g/kg de dextrosa intraperitoneal) realizada tras 8-10 semanas de tratamiento con sacarosa (diluida al 30% en el agua de bebida, n=6), glifosato (una inyección i.p. del herbicida Credit® conteniendo 50 mg/kg de glifosato, tres veces por semana, n=6), sacarosa + glifosato (n=8) o vehículo i.p. y agua corriente (controles, n=7) (C). Área bajo la curva de insulinemia. Los datos se presentan como media aritmética ± error estándar de la media (p=N.S.).

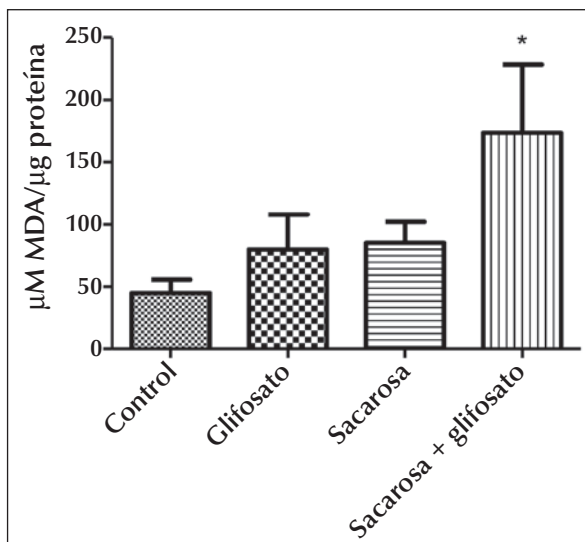


Figura 5: Concentración de lipoperóxidos (sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico o TBARS, expresadas en µM de malondialdehído o MDA por µg de proteína) en homogenatos de tejido hepático obtenido tras la necropsia realizada a las 13 semanas de tratamiento con sacarosa (diluida al 30% en el agua de bebida, n=6), glifosato (una inyección i.p. del herbicida Credit® conteniendo 50 mg/kg de glifosato, tres veces por semana, n=6), sacarosa + glifosato (n=8) o vehículo i.p. y agua corriente (controles, n=7). Los datos se presentan como media aritmética + error estándar de la media (*p=0,0482 vs controles; ANOVA de una vía y prueba de Dunnett).

Presencia de tumefacción celular y/o microvesículas ("lipid ghosts")	Controles (n= 7)	Glifosato (n= 6)	Sacarosa (n= 6)	Glifosato + sacarosa (n= 8)
No	6	1	2	1
Sí	1	5*	4	7*

$\chi^2=9,139$; *p<0,05 vs controles.

Tabla 1: Número de animales de los distintos grupos que presentó alteraciones celulares sugerentes de acumulación lipídica en cortes de tejido hepático (tinción: hematoxilina + eosina) obtenidas tras la necropsia realizada a las 13 semanas de tratamiento con sacarosa (diluida al 30% en el agua de bebida), glifosato (una inyección i.p. del herbicida Credit® conteniendo 50 mg/kg de glifosato, tres veces por semana), sacarosa + glifosato o vehículo i.p. y agua corriente (controles).

Presencia de infiltrado periportal leve a moderado	Controles (n= 7)	Glifosato (n= 6)	Sacarosa (n= 6)	Glifosato + sacarosa (n= 8)
No	6	1	1	1
Sí	1	5*	5*	7*

$\chi^2=11,71$; * $p<0,01$ vs controles.

Tabla 2: Número de animales de los distintos grupos que presentó infiltrado inflamatorio periportal leve a moderado en cortes de tejido hepático (tinción: hematoxilina + eosina) obtenido tras la necropsia realizada a las 13 semanas de tratamiento con sacarosa (diluida al 30% en el agua de bebida), glifosato (una inyección i.p. del herbicida Credit® conteniendo 50 mg/kg de glifosato, tres veces por semana), sacarosa + glifosato o vehículo i.p. y agua corriente (controles).

Presencia de fibrosis en el parénquima hepático	Controles (n= 7)	Glifosato (n= 6)	Sacarosa (n= 6)	Glifosato + sacarosa (n= 8)
No	6	1	2	1
Sí	1	6*	4	7*

$\chi^2=10,91$; * $p<0,02$ vs controles.

Tabla 3: Número de animales de los distintos grupos que presentó fibrosis en cortes de tejido hepático (tinción tricrómica de Masson) obtenido tras la necropsia realizada a las 13 semanas de tratamiento con sacarosa (diluida al 30% en el agua de bebida), glifosato (una inyección i.p. del herbicida Credit® conteniendo 50 mg/kg de glifosato, tres veces por semana), sacarosa + glifosato o vehículo i.p. y agua corriente (controles).

DISCUSIÓN

El consumo de una dieta rica en sacarosa, asociado a la administración intraperitoneal de un herbicida conteniendo glifosato (150 mg/kg semanales del compuesto activo), indujo alteraciones metabólicas características del estado de insulinoresistencia (IR), con un incremento del estrés oxidativo a nivel hepático. Si bien estas alteraciones se manifestaron parcialmente en los lotes de animales tratados con sacarosa o glifosato en forma exclusiva, la combinación de ambos factores (doble injuria) generó cambios metabólicos más marcados que los dos tratamientos por separado, alcanzando estas diferencias significación estadística frente a los controles. En respuesta a la insulinoresistencia incrementada por la administración de ambos tratamientos en forma conjunta se observó un aumento significativo de la secreción de insulina estimada por el índice

HOMA-β. Demostramos también la toxicidad hepática del herbicida a base de glifosato a la dosis utilizada en estos experimentos, que se manifiesta en los grupos G y GS por tumefacción celular, presencia de microvesículas correspondientes a depósitos lipídicos (*lipid ghosts*) y por un incremento del grado de fibrosis. Los fenómenos inflamatorios, sugeridos por la presencia de infiltrados periportales, fueron comunes a los tres grupos de tratamiento.

Existen controversias marcadas con respecto a la toxicidad de los herbicidas en base a glifosato (GBH) y a su impacto ambiental. Desde su introducción en la década de 1970 hasta el comienzo de este milenio estos productos fueron considerados como de muy baja o nula toxicidad²⁹. Sin embargo, la preocupación con respecto a posibles daños ha ido en aumento de la mano del masivo incremento en su uso: se estima que, en los Estados Unidos, la aplicación de estos productos creció más de 30 veces entre 1997 y 2014 (de 2,72-3,62 x 10⁶ kg a más de 108,8 x 10⁶ kg)^{30,31}. En nuestro país su uso se incrementó durante la última década en unas 150 veces⁹. La aparente inocuidad y seguridad ligada al uso del glifosato, por su baja toxicidad y escasa persistencia tras la aplicación, ha sido rebatida por numerosos estudios que demuestran, entre otros aspectos, su presencia en granos y en productos elaborados, por ejemplo, pan³² y, sobre todo y en altas concentraciones, en porotos de soja provenientes, entre otros lugares, de nuestro país³³. En esta última evaluación, realizada en 2013 en muestras de porotos de soja obtenidas en la provincia de Salta, se encontraron restos de glifosato en una concentración de hasta 100 mg/kg, varias veces superior al límite permitido. Al presentar los productos agrícolas grados diversos (inclusive muy elevados) de contaminación, el problema de la exposición no se limita a las zonas en las que se realiza la fumigación con estos productos, y esto se explica por la demostración de glifosato en líquidos biológicos (sangre, orina) de personas (incluso embarazadas) que viven en regiones urbanas³⁴. Por otro lado, también se encuentran residuos de esta sustancia en la orina de vacas criadas en regiones en las cuales se utilizan estos productos³⁵, por lo que la posibilidad de incorporación del glifosato al organismo humano no se limita a la ingesta de productos vegetales.

Una de las razones por las que el glifosato fue considerado como de muy baja toxicidad para el reino animal es su mecanismo de acción, la inhibición de una enzima presente únicamente en las plantas¹⁰.

Sin embargo, en las últimas dos décadas se han descrito numerosos efectos tóxicos en vertebrados e invertebrados, y que incluyen, entre otras alteraciones, disrupción endocrina, embriopatías y daño tisular (hepático y renal fundamentalmente)³⁶. Más alarmante aún es la reciente declaración, por parte de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la OMS, del glifosato como una sustancia "probablemente carcinogénica en humanos"³⁷.

Con respecto a los efectos de los GBH sobre citoquímica, estructura y función hepáticas, los informes sobre alteraciones asociadas a la exposición a distintas dosis de estos productos se han sucedido desde comienzos de 1980¹³⁻¹⁶. Benedetti et al., en 2004, informaron sobre incrementos en los niveles circulantes de aminotransferasas (sugiriendo daño hepatocelular), aumento del número de células de Kupffer en los sinusoides hepáticos y presencia de fibrosis parenquimatosa tras la exposición subcrónica de ratas Wistar a un GBH¹⁶. Estos resultados, obtenidos con dosis tan bajas como de 4,87 mg/kg de glifosato cada dos días, podrían explicar por qué, en nuestro estudio, los animales del grupo GS no presentaron alteraciones histológicas más relevantes que los del grupo G a pesar de haber resultado la adición de ambos tratamientos en un mayor grado de insulinoresistencia y de generación de estrés oxidativo. Se puede hipotetizar, incluso, que otros mecanismos además de la generación de estrés oxidativo intervienen en la producción del daño hepático registrado tras la exposición a las dosis del GBH utilizadas en nuestro estudio. Se han mencionado, a modo de ejemplo, la activación de la vía apoptótica asociada a calpaína³⁸ o la generación de alteraciones mitocondriales, con aumento de la permeabilidad de la membrana y desacoplamiento de la fosforilación oxidativa³⁹.

A diferencia de lo que ocurre con algunos pesticidas clorados (aldrin, clordano, heptacloro y diclorvos, por citar algunos ejemplos) y con otros contaminantes orgánicos persistentes como las dioxinas y los bifenilos policlorados, estudios epidemiológicos como el realizado por Montgomery et al.⁴⁰ no muestran un incremento de la prevalencia de diabetes en trabajadores rurales (fumigadores) expuestos a glifosato. En forma similar, Mink et al.⁴¹ no encontraron, en una revisión sistemática de los estudios relacionando la exposición a glifosato con el riesgo de sufrir enfermedades no oncológicas, una asociación entre este herbicida y una prevalencia incrementada de diabetes.

Estos autores mencionan como una dificultad inherente a los estudios incluidos en la revisión la imposibilidad de establecer en forma fehaciente el grado de exposición de los individuos, lo que atenta sin duda alguna contra la calidad de los resultados. Una segunda fuente de error está dada por la multiplicidad de compuestos a los que los fumigadores y usuarios en general están expuestos. Ambos factores impiden establecer una relación causal entre el grado de exposición (variable en cuanto a magnitud y especificidad) y la magnitud de los fenómenos de toxicidad, incluyendo la aparición de diabetes. No existen, en nuestro conocimiento, publicaciones que hayan evaluado el efecto del glifosato por sí solo, o bien de algún GBH, sobre la generación de diabetes en animales de experimentación, así como tampoco sobre la sensibilidad a la insulina *in vivo* o *in vitro*.

Dado que el diseño experimental del presente trabajo no incluyó la evaluación de posibles mecanismos de generación de insulinoresistencia, no podemos realizar más que especulaciones con respecto a los resultados observados. Se puede mencionar, por ejemplo, la puesta en marcha de un estado proinflamatorio mediado por el incremento de radicales libres de oxígeno que, como ha sido revisado previamente¹⁸, puede abocar en la generación de insulinoresistencia. Distintos autores han demostrado activación de mecanismos de inflamación, tales como incremento de los niveles de TNF- α ⁴² o de la producción de prostaglandinas E2 y F2 α ⁴³ tras la administración de GBHs. La presencia incrementada de células inflamatorias señalada por nosotros y por Benedetti et al.¹⁶ es también una clara demostración de la activación de procesos inflamatorios a nivel hepático. Otro mecanismo potencialmente involucrado en el incremento de la insulinoresistencia observado tras la exposición a sacarosa y GBH en forma conjunta sería la alteración de la flora bacteriana inducida por el fitofármaco. En este sentido se ha descrito que el glifosato genera alteraciones *in vitro* de la microbiota en ganado bovino⁴⁴ y en aves de corral⁴⁵. Finalmente, una publicación reciente de Martini et al.⁴⁶ señala que, en adipocitos en cultivo, el glifosato inhibe la activación de los receptores PPAR γ , efecto que podría contribuir a la generación de insulinoresistencia.

Además de la ausencia de evaluaciones mecánicas y de una titulación de la dosis requerida para alcanzar los efectos observados, otra debilidad de

nuestro estudio puede residir en el hecho de que no se usó glifosato en forma pura, o de alguna de sus sales, sino en forma de un compuesto herbicida que lo incluía en su formulación junto a otros elementos, como el surfactante polioxietileno amina (POEA) y excipientes no declarados en la hoja de seguridad del producto⁴⁷. Resulta difícil separar la toxicidad del glifosato de aquella correspondiente a la formulación utilizada, así como también determinar la contribución del surfactante presente en la misma a los efectos observados. En general, existe consenso en que los herbicidas que asocian POEA al glifosato son más tóxicos que el glifosato en forma aislada^{42,48-50}. Existen, por otro lado, estudios experimentales que sugieren que la POEA tiene toxicidad por sí sola⁵¹. El principal metabolito del glifosato, ácido aminometilfosfónico o AMPA, tiene además efectos tóxicos demostrados en distintos sistemas celulares⁵². Finalmente la toxicidad podría presentar, de acuerdo a Caglar y Kolankaya, un dimorfismo sexual⁵³. Estos resultados resaltan aún más la complejidad del problema planteado por la utilización de grandes cantidades de GBHs en base a la falsa premisa de la baja toxicidad de su componente activo, pero sin tener en cuenta que se trata de compuestos con múltiples ingredientes, cada uno ligado quizás a efectos tóxicos independientes o aditivos.

En conclusión, nuestros resultados muestran que la administración de un herbicida conteniendo glifosato en dosis discretamente elevadas, teniendo en cuenta los niveles de esta sustancia demostrados en productos agropecuarios tratados con estos fitoquímicos, pero muy inferiores a las consideradas tóxicas por organismos de protección ambiental, induce *per se* cambios histológicos hepáticos (esteatosis, inflamación y fibrosis, disrupción de la histoarquitectura normal) y potencia la insulinoresistencia y el estrés oxidativo generados por la administración concomitante de una dieta rica en sacarosa.

Financiamiento del estudio

El presente estudio fue subsidiado por la Universidad Nacional de Litoral en el marco del Programa de Promoción y Apoyo a la Investigación en Temas de Interés Institucional (PAITI, Resolución C.S. N° 653/2011).

BIBLIOGRAFÍA

1. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Gastroenterology* 2006; 40 (3) Suppl 1:S5-10.
2. Angulo P. GI Epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 25; 883-889.
3. Rafiq N, Bai Ch, et al. Long-term follow up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009; 7; 234-238.
4. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126: 460-8.
5. Anderson N, Borlak J. Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis and steatohepatitis. *Pharmacol. Rev.* 2008; 60:311-357.
6. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79:537-43.
7. Angelico F, Del Ben M, Conti R, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90:1578-1582.
8. Pengue W. Producción agroexportadora e inseguridad alimentaria: el caso de la soja argentina. *Rev. Iber. Econ. Ecol.* 2004; Vol. 1: 46-55.
9. Trigo E, Cap E. Diez años de cultivos genéticamente modificados en la agricultura argentina; 2006. <http://www.argenbio.org/h/biblioteca/index.php> (Acceso: 24/03/2016)
10. Monroy C, Cortez A, Sicard D, Restrepo H. Cytotoxicity and genotoxicity of human cells exposed in vitro to glyphosate. *Biomedica* 2005; 25:335-345.
11. Adam A, Marzuki A, Arman H, Asís M. The oral and intratracheal toxicities of Roundup and its components to rats. *Vet. Hum. Toxicology.* 1997; 39 (3):147-151.
12. Sawada Y, Nagai Y, Ueyama M. Probable toxicity of the surface active agent in commercial herbicide containing glyphosate. *Lancet* 1988; 6(1):299-303.
13. Hietanen E, Linnainmaa K, Vainio H. Effects of phenoxy-herbicides and glyphosate on the hepatic and intestinal biotransformation activities in the rat. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh).* 1983; 53:103-112.
14. Peluso M, Munnia A, Bolognesi C, Parodi S. 32P-Postlabeling detection of DNA adducts in mice treated with the herbicide Roundup. *Environ. Mol. Mutagen.* 1998; 31:55-59.
15. Beuret C, Zirulnik F, Gimenez S. Effect of the herbicide glyphosate on liver lipoperoxidation in pregnant rats and their fetuses. *Reproduct. Toxicol.* 2005; 19:501-504.
16. Benedetti A, Vituri L, Trentin A, Domingues M, Alvarez-Silva M. The effects of sub-chronic exposure of Wistar rats to the herbicide Glyphosate-Biocarb. *Toxicol. Lett* 2004; 153:227-32.
17. Food and Agriculture Organization/World Health Organization (FAO/WHO). Pesticide residues in food 1986. Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPPR), Rome, Italy. FAO Plant Production and Protection Paper 78/2, p. 63 (1987).
18. Evans JL, Maddux BA, Goldfine ID. The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance. *Antioxid. Redox. Signal.* 2005; 7:1040-52.
19. Sakai K, Matsumoto K, Nishikawa T, Suefuji, et al. Mitochondrial reactive oxygen species reduce insulin secretion by pancreatic beta-cells. *Biochem Biophys Res. Commun.* 2003; 300:216-22.
20. Lapertosa S, González C, Benítez J, Céspedes MS, Bordón C, de Loredó L, Santoro S, de Sereday M. Prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 en población adulta de Gobernador Virasoro, Provincia de Corrientes. *Revista ALAD* 2009; 17: 1-18.
21. Ministerio de Salud de la Nación. Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades No Transmisibles. http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt-2015_09_04_encuestanacional_factores_riesgo.pdf (acceso 24/03/2016).

22. Lúquez H, De Loredó L, Madoery RJ, Luquez H (h), Senestrari D. Síndrome metabólico: prevalencia en dos comunidades de Córdoba, Argentina, de acuerdo con definiciones ATP-III y OMS. *Rev. Fed. Arg. de Cardiología* 2005; 34: 80-95.
23. Ferreira M del R, Lombardo YB, Chicco A. β -Cell adaptation/dysfunction in an animal model of dyslipidemia and insulin resistance induced by the chronic administration of a sucrose-rich diet. *Islets* 2010; 2:367-73.
24. Zago V, Lucero D, Macri EV, et al. Circulating very-low-density lipoprotein characteristics resulting from fatty liver in an insulin resistance rat model. *Ann Nutr. Metab.* 2010; 56(3):198-206.
25. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
26. Trujillo E, Vásquez B, del Sol M. Características estereológicas del hígado de rata (*Rattus norvegicus*) sometidas a menopausia inducida por ovariectomía. *International Journal of Morphology*. Dic. 2011. Vol. 29 N° 4.
27. Carrara Moreti DL, Lopes RA, Vinha D. Efectos del albendazol en el hígado de feto de rata. *Estudios morfológicos y morfométricos*. *Int. J. Morphol.* 2005. 23(2):111-120.
28. Pomeranic Y, Grion N, Gadda L, Pannunzio V, Podesta EJ, Cymering CB. Adrenocorticotropin induces heme oxygenase-1 expression in adrenal cells. *J. Endocrinol.* (2004) 180: 113-24.
29. Williams GM, Kroes R, Munro IC. Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2000 Apr; 31(2 Pt 1):117-65.
30. Aspelin A, Grube AH. Pesticide industry sales and usage: 1996 and 1997 market estimates, Office of Pesticide Programs, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C.; 1999. <http://1.usa.gov/20qXcOb>. Acceso: 24/03/2016
31. Benbrook C. Trends in the use of glyphosate herbicide in the U.S. and globally. *Environmental Sciences Europe*. 2015; 28(3). <http://dx.doi.org/10.1186/s12302-016-0070-0>. Acceso: 24/03/2016.
32. UK Department for Environment, Food & Rural Affairs. PRiF: Monitoring program. <http://www.food.gov.uk/business-industry/farmingfood/pesticides>. Acceso: 24/04/2016.
33. Test Biotech. High levels of residues from spraying with glyphosate found in soybeans in Argentina. 2013. <http://www.testbiotech.org/node/926>. Acceso: 24/03/2016.
34. Aris A, Leblanc S. Maternal and fetal exposure to pesticides associated to genetically modified foods in Eastern Townships of Quebec, Canada. *Reprod. Toxicol.* 2011, 31:528-33.
35. Krüger M, Schrödl W, Neuhaus J, Shehata AA. Field investigations of glyphosate in urine of danish dairy cows. *J. Environ Anal Toxicol.* (2013) 3: 186. doi:10.4172/2161-0525.1000186.
36. Myers JP, Antoniou MN, Blumberg B, Carroll L, Colborn T, Everett LG, Hansen M, Landrigan PJ, Lanphear BP, Mesnage R, Vandenberg LN, Vom Saal FS, Welshons WV, Benbrook CM. Concerns over use of glyphosate-based herbicides and risks associated with exposures: a consensus statement. *Environ Health.* 2016; 15:19.
37. Guyton KZ, Loomis D, Grosse Y, El Ghissassi F, Benbrahim-Talaa L, Guha N, Scoccianti C, Mattock H, Straif K, International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group ILC. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *Lancet Oncol.* 2015; 16:490-491.
38. Astiz M, Alaniz MT, Marra CA. Effect of pesticides on cell survival in liver and brain rat tissues. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2009; 72: 2025-2032.
39. Peixoto F. Comparative effects of the Roundup and glyphosate on mitochondrial oxidative phosphorylation. *Chemosphere* 2005; 61: 1115-1122.
40. Montgomery MP, Kamel F, Saldana TM, Alavanja MCR, Sandler DP. Incident diabetes and pesticide exposure among licensed pesticide applicators: Agricultural Health Study, 1993-2003. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 167:1235-1246.
41. Mink PJ, Mandel JS, Lundin J, Sceurman BK. Epidemiologic studies of glyphosate and non-cancer health outcomes: a review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2011; 61:172-184.
42. El-Shenawy NS. Oxidative stress responses of rats exposed to Roundup and its active ingredient glyphosate. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2009; 28: 379-385.
43. Astiz M, Hurtado de Catalfo GE, García MN, Galletti SM, Errecalde AL, de Alaniz MJT, Marra CA. Pesticide-induced decrease in rat testicular steroidogenesis is differentially prevented by li-poate and tocopherol. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2013; 91:129-138.
44. Ackermann W, Coenen M, Schrödl W, Shehata AA, Krüger M. The influence of glyphosate on the microbiota and production of botulinum neurotoxin during ruminal fermentation. *Curr. Microbiol.* 2015; 70:374-82.
45. Shehata AA, Schrödl W, Aldin AA, Hafez HM, Krüger M. The effect of glyphosate on potential pathogens and beneficial members of poultry microbiota in vitro. *Curr. Microbiol.* 2013; 66:350-8.
46. Martini CN, Gabrielli M, Brandani JN, Vila M del C. Glyphosate inhibits PPAR gamma induction and differentiation of preadipocytes and is able to induce oxidative stress. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2016; Apr 4. doi: 10.1002/jbt.21804. [Epub previo a la impresión]
47. Nufarm. <http://www.nufarm.com/assets/17054/1/CREDIT480SL.pdf>. Acceso: 24/03/2016.
48. Kim YH, Hong JR, Gil HW, Song HY, Hong SY. Mixtures of glyphosate and surfactant TN20 accelerate cell death via mitochondrial damage-induced apoptosis and necrosis. *Toxicol. In Vitro* 2013; 27: 191-197.
49. Defarge N, Mesnage R, Gress S, Seralini GE. Letter to the editor: developmental and reproductive outcomes of roundup and glyphosate in humans and animals. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews* 2012; 15: 433-440.
50. Chaufan G, Coalova I, Ríos de Molina M del C. Glyphosate commercial formulation causes cytotoxicity, oxidative effects, and apoptosis on human cells: differences with its active ingredient. *Int. J. Toxicol.* 2014; 33: 29-38.
51. Defarge N, Takács E, Lozano VL, Mesnage R, Spiroux-Vendômois J, Seralini GE, Székács A. Co-formulants in glyphosate-based herbicides disrupt aromatase activity in cells below toxic levels. *Int. J. Environ Res. Public Health* 2016; 13, 264; doi:10.3390/ijer-ph13030264.
52. Mañas F, Peralta L, Raviolo J, García Ovando H, Weyers A, Ugnia L, González Cid M, Larripa I, Gorla N. Genotoxicity of AMPA, the environmental metabolite of glyphosate, assessed by the Comet assay and cytogenetic tests. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2009; 72: 834-7.
53. Caglar S, Kolankaya D. The effect of sub-acute and sub-chronic exposure of rats to the glyphosate-based herbicide Roundup. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2008; 25: 57-62.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DIABETES EN SITUACIONES ESPECIALES Y COMPLICACIONES CRÓNICAS: GUÍAS DE RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA 2015. COMITÉ DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR. SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

HYPERTENSION AND DIABETES IN SPECIAL SITUATIONS AND CHRONIC COMPLICATIONS: GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE 2015. COMMITTEE ON HYPERTENSION AND OTHER CARDIOVASCULAR RISK FACTORS. ARGENTINE SOCIETY OF DIABETES

Silvana Milrad¹, Ángela M Luongo², Eva López González³, Alicia Beatriz García⁴, Solange Houssay⁵, María Lidia Ruiz Morosini⁶, María Cristina Varela⁷, Alejandro Chertkoff⁸, Mabel Ferraro⁹, Blanca Ozuna¹⁰, Liliana Glatstein¹¹, Natalia Basualdo¹², Fabiana Calabria¹³, Guillermo Dieuzeide¹⁴, Julieta Méndez¹⁵, Alicia Elbert¹⁶, Alfredo Wassermann¹⁷, Alberto Villamil¹⁸, Ricardo Antonucci¹⁹, Mario Saravia²⁰, Ramiro Sánchez²¹, Guillermo Burlando²²

RESUMEN

Introducción: la hipertensión arterial (HA) y la diabetes mellitus (DM) son enfermedades de alta prevalencia y frecuentemente asociadas.

Objetivo: brindar los conocimientos para la práctica clínica que favorezca la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas adecuadas.

Metodología: basándonos en la evidencia disponible, los grandes ensayos clínicos publicados en los últimos cuatro años y la adaptación de los recursos diagnósticos y terapéuticos de nuestro país, se elaboraron estas "Recomendaciones para la Práctica Clínica"; enfocando situaciones especiales como embarazo, niñez, adulto mayor y complicaciones crónicas.

Conclusiones: la HA aumenta la progresión y el desarrollo de las complicaciones crónicas micro y macrovasculares. El impacto del tratamiento de la HA es significativo en la reducción de la morbimortalidad de las personas con DM y en la aparición y progresión de las complicaciones micro y macrovasculares. En la mayoría de los adultos con HA y DM el objetivo es alcanzar una PA (presión arterial) <140/90 mmHg. Siendo las metas menos estrictas en los adultos mayores frágiles. En personas con trasplante renal, en RAC (relación albúmina/creatinina) >300 mg/g, en jóvenes, los objetivos podrían ser menores (<130-80 mmHg), si se logran sin efectos adversos asociados al tratamiento. Evitar PAD (presión arterial diastólica) <60 mmHg en personas mayores de 60 años.

La elección de fármacos dependerá de la edad, el momento biológico, si existe intolerancia o alguna contraindicación y acorde al objetivo terapéutico de cada complicación crónica. El tratamiento debe ser temprano y las metas terapéuticas deberán ser individualizadas según grupo etario, comorbilidades y daño de órgano blanco.

Palabras claves: diabetes, hipertensión arterial, nefropatía, enfermedad cardiovascular, adulto mayor.

ABSTRACT

Introduction: arterial hypertension (AH) and diabetes mellitus (DM) are diseases of high prevalence which are frequently associated.

Objective: to provide useful information and relevant knowledge to support clinical practices that aim at optimizing the diagnosis and offering appropriate therapeutic decisions.

Methodology: these Guidelines for Clinical Practice were created based on the evidence available, large clinical trials published in the last years and adapted diagnostic and therapeutic resources in our country. The outcomes of our effort resulted in a set of recommendations, focusing on special situations such as pregnancy, childhood, the elderly, and chronic complications.

Conclusions: AH increases the progression and development of chronic micro and macro vascular complications related to DM. The impact of Hypertension treatment is highly significant in reducing morbidity and mortality in people with diabetes, and in the onset and progression of micro and macrovascular complications. In most adults with DM and HA the goal it is to achieve BP <140/90 mmHg. In more vulnerable elderly, targets are less tight. In people with kidney transplantation, ACR (albumin/creatinine ratio) >300 mg/g, young adults, objectives may be lower (<130-80 mmHg) if achieved without adverse events related to treatment. Avoid DBP <60 mmHg in people over 60 years.

The choice of treatment will depend on age, intolerance or any contraindication and according to the therapeutic target of each chronic complication. The treatment should be early and therapeutic goals should be individualized according to the age, comorbidities and target organ damage.

Key words: diabetes, hypertension, nephropathy, cardiovascular disease, elderly.

- ¹ Hospital Manuel Rocca, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (GCBA), Argentina
- ² Consultorios Médicos Pueyrredón, Banfield. Prov. Bs. As., Argentina
- ³ Consultorio de Nutrición y Diabetes Vicente López, Bs As., Argentina
- ⁴ Hospital Gral. Agudos E. Tornú, GCBA, Argentina
- ⁵ Hospital Gral. Agudos E. Tornú, GCBA, Argentina
- ⁶ Centro de Diabetes y Enfermedades Metabólicas, CODIME, Argentina
- ⁷ Hospital Central de San Isidro, Dr. Melchor Posse, Bs As, Argentina
- ⁸ Hospital de Clínicas, Universidad Buenos Aires, CABA, Argentina
- ⁹ Hospital de Niños Pedro de Elizalde, CABA, Argentina
- ¹⁰ Hospital de Pediatría Juan P Garrahan, CABA, Argentina
- ¹¹ Maternidad Provincial de Córdoba, Córdoba, Argentina
- ¹² Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, CABA, Argentina
- ¹³ Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, CABA, Argentina
- ¹⁴ Hospital Ntra. Sra. del Carmen Chacabuco. Prov. Bs As., Argentina

Integrantes de la "Guía de Recomendaciones para la Práctica Clínica"

Coordinadora: Silvana Milrad

Secretaria: Ángela M. Luongo

Asesores: Guillermo Burlando, Ramiro Sánchez

Comisiones de trabajo:

Mesa 6: Situaciones especiales: niños y adolescencia. Embarazo. Adulto Mayor. Coordinadora: María Lidia Ruiz. Secretario: Alejandro Chertkoff.

Integrantes: Mabel Ferraro, Blanca Ozuna, Fabiana Calabria, Guillermo Dieuzeide

Mesa 7: Complicaciones crónicas: enfermedad renal, retinopa-

- ¹⁵ Hospital Vélez Sarsfield, GCBA, Argentina
- ¹⁶ Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA), Argentina
- ¹⁷ Hospital Municipal de Vicente López, Bs.As., Argentina
- ¹⁸ Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, CABA, Argentina
- ¹⁹ Hospital de Clínicas de la Universidad Buenos Aires, CABA, Argentina
- ²⁰ Hospital Universitario Austral, Prov. Bs As., Argentina
- ²¹ Fundación Favaloro, CABA, Argentina
- ²² Hospital Gral. Agudos E. Tornú, GCBA, Argentina

Contacto del autor: Silvana Milrad

E-mail:silvana@intramed.net

Correspondencia: Vera 42 3° piso depto. "A" (C1414AOB), CABA, Argentina

Tel.: (5411)-5000-1957

Fecha de trabajo recibido: 30/11/15

Fecha de trabajo aceptado: 21/03/16

tía diabética, enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica.

Coordinadora: María Cristina Varela. Secretaria: Julieta Méndez
Integrantes: Alicia Elbert, Alfredo Wassermann, Alberto Villamil, Ricardo Antonucci, Mario Saravia

Conflicto de intereses:

Alejandro Chertkoff: disertante de Laboratorios Craveri; Mario Saravia: consultor de Novartis Argentina, disertante y consultor de Bayer Argentina; Guillermo Burlando: disertante de Laboratorios Craveri, Servier, Gador, Elea y Merck, Sharp & Dohme. Los restantes autores no presentan conflictos de intereses en relación al tema tratado en el presente artículo.

INTRODUCCIÓN Y METODOLOGÍA

1 Situaciones especiales: hipertensión arterial en pediatría

- 1.1 Clasificación
- 1.2 Criterios diagnósticos
- 1.3 Metas terapéuticas
- 1.4 Tratamiento

2 Hipertensión arterial en embarazo

- 2.1 Clasificación
 - 2.1.1 Hipertensión gestacional
 - 2.1.2 Preeclampsia
 - 2.1.3 Hipertensión crónica o preexistente
 - 2.1.4 Eclampsia
 - 2.1.5 Síndrome Hellp
- 2.2 Criterios diagnósticos
- 2.3 Evaluación de la gestante hipertensa
 - 2.3.1 Clínica
 - 2.3.2 Exámenes de laboratorio
 - 2.3.3 Ecografía obstétrica
 - 2.3.4 Eco doppler fetal
- 2.4 Metas terapéuticas

2.5 Tratamiento

2.5.1 No farmacológico

2.5.2 Farmacológico

3 Hipertensión arterial en el adulto mayor

- 3.1 Clasificación
- 3.2 Criterios diagnósticos en el adulto mayor
- 3.3 Metas terapéuticas
- 3.4 Tratamiento
 - 3.4.1 Recomendaciones de tratamiento antihipertensivo en adultos mayores
 - 3.4.2 Recomendaciones de tratamiento de la hipertensión en adultos mayores frágiles

4 Complicaciones crónicas: hipertensión arterial en la nefropatía diabética

- 4.1 Definición de hipertensión y objetivos terapéuticos
- 4.2 Tratamiento
- 4.3 Hipertensión en el tratamiento sustitutivo de la función renal

5 Hipertensión arterial en la retinopatía diabética

- 5.1 Impacto de la HA en la retinopatía diabética
- 5.2 Beneficios del tratamiento de la HA en la evolución de la retinopatía diabética

6 Hipertensión arterial en la enfermedad coronaria

- 6.1 Beneficios del tratamiento de la HA en las complicaciones macrovasculares.
- 6.2 Objetivos de PA en la persona con enfermedad coronaria
- 6.3 Tratamiento

7 Hipertensión arterial en DM con enfermedad vascular periférica

- 7.1 Beneficios del tratamiento de la hipertensión arterial en la enfermedad vascular periférica
- 7.2 Tratamiento

8 Hipertensión arterial y accidente cerebrovascular

- 8.1 Impacto
- 8.2 Metas terapéuticas
- 8.3 Beneficios del tratamiento
- 8.4 Tratamiento

9 CONCLUSIONES

10 BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HA) es un importante problema de Salud Pública por su elevada prevalencia y por ser la principal causa de mortalidad mundial. Uno de cada tres adultos en el mundo presenta HA, siendo el principal factor que contribuye a la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca¹. En Argentina la prevalencia de diabetes (DM) aumentó de 8,4 a 9,8% del año 2005 al 2013, en tanto la HA se mantuvo estable en 34%, según datos de las Encuestas Nacionales de Factores de Riesgo (2005/2009/2013)²⁻⁴. La medicina basada en la evidencia confirma que el descenso de las cifras tensionales en la persona con HA y diabetes disminuye la morbimortalidad micro y macrovascular.

La utilización de las guías de diagnóstico y tratamiento elaboradas en base a la evidencia científica y el conocimiento de expertos es una valiosa herramienta que facilita la optimización del diagnóstico y tratamiento de esta patología. Nos referiremos a situaciones especiales como el embarazo, la niñez, el adulto mayor, también la presencia de complicaciones crónicas que requieren un enfoque específico tanto para diagnóstico como en metas y tipo de tratamiento.

Ante las nuevas evidencias y las modificaciones publicadas en las últimas Guías y Consensos de las Sociedades Internacionales con respecto al manejo de la HA, el Comité de Hipertensión Arterial y Factores de Riesgo Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) realizó un encuentro de expertos en noviembre de 2014 para redactar la Actualización en "Hipertensión arterial y diabetes en situaciones especiales y complicaciones crónicas. Guías de Recomendaciones para la Práctica Clínica".

El objetivo de esta Guía es brindar información de utilidad para la práctica clínica que favorezca la toma de las decisiones diagnósticas y terapéuticas adecuadas a cada paciente, sin olvidar que estas recomendaciones son flexibles y orientativas, siendo el médico el responsable final de la toma de decisiones.

METODOLOGÍA

Para redactar la presente actualización, el Comité de Hipertensión Arterial invitó a más de 20 médicos pertenecientes a los diversos Comités de la SAD y otras Sociedades incluyendo especialistas en Nutrición, Endocrinólogos, Cardiólogos, Nefrólogos, Epidemiólogos, Pediatras u Obstetras elegidos por sus antecedentes académicos, rigor científico y experiencia en el tema.

Se constituyeron siete mesas que trabajaron en forma independiente en los meses previos al encuentro. El 20 de noviembre de 2014 se realizó la reunión de todos los integrantes para consensuar las conclusiones de cada mesa.

Tomando como base la evidencia disponible, los grandes ensayos clínicos publicados en los últimos cuatro años y la adaptación de los recursos diagnósticos y terapéuticos de nuestro país, se elaboraron las recomendaciones finales.

El grado de consenso y el nivel de evidencia alcanzado se expresó según las Normatizaciones de Guías y Consensos de la European Society of Cardiology (ESC)⁵.

Recomendaciones:

- Clase I: evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo.
- Clase II: evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad, eficacia del método, procedimiento y/o tratamiento.
- Clase IIa: el peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.

- Clase IIb: la utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.

- Clase III: evidencia o acuerdo general de que el tratamiento método/procedimiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.

Niveles de evidencia:

- Nivel de evidencia A: evidencia sólida, proveniente de múltiples estudios clínicos aleatorizados o metaanálisis.

- Nivel de evidencia B: datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado simple o de grandes estudios no aleatorizados.

- Nivel de evidencia C: consenso de opinión de expertos y/o de pequeños estudios retrospectivos.

1 Situaciones especiales: hipertensión arterial en pediatría

1.1 Clasificación

El reconocimiento de la hipertensión arterial (HA) como patología de niños y adolescentes ha aumentado en los últimos años. La detección y tratamiento de la hipertensión es indispensable para prevenir el daño en órganos blanco (DOB) y la enfermedad cardiovascular clínica en el adulto⁶⁻⁷.

Hasta hace un tiempo la atención en pediatría se dirigía hacia la identificación y tratamiento de las formas secundarias de HA. La probabilidad de identificar una causa secundaria de HA está inversamente relacionada con la edad del niño y directamente relacionada con el grado de elevación de la misma.

La valoración de la presión arterial (PA) tiene que ser parte de la rutina del examen clínico en todo niño mayor de 3 años de edad. Su medición debe ser cuidadosa y puede generar ansiedad en el niño⁶⁻⁷.

1.2 Criterios diagnósticos

La HA en niños y adolescentes se define como la presión arterial sistólica (PAS) o presión arterial diastólica (PAD) que en repetidas mediciones (tres o más) se encuentra por encima de P95 para sexo, edad y talla. Se considera pre-hipertensión la presión arterial entre P90 y P95.

Puede hacerse en posición sentada o acostada o en la falda de los cuidadores en caso de niños pequeños. Se debe tener en cuenta que el tamaño de manguito debe cubrir las dos terceras partes del brazo. La presión arterial aumenta de manera paulatina con la edad.

Se dispone de percentilos de PA de base po-

blacional específicos de talla y edad para varones y mujeres de la Task Force⁷ adoptadas también por la Sociedad Argentina de Pediatría⁸. La HA puede asociarse tanto a la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) como a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en pediatría (Tabla 1).

En niños, y particularmente adolescentes con DM1, el cambio de percentilo de PA puede asociarse al inicio de nefropatía incipiente con elevación del valor de excreción de albuminuria.

Hay que tener en cuenta que la albuminuria es frecuentemente transitoria en pediatría y la asociación con cambios en la presión arterial puede ser un elemento altamente orientador de riesgo. La HA y las alteraciones del ritmo circadiano se han relacionado en adolescentes con DM1 con riesgo mayor de retinopatía y nefropatía diabética⁹.

En este grupo de pacientes la utilización del monitoreo de 24 hs podría ser de utilidad en adolescentes con DM para valorar la falta de descenso nocturno (*non dippers*) (I-C)¹⁰.

En DM2, la hipertensión es una comorbilidad frecuente por su asociación con la obesidad. Alrededor del 36% de los adolescentes con DM2 la presenta¹¹. En estos casos es importante investigar los trastornos del sueño como apnea obstructiva en niños obesos con PA elevada ya que esta asociación es muy frecuente.

- En el Search el 8% de los participantes tenía HA¹².

- En el TODAY en DM2 el 11,6% era hipertenso al inicio y el 33,8% al final del mismo (X 3,9 años)¹³.

1.3 Metas terapéuticas

La presión arterial debe tomarse en cada consulta médica como mínimo una vez al año, de preferencia dos veces al año (I-C).

El objetivo es mantener una PA por debajo del P90. Si se encuentra entre P90 y P95 (prehipertensión) se debe iniciar tratamiento no farmacológico por tres meses. De no presentar mejoría convendría iniciar tratamiento farmacológico.

Ante HA (mayor a P95) comenzar con tratamiento farmacológico tanto en DM1 como en DM2 insistiendo en el plan de alimentación y la actividad física adecuada¹⁴. Se debe considerar el tratamiento farmacológico si hay albuminuria o compromiso de órgano blanco como hipertrofia cardíaca (Tabla 1).

1.4 Tratamiento

Las recomendaciones terapéuticas incluyen medidas no farmacológicas como plan de alimentación adecuado en calorías con aporte de sodio reducido y actividad física.

La terapia farmacológica es necesaria si hay HA sintomática o no se logra el descenso de la presión arterial con terapia no farmacológica. El tratamiento debe iniciarse con una única droga.

Las drogas para su uso en niños incluyen: inhibidores de la enzima convertidora (IECA), inhibidores del receptor de angiotensina II (ARA II), bloqueantes beta (BB), calcioantagonista (CA) y diuréticos.

Los de indicación más precisa son los IECA. Su utilización ha sido segura y efectiva en estudios a corto plazo. El objetivo de la terapia es reducir la presión arterial a menos de Perc 90. Los IECA son medicaciones seguras que además tienen efecto beneficioso en el tratamiento de la albuminuria^{7,14}.

Se debe comenzar con la dosis mínima recomendada y adecuarla según respuesta. La dosis del enalapril es 0,08/mg/kg/día hasta 5 mg/día como dosis inicial. La dosis máxima es 0,6 mg/kg/día hasta 40 mg/día. Entre los efectos adversos podemos citar: tos seca, más raramente hiperkalemia, hipoglucemia, aumento de la excreción de Zn, cefaleas, náuseas e hipotensión arterial severa en anestesia⁷.

Es importante considerar en adolescentes mujeres su teratogenicidad y garantizar la anticoncepción durante su utilización. Pueden provocar retraso de crecimiento intrauterino, hipoplasia de túbulo renales, déficit en la osificación, oligohidramnios, hipoplasia pulmonar y ductus persistente en el feto. Si tiene efectos adversos se puede iniciar CA^{7,14}.

Ante la presencia de HA es importante el seguimiento con el especialista en hipertensión o cardiólogo infantil (Tabla 1).

2 Hipertensión arterial en el embarazo

Los trastornos hipertensivos complican alrededor del 10% de los embarazos, de los cuales las formas severas constituyen el 4,4% de todos los nacimientos.

La preeclampsia (PE) complica el 3-14% de todos los embarazos, el 30% de las gestaciones múltiples, el 30% de los embarazos en mujeres con DM y el 20% de las gestaciones en las mujeres con hipertensión arterial crónica. Sin embargo, dos tercios de todos los casos ocurren en embara-

zadas que, fuera de este desorden, son nulíparas sin otras complicaciones aparentes¹⁵.

En el año 2012, en Argentina, fue la segunda causa de muerte materna, con el 18,5% de todas las muertes¹⁵.

2.1 Clasificación¹⁶

2.1.1 Hipertensión gestacional

Es la detección de valores de PA $\geq 140/90$ mmHg en dos tomas separadas por 6 hs, descubierta por primera vez después de las 20 semanas de gestación. El diagnóstico de hipertensión gestacional o hipertensión inducida por el embarazo (HIE) se confirma si la PA ha retornado a valores normales dentro de las 12 semanas postparto.

2.1.2 Preeclampsia

Es un desorden multisistémico, caracterizado por daño endotelial que se manifiesta, en general, a partir de las 20 semanas de gestación. Se diagnostica con valores de PA $\geq 140/90$ mmHg asociado a daño de órgano blanco (los órganos que pueden afectarse son: hígado, riñón, SNC, placenta, sistema de la coagulación y cardiopulmonar; según la lesión que presentan y el número de órganos afectados determina la severidad de la misma).

Se puede subclasificar en:

- Preeclampsia leve: cuando los valores de PA son $\geq 140/90$ mmHg, en dos ocasiones separadas por al menos 4 hs, con proteinuria igual o superior a 300 mg/24 hs y menor a 5 gr/24 hs.

- Preeclampsia grave: cuando los controles de PA son $\geq 160/110$ mmHg o aún con valores menores, pero asociados a uno o más de los siguientes eventos clínicos o de laboratorio (indicativos de daño endotelial en órgano blanco): proteinuria: $\geq 5g/24$ hs; alteraciones hepáticas (aumento de transaminasas); epigastralgia persistente, náuseas, vómitos; dolor en cuadrante superior en el abdomen; alteraciones hematológicas (trombocitopenia (Rto. plaquetas $<100.000/mm^3$), hemólisis, CID (coagulación intravascular diseminada); alteraciones renales: creatinina sérica $>0,8$ mg/dl, oliguria (menos de 50 ml/hora); alteraciones neurológicas (hiperreflexia tendinosa, cefalea persistente, hiperexcitabilidad psicomotriz, depresión del sensorio); alteraciones visuales (visión borrosa, escotomas centellantes, fotofobia, diplopía, amaurosis fugaz o permanente); restricción del crecimiento intrauterino (oligoamnios); despren-

dimiento de placenta; cianosis, edema agudo de pulmón (sin cardiopatía preexistente).

Excepcionalmente podrá manifestarse antes de las 20 semanas si se asocia a enfermedad trofoblástica gestacional o síndrome antifosfolípido severo.

2.1.3 Hipertensión crónica o preexistente

Es la HA diagnosticada antes del embarazo o durante las primeras 20 semanas de gestación, o HA que se diagnostica por primera vez durante el embarazo y no resuelve a las 12 semanas postparto.

2.1.4 Eclampsia

Desarrollo de convulsiones tónico-clónicas y/o de coma inexplicado durante el embarazo o el postparto, en personas con signos o síntomas de preeclampsia.

2.1.5 Síndrome Hellp

Grave complicación caracterizada por la presencia de hemólisis, disfunción hepática y trombocitopenia, que representa el mayor grado de daño orgánico de la HA en el embarazo.

2.2 Criterios diagnósticos^{15,16}

Se diagnostica HA al registro de dos tomas de PA $\geq 140/90$ mmHg separadas por 6 horas.

Se recomienda internación/observación (ambulatoria o diurna) a toda paciente embarazada con HA gestacional y PAD entre 90 y 99 mmHg para control de PA.

2.3 Evaluación de la gestante hipertensa

2.3.1 Clínica: anamnesis orientada a la patología, examen clínico completo.

2.3.2 Exámenes de laboratorio: función renal y hepática, estudios hematológicos.

2.3.3 Ecografía obstétrica

2.3.4 Eco doppler fetal: en embarazos de más de 26 semanas.

2.4 Metas terapéuticas¹⁷⁻¹⁹

La meta terapéutica es prevenir la eclampsia, las complicaciones severas cerebrovasculares, cardiovasculares y la muerte materna.

No es recomendable reducir la PAS < 120 y la PAD < 80 mmHg como objetivo del tratamiento farmacológico. Se recomienda^{16,17}:

- Iniciar tratamiento farmacológico con PA $\geq 150/100$ mmHg.

- Evitar el descenso brusco de la PA para no reducir el flujo útero-placentario que pueda comprometer la salud del feto.

- Interrumpir la gestación en pacientes con: eclampsia; HA no controlada; preeclampsia grave con deterioro progresivo de la función renal, hepática y cardíaca; retardo del crecimiento intrauterino con alteración de la vitalidad fetal y/o Doppler patológico (I-B).

En pacientes con HA leve a moderada ($\geq 140/90$ a $\leq 155/105$ mmHg), se podrá iniciar medicación antihipertensiva vía oral, con el fin de reducir el riesgo de desarrollar HA severa, aunque no disminuye el riesgo de progresión a preeclampsia, ni la aparición de complicaciones maternas y/o fetales.

El sulfato de magnesio debe utilizarse como droga de primera línea para la prevención de las convulsiones eclámpticas durante el embarazo, parto o puerperio en mujeres con preeclampsia grave. La exposición al sulfato de magnesio in útero no se asocia con riesgo de muerte o incapacidad para los niños a los 18 meses de seguimiento, ni para las madres en el seguimiento a los 2 años (I-A) (Tabla 1).

2.5 Tratamiento^{14,17,20} (Tabla 1)

2.5.1 No farmacológico

Los cambios en el estilo de vida son parte del tratamiento no farmacológico. Como en todas las embarazadas, el uso de alcohol y tabaco se desaconseja. El consumo de alcohol puede empeorar la HA materna y el hábito de fumar se asocia a desprendimiento de placenta y RCIU.

No se recomienda la restricción de sodio en la dieta de pacientes con HA gestacional o preeclampsia.

La suplementación con calcio de al menos 1g/día reduciría el riesgo de preeclampsia en un 78% en las pacientes con alto riesgo (RR=0.22; 95% CI 0.12-0.42) y un 32% en mujeres con bajo riesgo (RR 0.68%, 95% CI 0.49-0.94). Se recomienda la suplementación con calcio con dosis por lo menos 1gr/día en aquellas mujeres con baja ingesta del mismo en su dieta habitual (< 600 mg/día) (I-A).

2.5.2 Farmacológico^{16,17}

La finalización del embarazo es la terapia apropiada para la madre pero puede no serlo para el feto y/o neonato.

Las drogas recomendadas son:

- Alfa metildopa: 250 a 2.000 mg/día, 250-500 mg en 2 a 4 tomas.
- Labetalol: 200 a 1.200 mg/día en 2 a 3 dosis.
- Nifedipina: 10 a 40 mg/día en 1 ó 2 dosis de liberación lenta.

Si la PA llega a valores de 170/110 mmHg, estamos frente a una emergencia hipertensiva y el tratamiento farmacológico recomendado es:

- Labetalol: 20 mg (1 ampolla) en bolo IV lento. Efecto máximo: a los 5 minutos, repetir de ser necesario, duplicando la dosis (40 mg=2 ampollas) a los 15 minutos, si persiste la HA, duplicar dosis (80 mg=4 ampollas). A los 15 minutos repetir dosis anterior (80 mg=4 ampollas) si no revierten cifras tensionales. Dosis máxima iv total: 220-300 mg u 80 mg por bolo (I-A).

- Nifedipina: 10 mg. Vía oral cada 20-30-40 minutos según respuesta hasta dosis máxima de 40 mg (sólo con paciente consciente) (I-A).

- Hidralazina: 5 mg IV, luego continuar con 5 a 10 mg IV cada 15-20 minutos hasta alcanzar una dosis total de 40 mg. Continuar con la dosis efectiva alcanzada cada 6 hs.

No se recomienda el uso de clonidina por su asociación con efecto hipertensivo al discontinuar: "efecto rebote"; hipotensión arterial brusca con reducción del flujo útero-placentario y depresión del SNC (somnolencia-confusión) que pueden confundir pródromos de eclampsia, ni prazosín o atenolol (se asoció a RCIU- I D) (SOGC, 2009).

Se deberá tener en cuenta que todas las drogas antihipertensivas atraviesan la placenta.

Se contraindican en el embarazo: IECA, ARA II por asociarse a RCIU, oligoamnios, muerte fetal y complicaciones renales del recién nacido (III-A).

3 Hipertensión en el adulto mayor

3.1 Clasificación

La población mayor de 65 años va en aumento. Según datos del último Censo Nacional (2010, INDEC) en Argentina era 10,2%, proyectándose para 2025 a 13,5%. La prevalencia de HA en las personas adultas mayores con diabetes es alta, en algunas estadísticas ronda el 81%²¹⁻²⁶.

Existen diferentes clasificaciones de adultos mayores para el tratamiento de HA: ^{21,27,28}

- Adulto mayor: entre 65 y 80 años.
- Adulto muy mayor: mayor de 80 años.

Otra clasificación considerada el estado funcional²¹:

- Sub-categoría 1: independiente. Pacientes independientes en actividades de la vida diaria (AVD) que requieren mínima asistencia.

- Sub-categoría 2: frágiles. Requieren asistencia en AVD (subcategoría A: descenso peso, fatiga; subcategoría B: trastornos cognitivos).

- Sub-categoría 3: etapa final. Expectativa de vida menor a 1 año.

Datos del Framingham Hearth Study indican que la mayoría de los adultos mayores desarrolla HA sistólica aislada. Esto sugiere una patogénesis diferente en hipertensos adultos mayores con HA que la diferencia de los individuos con HA clásica. Esto se debería a una notable ampliación de la presión de pulso (PP) en la HA, originando un remodelamiento y engrosamiento de todas las arterias elásticas. El mecanismo involucrado incluye fibrosis, hiperplasia e hipertrofia en las células del músculo liso vascular con pérdida de la contractilidad del mismo, depósitos de colágeno, fragmentación de la lámina de elastina, disfunción endotelial y calcificación arterial con disminución de las fibras elásticas, arterioesclerosis, llevando a cambios en la función vascular con una mayor rigidez arterial²⁵.

También debemos tener en cuenta que con la edad se producen cambios a nivel de la masa renal; entre los 30 y 85 años hay una disminución del 20 al 25% de la misma con progresión de la esclerosis y fibrosis intersticial disminuyendo también el filtrado glomerular. Otras variables homeostáticas involucradas son una alteración de la ATP Na⁺- K⁺ y el aumento del intercambio de Na⁺- Ca⁺⁺, evidenciándose también una alteración del barorreflejo aórtico y carotideo.

Con respecto a la función cognitiva, la HA no controlada en edades medias de la vida es responsable de hasta un 60% de las demencias en adultos mayores. Diversos estudios, sugieren que el descenso de los niveles de PA brusco en adultos muy mayores contribuye a un deterioro cognitivo más rápido y severo²⁹.

3.2 Criterios diagnósticos en el adulto mayor^{21,27,28}

Un diagnóstico de HA en persona adulta mayor con DM se establece al determinar PAS >140 y/o PAD >90 mmHg según los procedimientos estandarizados.

Debe considerarse la posibilidad de hipertensión arterial refractaria cuando presenta valores

elevados de presión arterial pese a la utilización de una combinación de tres drogas, a dosis máximas toleradas, una de las cuales debe ser un diurético.

3.3 Metas terapéuticas^{14,23}

Estudios como el ACCORD y ADVANCE^{30,31}, entre otros, incluyeron un porcentaje importante de adultos mayores otorgando evidencia para la meta de PA en este grupo etáreo.

- En el adulto menor de 80 años cuando la PAS es >160 mmHg, hay evidencia sólida para recomendar reducir la PAS entre 150-140 mmHg (I-A).
- En mayores de 65 años entrenados y/o independientes se puede buscar una meta de PAS <140 mmHg si es bien tolerada (II -B).
- En adultos mayores de 80 años con PAS inicial >160 mmHg reducirla a valores entre 140 a 150 mmHg en personas que estén en condiciones físicas y mentales buenas (I-B). Sólo se debe iniciar tratamiento en adultos mayores frágiles que presentan ACV (accidente cerebrovascular), IC (insuficiencia cardíaca) y/o PAS >180 mmHg (I-A) (Tabla 1).

3.4 Tratamiento^{14,17,21,27,29,32}

Tanto las guías internacionales como las nacionales recomiendan incluir, en primer lugar, el tratamiento no farmacológico y posteriormente el tratamiento farmacológico.

Se debe enfatizar el descenso de peso, reducir el consumo de sodio, el aumento de la actividad física aeróbica y la cesación tabáquica.

Al iniciar el tratamiento farmacológico debemos recordar que la farmacocinética de las drogas es diferente en este grupo etáreo por presentar:

- Alteraciones en la absorción: menor producción gástrica de ácido clorhídrico y disminución en la motilidad gastrointestinal.
- Alteraciones en la distribución: disminución en la masa corporal total con aumento de la grasa corporal y disminución de la albúmina plasmática.
- Alteraciones en el metabolismo: disminución de la masa y el flujo hepático alterando su capacidad metabólica.
- Alteraciones en la excreción: por la disminución del filtrado glomerular y flujo renal.

Ya desde la década de 1990 con los estudios SHEP, SYSTEUR, SYST-CHINA y STOP 2 quedó demostrado que el tratamiento farmacológico es efectivo disminuyendo la morbilidad CV, la ECV, el ACV y mortalidad.

En mayores de 65 años el uso de drogas de

clase específica es similar al recomendado en la población general.

En personas hipertensas adultas mayores con PP aumentada, la PAS se debe descender lentamente y los descensos de PAD puede aumentar el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) con lo cual se debe evaluar cuidadosamente todo signo o síntoma, en especial los causados por IAM o insuficiencia cardíaca (IC). En personas con PAD elevada y enfermedad arterial coronaria (EAC) con evidencia de isquemia miocárdica, la PA deberá ser descendida lentamente y evitar disminuir la PAD a <60 mmHg en personas mayores de 60 años (II-C)²⁹ (Tabla 1).

3.4.1 Recomendaciones de tratamiento antihipertensivo en adultos mayores^{21,23,28}

- Todos los agentes antihipertensivos son recomendados (I-A).
- En el adulto mayor con DM los fármacos de primera elección son IECA o ARA II (I-A)²¹.
- Se prefieren los CA y diuréticos en HAS aislada en personas sin diabetes (I-A).
- En mayores de 80 años con buen estado general no deben utilizarse más de dos fármacos con excepción de una PAS >180 mmHg (I-A).

3.4.2 Recomendaciones de tratamiento de la hipertensión en adultos mayores frágiles^{21,23,28}

- Sólo se debe iniciar tratamiento en adultos mayores frágiles que presentan ACV, IC y/o PAS >180 mmHg (I-A).
- En adultos mayores frágiles la decisión terapéutica debe adaptarse a la tolerancia individual (I-C).

Hipertensión arterial en pediatría ^{7,8,10,14}	Recomendación y nivel de evidencia
La HA en niños y adolescentes se define como la PAS o PAD que en repetidas mediciones (tres o más) se encuentra por encima de Per c 95 para sexo, edad y talla	(I-A)
La utilización del monitoreo de 24 hs podría ser de utilidad en adolescentes con DM para valorar la falta de descenso nocturno (<i>non dippers</i>)	(I-C)
La PA a un niño debe tomarse en cada consulta médica como mínimo una vez al año, de preferencia dos veces al año	(I-C)
Los de indicación más precisa son los IECA. Su utilización ha sido segura y efectiva en estudios a corto plazo	(II-B)

Hipertensión arterial en pediatría ^{7,8,10,14}	Recomendación y nivel de evidencia
Es importante considerar en adolescentes mujeres teratogenicidad y garantizar la anti-concepción durante utilización de IECA	(I-A)
Con efectos adversos de IECA se puede iniciar CA	(I-C)
Hipertensión arterial en el embarazo ¹⁵⁻²⁰	
Se diagnostica hipertensión arterial al registro de dos tomas de presión arterial igual o mayor a 140/90 mm Hg, separadas por 6 hs	(I-A)
- Iniciar tratamiento farmacológico con PA $\geq 150/100$ mmHg - Evitar el descenso brusco de la PA para no reducir el flujo útero-placentario - Interrumpir la gestación en pacientes con: eclampsia, HTA no controlada, preeclampsia grave con deterioro de la función renal, hepática y cardíaca, retardo de crecimiento intrauterino, alteración de vitalidad fetal y/o doppler patológico	(I-B)
No se recomienda la restricción de sodio en la dieta de pacientes con hipertensión gestacional o preeclampsia	(I-C)
Las drogas recomendadas: alfa metildopa, labetalol, nifedipina	(I-A)
Contraindicados: IECA y ARA II	(III-A)
Hipertensión arterial en el adulto mayor ^{14,21,23,27,28,29}	
En mayores de 65 años entrenados y/o independientes se puede buscar una meta de PAS < a 140 mmHg si es bien tolerada	(II-B)
En mayores de 80 años independientes en adecuadas condiciones físicas y mentales con PA >160 mmHg reducir la PAS entre 150-140 mmHg	(I-A)
Sólo debe iniciarse tratamiento en adultos mayores frágiles que presentan ACV, IC y/o PAS >180 mmHg	(I-A)
Todos los agentes antihipertensivos son recomendados; en adulto mayor con DM los fármacos de primera elección son IECA o ARA II	(I-A)
En mayores de 80 años no deberían utilizarse más de dos fármacos con excepción de una PAS >180 mmHg	(I-A)
En adultos mayores frágiles la decisión terapéutica se debe adaptar a la tolerancia individual	(I-C)
Evitar descender la PAD a <60mmHg en personas >de 60 años en particular en aquellos con EAC	(II-C)

Tabla 1: Situaciones especiales.

4 Complicaciones crónicas: hipertensión arterial en la nefropatía diabética

La DM constituye la etiología más frecuente de enfermedad renal crónica (ERC), superando el tercio de los pacientes incidentes en hemodiálisis

en Europa, Estados Unidos y varios países de América Latina incluyendo Argentina³². La HA está frecuentemente asociada a la DM2 desde su diagnóstico^{13,33}. La prevalencia de HA en la DM duplica la de la población general, constituyendo el factor de mayor impacto en la progresión de la nefropatía por diabetes (NFD). El aumento de la PA incrementa el riesgo cardiovascular (RCV) y de progresión de la ERC, en tanto el tratamiento antihipertensivo disminuye el RCV y es el factor más importante para retardar la progresión de la ERC. El 40% de los pacientes con DM2 tiene NFD y el 20% de ellos progresará a la ERC terminal. Para clasificar los estadios de ERC se recomienda estimar el FGe por la fórmula del MDRD-4, y medir la relación albúmina/creatinina (RAC) en una muestra espontánea de orina, evitando la recolección de orina de 24 hs que constituye una fuente de error muy frecuente³⁴.

4.1 Definición de hipertensión y objetivos terapéuticos

Se considera HA: PAS ≥ 140 mmHg o PAD ≥ 90 mmHg²⁷⁻³⁵⁻³⁶ aunque la relación con el RCV y la ERC es creciente y continua a partir de 115/75 mmHg. Las recomendaciones recientes consideran que los objetivos para el tratamiento de la HA son PAS <140 mmHg y PAD <90 mmHg (I-A). Los estudios incluyeron principalmente individuos mayores de 60 años y con RCV elevado, en tanto no disponemos evaluaciones en otros grupos. Cuando el paciente presenta RAC >300 mg/g los objetivos podrían ser menores (<130/80 mmHg) (IIb-C). Los estudios clínicos randomizados demostraron beneficios micro y macrovasculares asociados con menores niveles de PA, menor progresión del daño renal y disminución de la albuminuria, de la inflamación vascular y el RCV. El incremento de la rigidez vascular relacionado con la edad incrementa la PP principalmente a partir de los 55-60 años, con mayor RCV y renal cuando supera los 60 mmHg^{37,38}. Algunos estudios han observado una curva en J de asociación entre PAD y eventos coronarios³⁰. La prevención de la progresión de la NFD podría requerir niveles menores de PA que la de los eventos coronarios (EC). En adultos mayores con presión de pulso elevada podría considerarse nivel objetivo de PAS más elevado (140-150 mmHg) (I-B).

El objetivo para el nivel de PA debería considerarse individualmente teniendo en cuenta la edad,

la salud vascular general, los antecedentes coronarios o cerebrovasculares y la persistencia de albuminuria (I-C).

4.2 Tratamiento

Todos los pacientes con DM deberían recibir consejo para adoptar hábitos de vida saludables para alcanzar los niveles deseados de PA (I-B)³⁹. La ingesta de Na debería ser <2.300 mg/día; ingestas mayores se asocian a incremento de la PA, alteración hemodinámica renal y proteinuria, efectos incrementados por el sobrepeso. Inversamente, las dietas bajas en Na producen beneficios sobre la estructura y función cardíaca y renal, disminuyendo la incidencia de HVI, ACV, proteinuria y progresión del daño renal. En los pacientes con PA<130-85 mmHg y albuminuria persistente debería optimizarse el control glucémico, restringir la ingesta de Na a <2.000 mg/día y la proteica a 0,8 g/kg peso ideal, ya que ambas se asocian con hiperfiltrado y proteinuria⁴⁰.

El tratamiento antihipertensivo disminuye la velocidad de declinación del FG en pacientes con y sin DM. Las drogas que mostraron mayor efectividad para disminuir la progresión de la NFD son los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (ISRAA) (I-B)⁴⁰. Tanto los IECA como los ARAll mostraron disminuir similarmente la progresión de la NFD en DM1 y DM2, especialmente en pacientes con proteinuria persistente. En pacientes con albuminuria podrá indicarse un ISRAA como nefroprotector, aún sin HA en DM2, estando más controvertido en DM1⁴¹. El 20% de los beneficios de los ISRAA en pacientes con DM se relaciona con la mayor reducción de la proteinuria, en tanto su persistencia se asocia a peor pronóstico renal; dosis mayores de un ISRAA o la asociación con otro ISRAA no mejoró la sobrevida renal, observándose incremento de los eventos cardiovasculares principalmente secundarios a hipotensión e hiperkalemia⁴²⁻⁴⁴, por cuanto estas asociaciones para incrementar el efecto antiproteinúrico o antihipertensivo se encuentran actualmente desaconsejadas (III-B)^{27,35,36}. La indicación de un diurético actúa sobre la sodio-sensibilidad, disminuye los niveles de PA y previene la hiperkalemia inducida por ISRAA, incrementando además el efecto antiproteinúrico⁴⁵. La clortalidona demostró ventajas comparativas con respecto a la hidroclorotiazida⁴⁶. En pacientes con FGe <40 ml/min/1,73 m² deben preferirse los diuréticos de

asa. La mayor parte de los hipertensos refractarios tiene expansión de volumen que podría resolverse ajustando la ingesta de sodio y la indicación de diuréticos.

Los BB sólo deberían utilizarse en pacientes con antecedentes coronarios o IC, prefiriéndose los de 3° generación como carvedilol por la actividad $\alpha\beta$ -bloqueante y el efecto vasodilatador, en tanto carvedilol y nebulolol incrementan la producción de óxido nítrico. Los CA serían una elección preferible en la mayoría de los pacientes, mientras otras drogas podrían indicarse en HA refractaria⁴⁵. La mayoría de los pacientes requerirá asociar 2 ó 3 drogas antihipertensivas (I-A). La asociación con antagonistas de la aldosterona (AA), espironolactona y eplerenona mostró mayor reducción de la proteinuria y protección renal, aunque la utilización de estas drogas en pacientes con nefropatía puede producir incremento de la kalemia y la creatininemia dependiendo de los niveles previos⁴⁷. No disponemos aún estudios clínicos en pacientes con enfermedad renal avanzada. La creatininemia y kalemia deben controlarse en los pacientes que reciben diuréticos o ISRAA a los 7-15 días de realizar un ajuste de dosis o cada 3-6 meses en pacientes con tratamiento estable¹³. Al administrar un ISRAA se puede observar reducción inicial del FG de hasta el 30% relacionada con disminución del hiperfiltrado pero sin deterioro estructural (I-A).

4.3 Hipertensión en el tratamiento sustitutivo de la función renal

El 80-90% de los pacientes incidentes tanto en tratamiento con hemodiálisis como con diálisis peritoneal presenta HA⁴⁸. La sobrecarga de volumen y otras alteraciones metabólicas y estructurales incrementan la PA más allá de la etiología que causó la enfermedad renal⁴⁹. El paciente debe alcanzar el peso más adecuado ("peso seco") antes de iniciar el tratamiento antihipertensivo. En el tratamiento de hemodiálisis no existe acuerdo para determinar el valor más representativo (pre, intra o postdialítico) para diagnosticar HA o para iniciar el tratamiento antihipertensivo. Algunos estudios sugieren que este valor surge del MAPA (monitoreo ambulatorio de la presión arterial) o de la presión domiciliaria. Las guías KDOQI consideran de utilidad los niveles pre y postdiálisis, estableciendo como valores recomendables <140/90 mmHg y 130/80 mmHg respectivamente. Múltiples estudios muestran una curva en J o U relacionando la PA con la morbi-

mortalidad CV, valores prediálisis <110 mmHg, así como de 150-159 mmHg mostraron aumento en la mortalidad⁵⁰. No existe evidencia sobre la superioridad de alguna clase de antihipertensivos en la morbimortalidad de estos pacientes.

En los pacientes trasplantados renales la HA está presente en el 60-80%, alcanzando objetivos con el tratamiento sólo en un 5-10%, implicando un enorme desafío para la evolución del injerto, la ECV y la mortalidad. Las guías KDIGO establecen que los pacientes trasplantados con PA>130/80 mmHg deberían ser tratados para alcanzar un objetivo de PA≤130/80 mmHg independientemente del nivel de albuminuria (IIa-C)⁵¹ (Tabla 2).

5 Hipertensión arterial en la retinopatía diabética

La retinopatía diabética (RD) afecta a una de cada tres personas con DM y es la principal causa de pérdida visual en personas en edad laboral. Quienes padecen RD tienen una menor calidad de vida y son afectados física, emocional y socialmente, consumiendo más recursos para la salud^{52,53}.

Existe consenso en relación a que la duración de la DM condiciona el daño microvascular retinal, tanto en su aparición como en la progresión a estadios más severos de la RP, una vez que ésta ha comenzado.

Las características fenotípicas del daño microvascular en la DM son la oclusión vascular progresiva (ésta promueve la neovascularización reactiva aberrante, que causa la retinopatía proliferativa -RP-) y el aumento de la permeabilidad vascular que produce engrosamiento de la retina, el cual es clínicamente significativo cuando afecta la mácula.

5.1 Impacto de la hipertensión arterial en la retinopatía diabética

La barrera hematorretinal (que separa la luz vascular del intersticio retinal, neuronas y células de la glía) es la más hermética del organismo, más que la barrera hemato-encefálica, y depende de la salud del endotelio. La DM y la HA dañan el endotelio vascular, aumentando las secuelas visuales cuando ambas se asocian.

5.2 Beneficios del tratamiento de la HA en la evolución de la retinopatía diabética

El UKPDS demostró una reducción de la progresión de dos niveles en la escala de severidad de retinopatía en el 35% de los pacientes en el

grupo con control estricto de PA: 144/82 mmHg vs tratamiento convencional PA: 154/87 mmHg. La forma estandarizada de medir agudeza visual se basa en un tablero de optotipos utilizado en el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) que consiste en varias líneas de letras de tamaños decrecientes. Cuando el paciente deja de ver tres líneas con respecto a un control de base, se considera pérdida visual severa. A nueve años de seguimiento, los pacientes con control estricto de PA mostraron un 47% menos de pérdida visual severa comparados con el grupo sin control estricto⁵⁴. La elevación de la PAS y PAD son factores que aceleran en forma lineal la aparición de retinopatía en pacientes con DM1. Un aumento de 10 mmHg en la PAS y PAD incrementa la incidencia en 3 a 20% y de 2 a 30% respectivamente⁵⁵.

El estudio Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation trial (ADVANCE) realizado en pacientes con DM2, no mostró beneficios significativos del control farmacológico de PA con respecto a la aparición y progresión de RD, aunque sí fue significativa la disminución de incidencia de edema macular⁵⁶.

La intervención sobre el ISRAA resulta de interés ya que su actividad aumenta a nivel retinal incrementando el VEGF. Desde 1998 el estudio EURODIAB que utilizó lisinopril no mostró diferencias significativas en la aparición de retinopatía pero sí una reducción en la progresión de su severidad. Del análisis de ese estudio, la reducción de la progresión ocurrió también en los pacientes normotensos, lo que hizo presumir que los IECA podrían tener una acción benéfica intrínseca⁵⁷.

El estudio DIRECT, que evaluó al candesartan (ARA II) pudo demostrar una reducción del 18% en la aparición de RD en el grupo tratado. Sin embargo no tuvo efectos significativos sobre la progresión, aunque en los casos con RD de reciente comienzo se pudo observar una regresión (dos niveles en la escala de severidad)^{58,59}.

El estudio RASS comparó la eficacia de un IECA (enalapril) o un ARA II (losartán) vs placebo. La progresión fue significativamente menor en los grupos tratados con ambas drogas vs el grupo placebo. También demostró que la elevación de la PAD nocturna aumenta el riesgo de progresión de RD. Esto se atribuye en el estudio a la disfunción del SNA propio de la DM⁶⁰. Algunos autores atribuyen la acción intrínseca de IECA y ARA II al control de la PAD nocturna de estas drogas⁶¹.

Por otra parte, en el estudio ACCORD -en el que evaluaron control glucémico, PA reduciéndola de 140 a 120 mmHg y dislipemia intervenida con fenofibratos- se observó que hubo beneficios en los grupos de control glucémico y fenofibratos pero no en el de reducción de la PAS menor de 120 mmHg⁶². No se encontró en este estudio mejoría en la progresión de la severidad de la RD.

El edema macular (EM), que constituye la forma de RP discapacitante más frecuente, se presenta en el 10% de las personas con DM; disminuye la agudeza visual y se asocia con la PA. Esto se debe a que la pérdida temprana de pericitos desactiva el control neurovascular del flujo capilar, por lo tanto cualquier incremento de la presión hidrostática sistémica se reflejará en los capilares, cuyo endotelio está dañado, aumentando el flujo neto de filtración y el edema en la mácula^{63,64}.

En prevención primaria de la retinopatía diabética se recomienda HbA1c <7% y PA <140/90 mmHg (I-A).

Prevención y tratamiento

En la prevención de progresión de la RP (retinopatía proliferativa) se recomienda realizar tratamiento multifactorial (I-B) y la reducción de lípidos para disminuir la progresión de la RP y la necesidad de tratamiento con láser y vitrectomía (IIa-B)⁶⁵.

En RP se recomienda la fotocoagulación con láser panretiniano (I-A)⁶⁶ y se deberá considerar el tratamiento intravítreo con antagonistas del factor de crecimiento vascular endotelial para pacientes con pérdida de visión y edema macular clínicamente significativo que afecte a la fovea (I-A)^{67,68}.

6 Hipertensión arterial en la enfermedad coronaria

La HA es el FRCV más importante implicado en la morbimortalidad de las personas con DM. Las personas con HA y DM presentan una tasa de incidencia de coronariopatía aterosclerótica sintomática tres veces mayor que en los diabéticos normotensos y mayor mortalidad durante el evento⁶⁹.

6.1 Beneficios del tratamiento de la HA en las complicaciones macrovasculares

El tratamiento precoz de la HA es particularmente importante en los pacientes diabéticos para prevenir las ECV (I-A).

La evidencia se ha establecido a partir de múltiples ensayos, incluyendo UKPDS⁵⁴, HOT⁷⁰ y ADVANCE³⁰.

- *Estudio UKPDS⁵⁴*: (n:1.148 DM2 con HA) demostró que un control más estricto (PA 144/82 mmHg) vs tratamiento convencional (PA 154/87 mmHg), reduce un 32% las muertes relacionadas con la DM (24 frente a 35%) y se observa un 44% menos de ACV.

- *Ensayo HOT⁷⁰*: (n:18.790 hipertensos) en él se asignaron en forma aleatoria a tres grupos de PAD, ≤90, ≤85 ó ≤80 mmHg. Entre los 3.000 pacientes con DM, el RR de un ECV se redujo significativamente en el grupo ≤80 mmHg en comparación con el grupo ≤90 mmHg (RR 0,49)⁷¹. El análisis del subgrupo de DM fue post-hoc y sólo el 8% de la población del estudio tenían DM⁷².

- *Estudio ADVANCE³⁰*: (n:11.140 DM2 de larga data con alto riesgo de ECV) comparó el uso de una combinación fija de perindopril-indapamida vs placebo. Los promedios alcanzados de PA fueron de aproximadamente 134,5/74 y 140/76 mmHg. Se obtuvieron diferencias significativas con menor tasa de eventos macrovasculares o microvasculares (15,5 vs 16,8%) y una menor tasa de mortalidad CV (3,8 vs 4,6%) y mortalidad global (7,3 vs 8,5%).

6.2 Objetivos de PA en la persona con enfermedad coronaria

La meta de PA en pacientes DM con EAC es <140/90 mmHg^{27,35}. Se sugiere no reducir la PA <130/80 mmHg (IIa-B); en estudios controlados se ha observado que valores menores no brindan beneficio adicional al tiempo que se incrementa el riesgo de complicaciones cardiovasculares fatales o no.

En personas con DM, mayores de 60 años con PAD elevada y evidencia de isquemia coronaria, la PA deberá descenderse lentamente y evitar reducir la PAD a <60 mmHg (IIa-C) porque esto disminuye la perfusión coronaria y empeora la isquemia.

El ensayo clínico ACCORD BP³⁰ asignó aleatoriamente a 4.733 pacientes con DM2 que tenían ECV o al menos dos FRCV adicionales a tratamiento intensivo (PAS <120 mmHg) o estándar (PAS <140 mmHg). Se logró una PAS media de 119,3 y 133,5 mmHg respectivamente. En el seguimiento medio de 4,7 años no se obtuvo diferencia significativa en el resultado primario (muerte CV, IAM o ACV no fatal) entre los grupos de tratamiento intensivo frente al estándar (1,87 vs 2,09%, HR 0,88). Tampoco hubo diferencias en la mortalidad global. Sí hubo reducciones significativas en la incidencia de ACV, pero es necesario tratar a 89 pacientes durante 5 años intensivamente para evitar

un ACV. Los eventos adversos graves atribuibles a los medicamentos antihipertensivos (hipotensión, síncope, bradicardia o arritmia, hiperpotasemia, angioedema e insuficiencia renal) ocurrieron significativamente con más frecuencia en el grupo de terapia intensiva frente a la estándar (3,3 vs 1,3%). La terapia intensiva también se asoció con aumento significativo en la creatinina. Otros metaanálisis^{73,74} también mostraron los mismos.

El estudio INVEST⁷⁵, que enroló a 22.576 pacientes con el objeto en el tratamiento intensivo de PAS <130 mmHg y PAD <85 mmHg, demostró que la mortalidad en EAC tiene una curva en J con respecto a los niveles de tensión arterial; es decir, que la HA aumenta el riesgo, pero el descenso de la PA por debajo de ciertos valores también lo incrementa. En el análisis del subgrupo⁷⁶ de 6.400 diabéticos con EAC se observa coincidentemente la curva J. Otros estudios también sugieren la existencia de una curva en J entre PA y ECV⁷⁷. Por lo tanto, no hay evidencia de efectos beneficiosos al disminuir la PAS <130 mmHg y PAD <80 mmHg en sujetos coronarios, con o sin diabetes.

6.3 Tratamiento

La evidencia proveniente de estudios en poblaciones diabéticas o en subgrupos de diabéticos en poblaciones generales sostiene el concepto de que la eficacia de los fármacos antihipertensivos es similar. Dado que el RCV de los diabéticos es mayor, el beneficio del tratamiento también lo es y el número necesario a tratar para evitar un evento CV es menor.

En pacientes coronarios y post IAM, se recomienda el uso de BB y de IECA, iniciándose el tratamiento durante la hospitalización con síndrome coronario agudo, o bien durante el seguimiento crónico en aquellos diabéticos que muestran baja fracción de eyección (<40%), HA asociada o ERC⁷⁸. También se debe considerar el uso de IECA en pacientes con DM y cardiopatía isquémica estable (I-A)⁶².

Los BB mejoran los síntomas de isquemia miocárdica y el pronóstico⁷⁹, tanto en los diabéticos con cuadros agudos como con coronariopatía crónica, reduciendo el re-infarto, la muerte súbita y las arritmias ventriculares.

Si los BB están contraindicados o producen efectos colaterales, deberá usarse un CA no dihidropiridínico como diltiazem o verapamilo, luego de descartar disfunción VI (IIa-B).

Los BB con propiedades vasodilatadoras⁸⁰ (bloqueadores duales β y α adrenérgicos como el carvedilol y labetalol o bien el nebivolol) pueden tener menores efectos metabólicos adversos, pero no se dispone de estudios específicos que demuestren reducción de la morbimortalidad en relación a los BB tradicionales.

Está indicado el tratamiento con estatinas y AAS para pacientes con DM y EAC para reducir el riesgo de eventos CV (I-A).

7 Hipertensión arterial en DM con enfermedad vascular periférica

DM e HA aumentan 2-4 veces el riesgo de aterosclerosis en arterias de miembros inferiores y carótidas, y son equivalentes de riesgo coronario.

La mayoría de los estudios epidemiológicos demuestra una asociación entre HA y enfermedad arterial de miembros inferiores, grado de isquemia y aparición de los síntomas.

La enfermedad vascular periférica (EVP) comparte factores de riesgo y se asocia con la EAC y aumenta el riesgo de amputaciones en DM en 10 a 20%⁷². El 50% de las personas con diabetes que ha sufrido una amputación morirá a los 3 años y el 80% a los 5 años, en el 75% de los casos por ECV⁸¹.

7.1 Beneficios del tratamiento de la hipertensión arterial en la EVP

La reducción de la PA en personas con DM y EVP se asoció con disminución de la morbimortalidad por ECV aún en pacientes con síntomas leves de claudicación intermitente⁸². Se recomiendan fármacos antihipertensivos EVP para lograr un objetivo <140/90 mmHg por su alto riesgo de IAM, ACV, ICC y muerte CV (I-A)⁸³.

Un metaanálisis de cuatro estudios demostró que el efecto de los IECA sobre la distancia recorrida a pie es incierto. El tratamiento con ramipril en el estudio HOPE y con telmisartán en el ONTARGET redujeron significativamente los ECV en un 25% en pacientes con EVP sintomática sin fracción de eyección baja o IC^{84,85}.

Los BB en un metaanálisis de 11 estudios controlados y aleatorizados demostraron que no afectan negativamente la capacidad de deambulación o síntomas de claudicación intermitente en pacientes con EVP de leve a moderada intensidad (IIb)⁶². Luego de 32 meses de seguimiento de 490 pacientes con EVP y antecedentes de IAM se vio que los BB causaron un descenso relativo del 53% de

aparición de nuevos episodios coronarios⁸⁶, terapia antiplaquetaria, estatinas y abandono del tabaco están recomendados en EVP y DM (I-A).

7.2 Tratamiento

La elección del fármaco es menos importante que el control de la PA en pacientes con EVP. Un metaanálisis reciente enfatizó el objetivo de reducir la PA sobre la elección del fármaco; el control adecuado requiere tratamiento combinado con inhibidor del SRAA con antagonistas cálcicos y diuréticos. El estudio ACCOMPLISH demostró la superioridad del uso de CA (amlodipina) con IECA en reducción de eventos primarios vs hidroclorotiazida con IECA en pacientes con alto riesgo cardiovascular⁸⁷.

8 Hipertensión arterial y accidente cerebrovascular

8.1 Impacto

La HA es el factor de riesgo modificable de mayor peso en la prevención primaria de la enfermedad cerebrovascular y el factor de riesgo principal para el ACV isquémico y la hemorragia cerebral. El uso de agentes antihipertensivos se asocia a una reducción del 35 al 44% de la incidencia de ACV⁸⁸.

8.2 Metas terapéuticas

Los objetivos de PAS/PAD son <140/90 mmHg. Es incierto si un objetivo más bajo tiene beneficios adicionales (I-A). En adultos mayores con antecedentes de ACV o AIT el objetivo puede ser algo mayor (IIb-B)^{89,90}.

8.3 Beneficios del tratamiento

Aunque en el HOT no hubo diferencias en las tasas de ACV entre grupos de hipertensos con PAD de 85-83 y 81 mmHg, los estudios Syst-Eur y SHEP mostraron la importancia del control de la PAS aislada en adultos mayores, con reducción del 42 y 36% en la incidencia de ACV.

- *Estudio UKPDS*⁵⁴: demostró que un control más estricto (PA 144/82 mmHg) vs menos estricto (PA 154/87 mmHg) reduce un 32% las muertes relacionadas con la diabetes (24 frente a 35 %) y se observa un 44% menos de ACV.

- *ACCORD BP*³⁰: en el tratamiento intensivo (PAS <120 mmHg) o estándar (PAS <140 mmHg) en el seguimiento medio de 4,7 años hubo reducciones significativas en la incidencia de ACV, pero es necesario tratar a 89 pacientes durante 5 años intensivamente para evitar un ACV.

8.4 Tratamiento

Todas las drogas se recomiendan para prevenir el ACV si son efectivas en reducir la PA (I-A)⁹¹. Cinco clases de agentes antihipertensivos -diuréticos, BB, IECA, ARAII y CA- han sido utilizadas en los ensayos clínicos aleatorizados que demostraron que reducir la PA disminuye significativamente los eventos cardio-cerebro-vasculares y la afectación renal en pacientes hipertensos con y sin diabetes⁹².

En aterosclerosis carotídea, prescribir CA o IECA por ser eficaces en retrasar la progresión de la ATE más que diuréticos y BB (IIa-B).

No se recomienda intervenir con fármacos antihipertensivos durante la primera semana después de ACV, aunque algún ajuste deberá hacerse si la PA es muy alta^{93,94} (III-B).

El tratamiento antihipertensivo se recomienda para la prevención de ACV recurrente y otros eventos vasculares en personas que han tenido un ACV o AIT y se encuentran más allá del período hiperagudo (I-A).

Se sugiere tratamiento antihipertensivo en personas con antecedentes de ACV o TIA, aún si la PAS es entre 140-159 mmHg^{95,96} (I-B).

En prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular isquémica se deben asociar AAS 50 a 325 mg/día y estatinas (I-A).

La elección de fármacos específicos debe ser individual teniendo en cuenta las características específicas de cada paciente, como enfermedad oclusiva extracraneal, IRC, enfermedad cardíaca y DM (IIa-B) (Tabla 2).

El MAPA durante 24 hs se considera una herramienta útil para optimizar la evaluación clínica de los pacientes hipertensos de edad avanzada en quienes se observa una caída nocturna anormal de la PA y oleadas de aumento matutino de la PA, comportamiento que se asocia con mayor riesgo de enfermedad CV^{97,98}.

Hipertensión arterial y nefropatía	Recomendación y nivel de evidencia
El objetivo para el TTO de la HA en DM2 con NfD es PAS<140 mmHg y/o PAD<90 mmHg ³⁶	(I-A)
Cuando el paciente presenta RAC >300 mg/g los objetivos podrían ser menores (<130-80 mmHg) ⁴¹	(IIb-C)
El TTO antihipertensivo disminuye la velocidad de declinación del FG en pacientes con y sin DM. Las drogas que mostraron mayor efectividad para disminuir la progresión de la NfD son los ISRAA ⁴⁰	(I-B)

Hipertensión arterial y nefropatía	Recomendación y nivel de evidencia
Dosis elevadas de un ISRAA o la asociación con otro ISRAA no mejoran la sobrevida renal, observándose incremento de los eventos cardiovasculares principalmente secundarios a hipotensión e hiperkalemia por cuanto estas asociaciones para incrementar el efecto anti-proteinúrico o antihipertensivo se encuentran actualmente desaconsejadas ³⁶	(III-B)
Los pacientes transplantados con PA >130-80 mmHg deberían ser tratados para alcanzar un objetivo de presión arterial ≤130-80 mmHg independientemente del nivel de albuminuria ⁵¹	(IIa-C)
La creatinemia y kalemia deben controlarse en los pacientes que reciben diuréticos o ISRAA a los 7-15 días de realizar un ajuste de dosis o cada 3-6 meses en pacientes con tratamiento estable. Al administrar un ISRAA se puede observar reducción inicial del FG de hasta el 30% relacionada con disminución del hiperfiltrado pero sin deterioro estructural ¹³	(I-A)
Hipertensión y retinopatía	
Se recomienda HbA1c <7% y PA <140/90 mmHg para la prevención primaria de la RP relacionada con diabetes ⁵⁵	(I-A)
Se puede considerar la reducción de lípidos para disminuir la progresión de la RP y la necesidad de tratamiento con láser y vitrectomía ⁶⁴	(IIa-B)
Tratar la RPP con fotocoagulación con láser panretiniano ⁶⁵	(I-A)
Se debe considerar el tratamiento intravítreo con antagonistas del factor de crecimiento vascular endotelial para pacientes con pérdida de visión y edema macular clínicamente significativo que afecte a la fovea ^{67,68}	(I-A)
Hipertensión y enfermedad arterial coronaria ⁷¹	
El tratamiento precoz de la HA es particularmente importante en los pacientes diabéticos para prevenir las ECV	(I-A)
La meta de PA en pacientes DM con EAC <140/90 mmHg Se sugiere no reducir la PA <130/80 mmHg	(IIa-B)
Se debe considerar los BB para reducir la mortalidad y la morbilidad de los pacientes con DM y SCA	(IIa-B)
En personas con diabetes, >de 60 años con PAD elevada, EAC y evidencia de isquemia coronaria, la PA deberá descenderse lentamente y evitar reducir la PAD a <60mmHg porque disminuye la perfusión coronaria y aumenta la isquemia	(IIa-C)
Están indicados los IECA o alternativamente los ARA-II para pacientes con DM y ECV para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares	(I-A)
Esta indicado el tratamiento con estatinas y AAS para pacientes con DM y EAC para reducir el riesgo de eventos CV	(I-A)
Hipertensión y EVP ⁷¹	
La evidencia demuestra que es razonable reducir la PA en diabetes hasta <140/90mmHg	(I-A)

Hipertensión y EVP ⁷¹	
Una reducción adicional puede llevar a efectos adversos graves, sobre todo en adultos mayores y mayor antigüedad de la diabetes	(III-B)
En pacientes con HA y velocidad de onda del pulso (VOP) <10m/s se pueden considerar todos los antihipertensivos para lograr una PA <140/90mmHg	(IIa-B)
Aunque se requiere un seguimiento estricto, los BB se pueden considerar para el TTA de la HA en pacientes con EVP desde que su uso no exacerba los síntomas de EVP	IIb
La terapia antiplaquetaria está recomendada en enfermedad vascular periférica de miembros inferiores y diabetes	I
Abandono del hábito de fumar	I
Exploración anual y determinar ITB para detecta EAP	I
Hipertensión y ACV ⁸⁸⁻⁹⁸	
No se recomienda intervenir con fármacos antihipertensivos durante la primera semana después de ACV, aunque algún ajuste deberá hacerse si la PA es muy alta ^{93,94}	(III- B)
Se recomienda tratamiento antihipertensivo en personas con antecedentes de ACV o TIA aún si la PAS es entre 140-159 mmHg ^{86,87}	(I-B)
Se recomienda PAS <140mmHg en pacientes con ACV o TIA	(IIa-B)
En adultos mayores con antecedentes de ACV o AIT el objetivo puede ser algo mayor ³²	(IIb- B)
Todas las drogas se recomiendan para prevenir el ACV si son efectivas en reducir la PA	(I- A)
El objetivo de la PA <140/90mmHg	(I-A)
El tratamiento antihipertensivo se recomienda para la prevención de ACV recurrente y otros eventos vasculares en personas que han tenido un ACV o AIT y se encuentran más allá del período hiperagudo	(I-A)
En prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular isquémica deben asociarse AAS 50 a 325 mg/día y estatinas	(I-A)
En los pacientes con ACV previo los datos disponibles avalan el uso de diuréticos con IECA	(I-A)
La elección de fármacos específicos debe ser individual teniendo en cuenta las características específicas de cada paciente, como enfermedad oclusiva extracraneal, IRC, enfermedad cardíaca y DM	(IIa-B)

Tabla 2: Complicaciones crónicas.

9 CONCLUSIONES

El impacto del tratamiento de la HA es significativo en la reducción de la morbimortalidad de las personas con DM y en la aparición y progresión de las complicaciones micro y macrovasculares. En la mayoría de los adultos con HA y DM el objetivo es alcanzar una PA <140/90 mmHg, siendo las metas menos estrictas en los adultos mayores frágiles. En trasplante renal, en RAC (relación albúmina/creati-

nina) >300 mg/g, en jóvenes, los objetivos podrían ser menores (<130-80 mmHg) si se logran sin efectos adversos asociados al tratamiento. Evitar PAD <60 mmHg en personas mayores de 60 años. El tratamiento debe ser temprano y las metas terapéuticas deberán ser individualizadas según grupo etario, comorbilidades y daño de órgano blanco.

ANEXOS

Ver en página Web: www.diabetes.org.ar/espacio-para-el-profesional/opiniones-y-recomendaciones.

10 BIBLIOGRAFÍA

1. OMS 2013. A global brief on hypertension. Hypertension: the basic facts. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf
2. ENFR 2005. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/ent/images/stories/vigilancia/pdf/encuesta_factores_riesgo_2005_completa.pdf.
3. ENFR 2009. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/ent/images/stories/vigilancia/pdf/segunda_encuesta_nacional_de_factores_de_riesgo_2009.pdf.
4. ENFR 2013. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000544cnt-2014-09_3er-encuesta-nacional-factores-riesgo.pdf.
5. Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology (ESC) Recommendation for Guidelines production. A document for Task Force Members Responsible for the Production and Updating of ESC Guidelines: Disponible en: http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/ESC%20Guidelines%20for%20Guidelines%20Update%202010.pdf.
6. The Forth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Task Force. Pediatrics 2004; 114:555-576.
7. Consenso sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pediatría. Hipertensión arterial en el niño y el adolescente. Arch. Argent. Pediatr 2005; 103(4):348-366.
8. Donaghue K, Wadna R, Dimaglio L, et al. Micro and macrovascular complications in children and adolescents. Ispad Clinical Practice Consensus Guidelines. Pediatric Diabetes 2014; 15(20):257-26.
9. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Type 1 Diabetes in children and adolescents. Can J. Diabetes 2013; 37:S153-S162.
10. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Type 2 diabetes in children and adolescents. Can J. Diabetes 2013, 37:S163-S167.
11. Rodríguez B, Mayer Davis E, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors in U.S. Children and adolescents with diabetes. Diabetes Care 2009; 29(8):1891-1896
12. Group Today Study. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes. The Today Clinical Trial. Diabetes Care 2013; 36:1735-1741.
13. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2015. Diabetes Care 2015; 38 (S1):1-90.
14. Di Marco I, Basualdo MN, Paladino S, et al. GPC estados hipertensivos del embarazo. 2010. Disponible : www.sarda.org.ar/Profesionales/Publicaciones/Revista_Sarda/2011/Guia_de_practica_clinica_estados_hipertensivos_del_embarazo_2010.
15. SOGC. Clinical Practice Guideline N° 206: diagnosis, evaluation, and management of hypertensive disorders of pregnancy. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. JOGC S1S48, 2008.
16. Majul C, Bendersky M, Diaz M, y col. Consenso de Hipertensión Arterial. Consejo Argentino de Hipertensión Arterial "Dr. Eduardo Braun Menéndez" Rev. Arg. Cardiol 2013; 81(Suppl 2):1-72.
17. The management of severe pre-eclampsia/eclampsia. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2012.
18. WHO. WHO recommendation for prevention and treatment of preeclampsia-eclampsia. 2011.
19. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión en el embarazo. 2010. Disponible en: www.msal.gov.ar.
20. International Diabetes Federation. Managing older people with type 2 diabetes. Global Guideline. Disponible en: <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-older-people-T2D.pdf>.
21. Franklin SS, Gustin W. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. Circulation 1999; 96:308-315.
22. Muller M. Treatment of hypertension in the oldest old: a critical role for frailty. Hypertension 2014; 63:433-441.
23. Welton, PK. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. JAMA 2002; 288:1882-1888
24. Zekry D, Frangos E, Graf C, Michel JP, et al. Diabetes, comorbidities and increases long term mortality in older patients admitted for geriatric inpatient care. Diabetes Metabolism 2012; 38(2):149-55.
25. Moser M, Setaro JF. Resistant or difficult to control hypertension. New Engl. J. Med. 2006; 355:385-392.
26. Clinical Practice Guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. J of Hypertension 2014; 32:33-15.
27. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2013; 34:2159-2259.
28. Rosendorff C, Lackland D, Aronow W, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease. A scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology and American Society of Hypertension. Disponible en: [http://hyper.ahajournals.org/by guest on April 22, 2015](http://hyper.ahajournals.org/by%20guest%20on%20April%2022%202015).
29. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial). Lancet 2007; 370: 829-840.
30. ACCORD Study group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 2010; 362:1575-1585.
31. Curb D, Sara L, Pressel Jeffrey A. Effect of diuretic based anti-hypertensive treatment on cardiovascular disease in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. JAMA 1996; 276(23):1886-1892.
32. www.san.org.ar/docs/INFORME-PRELIMINAR-REGISTRO-2009-2010_VERSION-ESPANOL.pdf. Último acceso: 10 de noviembre de 2014.
33. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. Am. J. Kidney Dis. 2007; 49 (Suppl 2):S12-S154.

34. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3:1-150.
35. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5):507-520.
36. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Am. J. Kidney Dis.* 2014;64:510-33 and *Diabetes Care* 2014; 37:2864-2883.
37. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2011; 5:259-352.
38. De Galan B, Perkovic V, Ninomiya T. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20:883-892.
39. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42:1206-1252.
40. Van Buren PN, Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2011;18:28-41.
41. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345:851-860.
42. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367:2204-13.
43. Imai E, Chan JC, Ito S, et al. ORIENT study investigators. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia.* 2011; 54: 2978-2986.
44. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369:1892-90
45. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. CG127. 2011. [http://guidance.nice.org.uk/CG127/ Guidance/pdf/English](http://guidance.nice.org.uk/CG127/Guidance/pdf/English). Último acceso: 16 de noviembre de 2014.
46. Wassermann A. ¿Hay que abandonar la hidroclorotiazida como diurético de elección en la hipertensión arterial? *Revista de la Sociedad Argentina de Cardiología.* 2011; 77:152-5.
47. Bakris GL. Recognition, pathogenesis, and treatment of different stages of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin. Proc.* 2011; 86:444-456.
48. Stern A, Sachdeva S, Kapoor R, et al. High blood pressure in dialysis patients: cause, pathophysiology, influence on morbidity, mortality and management. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014 Jun; 8(6):ME01-4.
49. Gutiérrez-Adrián OA, Moraes MEA, Almeida AP, et al. Pathophysiological, cardiovascular and neuroendocrine changes in hypertensive patients during the hemodialysis session *Journal of Human Hypertension.* 23 October 2014 Doi:10.1038/jhh.2014.93
50. Robinson BM, Tong L, Zhang J, Wolfe RA, Goodkin DA, Greenwood RN, Kerr PG, Morgenstern H, et al. Blood pressure levels and mortality risk among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2012; 82(5):570-80
51. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Blood pressure management in kidney transplant recipients (CKDT). *Kidney International Supplements* 2012; 2:370-371.
52. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376 (9735): 124-136.
53. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Archives of Ophthalmology* 2004; 122 (4): 552-563.
54. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type diabetes. *BMJ* 1998; 317:703-13.
55. Gallego PH, Craig ME, Hing S, Donaghue KC. Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 337: a918.
56. Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, et al. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52 (10): 2027-2036.
57. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled trial of lisinopril in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet.* 1998; 351 (9095): 28-31.
58. Sjolie AK, Klein R, Porta M, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372 (9647): 1385-93.
59. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT -Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008; 372 (9647): 1394-1402.
60. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (1): 40-51.
61. Klein R, Moss SE, Sinaiko AR, et al. The relation of ambulatory blood pressure and pulse rate to retinopathy in type 1 diabetes mellitus: the renin-angiotensin system study. *Ophthalmology* 2006; 113 (12): 2231-2236.
62. Group AS, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (17): 1575- 1585.
63. Saravia M. Persistent diffuse diabetic macular edema. The role of the internal limiting membrane as a selective membrane: the oncotic theory. *Med Hypotheses* 2011; 76 (6): 858-860.
64. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 233-244.
65. Fong DS, Aiello L, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 226-229.
66. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA* 2007; 298 (8): 902-916.
67. Brown DM, Nguyen QD, Marcus D, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013; 120 (10): 2013-2022.

68. Massin P, Bandello F, Gandner TW, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema. RESOLVE study. A 12 month randomized, controlled, double masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010; 33: 2399-2405.
69. Assman G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310-315.
70. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, 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. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351(9118):1755-1762.
71. Grupo de Trabajo de Diabetes. Prediabetes y enfermedades cardiovasculares de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes. Prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes. *Rev. Esp. Cardiol.* 2014; 67(2): 136. e1-e56.
72. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5):507-520.
73. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, et al. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observation from traditional and Bayesian random-effects meta-analysis of randomized trials. *Circulation* 2011; 123:2799-2810.
74. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus. Systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 1296-1303.
75. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann. Intern. Med.* 2006; 144(12):884-893.
76. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010; 304(1): 61-68.
77. Bangalore S, Qin J, Sloan S, et al. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes? Relationship of blood pressure and cardiovascular event in the PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Trombolysis in Myocardial Infarction (PROVE-IT TIMI) 22 trial. *Circulation* 2010, 122: 2142-215.
78. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with STsegment elevation. *Eur. Heart J.* 2012; 33:2569-2619.
79. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006;27:1341-1381.
80. Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26:615-629.
81. Malcolm A. Peripheral vascular disease and reconstruction. In: *The foot in diabetes*. Fourth Edition, edited by AJM Boulton, Cavanagh P, Rayman G. John Wiley & Sons, Ltd. England, p.251-273, 2008.
82. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005; 366, 1721-1725.
83. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens* 2011; 29:1253-1169.
84. Shahin Y, Mazri F, Chetter I. Do angiotensin converting enzyme inhibitors improve walking distance in patients with symptomatic lower limb arterial disease? *Int. J. Surg.* 2011; 9: 209-213.
85. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. The ONTARGET Investigators telmisartan ramipril or both in patients at high risk for vascular events: N. *Engl. J. Med.* 2008; 358: 1547-59.
86. Guía de práctica de ESC sobre diagnóstico y tratamiento de las enfermedades periféricas. Grupo de trabajo de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades arteriales periféricas. Sociedad Europea de Cardiología ESC. *Rev. Esp. Cardiol.* 2012; 65 (2); 172 e1-e57.
87. Weber MA, Bakris CL, Amerson K, et al. Cardiovascular events during differencing therapies in patients with diabetes. *J. AM. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 77-85.
88. Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, et al. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35: 776-785.
89. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J. Hypertens.* 2009; 27:923-934.
90. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Re-appraisal of European guidelines on hypertension management. A European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27:2121-2158.
91. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338:b1665.
92. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. Blood pressure lowering treatment trialists' collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165:1410-1419.
93. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan fortreatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011; 377:741-750.
94. Fuentes Patarroyo SX, Anderson C. Blood pressure lowering in acute phase of stroke, latest evidence and clinical implication. *Ther Adv. Chronic. Dis.* 2012; 3:163-171.
95. Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J. Hypertens* 2006; 24:1201-1208.
96. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033-1041.
97. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensive. *Hypertension* 2001; 38: 852-857.
98. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107:1401-1406.

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA POLINEUROPATÍA DIABÉTICA PERIFÉRICA DOLOROSA 2015. COMITÉ DE NEUROPATÍA DIABÉTICA. SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

TREATMENT UPDATE OF PAINFUL PERIPHERAL DIABETIC NEUROPATHY. DIABETIC NEUROPATHY COMMITTEE 2015. ARGENTINE SOCIETY OF DIABETES

Carolina Domínguez¹, Claudia Flores², Graciela Fuente¹, Concepción García¹, Marcela Giménez Rey³, Solange Houssay⁴, Fernanda Huber¹, Carlos Santillán⁵, Raquel Urdaneta¹

RESUMEN

La diabetes es una enfermedad crónica y progresiva que se asocia a complicaciones potencialmente discapacitantes, entre ellas, la neuropatía diabética es probablemente la afectación sintomática más frecuente con importante impacto social y económico. El tratamiento de la neuropatía somática dolorosa y del sistema nervioso autónomo ha sido un desafío durante años. Nuevas terapéuticas se encuentran disponibles, las cuales mejoran el dolor y brindan esperanza de lograr alivio a personas que padecen esta complicación.

Palabras claves: neuropatía diabética, hiperalgesia, tratamiento patogénico, tratamiento sintomático.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2016; Vol. 50 (35-46)

ABSTRACT

Diabetes is a chronic and progressive disease associated with potentially disabling complications. Among them, diabetic neuropathy is probably the most frequent symptomatic manifestation, having an important social and economic impact. Painful somatic neuropathy and autonomic neuropathy treatment have been a challenge for years. New medical approaches that relieve pain are now available and give hope to diabetic patients.

Key words: diabetic neuropathy, hyperalgesia, pathogenic treatment, symptomatic treatment.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2016; Vol. 50 (35-46)

¹ Hospital Carlos G. Durand, CABA, Argentina

² Hospital Dr. José Penna, Bahía Blanca, Prov. de Bs. As., Argentina

³ Hospital Gbdor D. Mercante, José C. Paz, Prov. de Bs. As., Argentina

⁴ Hospital Gral. Agudos E. Tornú, CABA, Argentina

⁵ Hospital Dr. Leónicas Lucero, Bahía Blanca, Prov. de Bs. As., Argentina

Contacto del autor: Raquel Urdaneta Vélez

E-mail: raquelurdaneta@live.com.ar

Correspondencia: Servicio de Nutrición Hospital.

Av. Díaz Vélez 5044 (C1405DCS), CABA, Argentina

Tel.: (011) 11 6548 3300

Fecha de trabajo recibido: 19/02/16

Fecha de trabajo aceptado: 12/04/16

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

INTRODUCCIÓN

La neuropatía periférica es una complicación común de la diabetes mellitus, que se presenta entre el 30 y el 50% de los pacientes. La neuropatía puede manifestarse con la pérdida de la sensibilidad en forma simétrica, a modo de media o guante, comenzando en los dedos de los pies y progresando en forma proximal. Aproximadamente del 10 al 20% de los pacientes con diabetes tienen neuropatía periférica dolorosa, cuyos síntomas son dolor

tipo quemante, lacerante o punzante y que empeora en horas de la noche. El dolor también puede presentarse en forma de alodinia o hiperalgesia.

La polineuropatía diabética periférica (PNDP) dolorosa interfiere en la calidad del sueño, el humor y en las actividades diarias del paciente.

El manejo inicial de esta complicación incluye el control de la hiperglucemia, teniendo en cuenta que la optimización glucémica podría empeorar el dolor (neuritis insulínica)¹.

Estudios epidemiológicos han sugerido que los pacientes con pobre control glucémico tienen mayor riesgo de desarrollar neuropatía. Un aumento en la hemoglobina glicosilada A1c del 2% conlleva un incremento del riesgo de padecer esta complicación de 1,6 veces en un período de 4 años². Otros estudios como el DCCT y el UKPDS concluyeron que el control glucémico intensivo enlentece el desarrollo y/o la progresión de la neuropatía^{3,4,5}.

Las metas de tratamiento incluyen restaurar la función nerviosa y mejorar el dolor, sin embargo, con frecuencia los pacientes sólo pueden esperar la reducción real del dolor entre el 30 al 50%, con mejoría funcional.

Las principales drogas usadas en el tratamiento de PNDP dolorosa incluyen: antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, opioides y sustancias opioides-like y medicación tópica. Actualmente existen terapéuticas alternativas o complementarias que podrían ser de utilidad en el tratamiento del dolor. Lamentablemente la evidencia disponible en el tratamiento de la PNDP dolorosa está limitada a estudios pequeños y muy pocos de éstos son comparativos entre drogas (*head-to-head*). Además como estos pacientes presentan en general múltiples comorbilidades, los médicos deben considerar los potenciales efectos adversos y las posibles interacciones medicamentosas antes de prescribir una medicación⁶.

Mecanismos de injuria tisular que conducen al desarrollo de complicaciones crónicas de la diabetes

Las bases fisiopatológicas de la PNDP incluyen los efectos metabólicos de la hiperglucemia como la generación de potenciales neurotoxinas (especies reactivas del oxígeno y el sorbitol) y los cambios en el nivel intracelular de enzimas y otras señales moleculares^{7,8} (Gráfico 1).

Los mecanismos involucrados en el desarrollo de la neuropatía diabética (ND) son la activación de la vía de los polioles, activación de la proteína quinasa C, el estrés oxidativo, la activación de la poli (ADP-ribosa) polimerasa, la alteración de factores neurotróficos, la formación de AGEs, las anomalías en ácidos grasos esenciales y los mecanismos inmunológicos.

Esta base fisiopatológica es la que da sustento a las opciones terapéuticas disponibles.

Una vez diagnosticada la PNDP existen dos

enfoques terapéuticos: el patogénico, cuyo blanco es la prevención del proceso de pérdida de fibras nerviosas, y el sintomático, cuyo principal objetivo es aliviar los síntomas de dolor para optimizar el funcionamiento físico y el bienestar psicológico⁹.

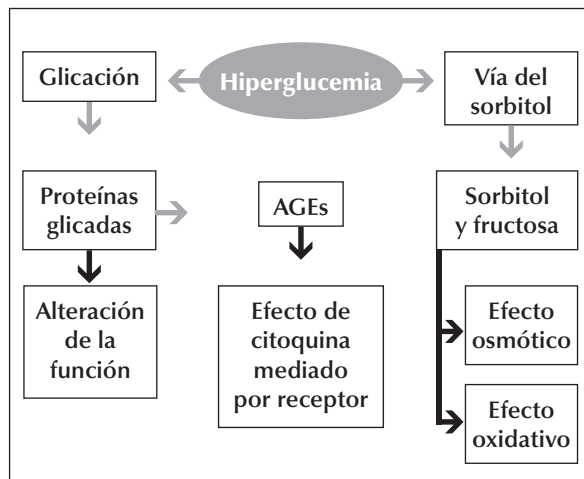


Gráfico 1: Efectos metabólicos de la hiperglucemia.

TRATAMIENTO

Con un criterio didáctico se puede clasificar el tratamiento en patogénico y sintomático y el sintomático a su vez, en enfoque farmacológico y no farmacológico.

Tratamiento patogénico

- Control glucémico

La primera medida a considerar es el control glucémico, como fue demostrado en distintos estudios multicéntricos, entre los cuales el DCCT evidenció que la prevalencia de ND se mantenía baja en la rama de tratamiento intensificado, enfatizando el papel de la insulina en la prevención tanto primaria como secundaria de la neuropatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1)³. La prevalencia de la polineuropatía distal permaneció más baja en el grupo intensificado (22 vs 28%), incluso varios años después de iniciada la intervención, lo que se denominó "memoria metabólica"^{10,11}.

En los pacientes con DM tipo 2 (DM2) el control intensificado en prevención y manejo de la ND es menos claro, encontrándose conclusiones contradictorias. El UKPDS mostró una disminución en el índice de empeoramiento del umbral de percepción vibratoria (UPV) después de 15 años de terapéutica intensiva versus convencional (31 vs 52%)⁵. En el estudio ADVANCE no se obtuvo

diferencia significativa luego de un seguimiento medio de cinco años entre ambos grupos¹². En el VADT luego de un seguimiento de cinco a seis años, no hubo diferencias significativas¹³. Un reciente metaanálisis encontró que no existe reducción de la incidencia de la ND en pacientes con DM2, con el control glucémico intensivo¹⁴.

Estas conclusiones también están avaladas en una revisión Cochrane en la cual se demuestra que no existe mejoría significativa en los marcadores de ND en estos pacientes bajo tratamiento intensificado¹⁵. De todos modos hay que considerar que varios de estos estudios no fueron diseñados para evaluar los efectos del control intensificado sobre ND.

El uso de las bombas de insulina asegura la infusión continua de insulina subcutánea y se utiliza en especial en el tratamiento intensificado. Permiten obtener un perfil de insulina similar al fisiológico, aunque no están exentas de riesgo. Los pacientes con ND hiperalgésica pueden beneficiarse con su uso^{16,17}.

El trasplante de páncreas es la única terapia reconocida que restaura la secreción endógena de insulina en respuesta a mecanismos de retroalimentación. Se ha sugerido que la reversión de la ND tomaría 10 años después del trasplante¹⁸. Los resultados de este procedimiento están limitados por la disponibilidad de órganos, las complicaciones de la cirugía y las consecuencias de la inmunosupresión.

- *Ácido alfa lipoico o tiorctico*

Uno de los mecanismos involucrados en el desarrollo de la ND es el estrés oxidativo, en el cual el aumento de la producción de radicales libres junto con mecanismos antioxidantes defectuosos sería uno de los responsables del desarrollo de ND¹⁹.

El ácido alfa lipoico (ALA) ha sido empleado por sus propiedades antioxidantes, mostrando su influencia favorable sobre la microcirculación y la mejoría de los síntomas neuropáticos^{20,21,22,23}.

En el estudio SYDNEY 2 se sugiere que el tratamiento con ALA 600 mg/día por vía oral durante cinco semanas reduce los principales síntomas de ND, incluyendo dolor, parestesias y adormecimiento en un grado clínicamente significativo²⁴. Un estudio más reciente (NATHAN 1) donde se incluyeron 460 pacientes diabéticos con estadios 1 ó 2 de ND fueron randomizados a ALA 600 mg/una vez por día (n=233) o placebo (n=227) por cuatro años. Después de este período el Neuro-pathy Impairment Score (NIS) se mejoró, pero no

así la velocidad de conducción nerviosa (VCN); la droga fue bien tolerada durante todo el estudio²⁵.

El ALA ha sido aprobado en varios países para ambos enfoques terapéuticos.

Las vías de administración disponibles son oral y endovenosa, ambas bien toleradas. El efecto analgésico se evidencia más tempranamente con la infusión endovenosa, teniendo la precaución de utilizar vías con fotoprotección debido a su fotosensibilidad. Un metaanálisis de cuatro estudios controlados con placebo realizado por Ziegler et al., describió una mejoría significativa en los síntomas de ND después de la administración de ALA 600 mg/día durante tres semanas²⁶.

Los efectos adversos que se han informado fueron náuseas y malestar digestivo. Por su efecto insulinosensibilizador debe prestarse atención a la aparición de hipoglucemia.

El rango de dosis para la vía oral es de 600 a 1.800 mg/d. Su absorción se ve afectada por los alimentos por lo cual se aconseja su administración alejada de las comidas. En el caso de no poder utilizar la dosis de 1.800 mg/d, la administración de 600 mg/d logra mejoría sintomática a las cinco semanas de iniciado el tratamiento.

En casos severos o de intolerancia digestiva, el ALA puede emplearse por vía endovenosa; en la actualidad en nuestro medio se encuentra disponible en ampollas de 600 mg.

- *Actovegin*

El actovegin es un producto hemoderivado desproteinizado por ultrafiltración de sangre de ternero que contiene componentes de bajo peso molecular hasta 5.000 Dalton. El actovegin estimula la absorción y utilización de oxígeno, así como también el metabolismo energético celular²⁷. En las ratas diabéticas por estreptozotocina (STZ) hay una mejoría significativa en la velocidad de conducción nerviosa sensitiva y en la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas (DFNDI) luego del tratamiento con actovegin; más aún, este componente descendió marcadamente la apoptosis celular del nervio ciático del mismo tipo de ratas, medida por el contenido de la poly-ADP-ribosa²⁸.

La eficacia y la seguridad del actovegin en ND fueron evaluadas en un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego que incluyó 567 pacientes con DM2, que recibieron 20 infusiones intravenosas de actovegin (2.000 mg/día) o placebo, una vez por día, seguidas de tres tabletas de actovegin (1.800 mg/d)

o placebo, tres veces por día durante 140 días. No hubo diferencias estadísticamente significativas²⁷.

En el momento de esta revisión no se cuenta con este fármaco en nuestro país.

- *Benfotiamina*

Es un análogo liposoluble de la tiamina (vitamina B1) que ha demostrado en modelos animales inhibir las tres vías metabólicas involucradas en el daño microvascular asociado a diabetes: vía de las hexosaminas, de la formación de los productos avanzados de glicación no enzimática y la vía de la proteína quinasa C, a través de la transcetolasa²⁹. En el estudio BENDIP (Benfotiamin in Diabetes Polyneuropathy), ensayo clínico randomizado doble ciego, controlado con placebo se evaluaron la eficacia y tolerancia de dos dosis diferentes de esta droga, 300 y 600 mg por día durante seis semanas. El resultado primario del estudio fue una mejoría significativa del Neuropathy Symptom Score (NSS) mediante el análisis PP (*per protocol*), mientras que en el análisis de intención a tratar (*intention to treat*, ITT) el resultado fue apenas por encima del nivel de significancia. De los síntomas evaluados el resultado más relevante fue la mejoría del dolor mientras que las parestesias lo hicieron con menor frecuencia. En el estudio BEDIP (Benfotiamine in Diabetic Polyneuropathy), investigación piloto randomizada controlada con placebo, la benfotiamina mejoró el score NSS. En ambos estudios (BENDIP y BEDIP) los resultados no se atribuyeron a cambios metabólicos dado que no hubo diferencias en niveles de HbA1c ni en el perfil glucémico entre los grupos³⁰.

- *Inhibidores de la aldosa reductasa*

Los inhibidores de la aldosa reductasa (IAR) actúan sobre la vía metabólica de los polioles previniendo la reducción de los potenciales de óxido-reducción. El análisis de los estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo evidenció que el tolrestat contribuyó a la mejoría de la sensibilidad vibratoria en ND. La prescripción de zenarestat por 12 meses se acompañó con cambios, dosis-dependientes en la densidad del tejido nervioso, aumentando la velocidad de los impulsos nerviosos. Zopolrestat y ranirestat son una nueva generación de IAR que muestran eficacia en estudios experimentales.

Un gran número de IAR ha demostrado efectos adversos severos que motivaron que no estuvieran en el mercado farmacéutico o que fueran retirados

del mismo. Se han observado reacciones de hipersensibilidad severas (sorbiniil), aumento de la creatinina (zenalrestat) e injuria hepática (tolrestat)³¹.

El IAR epalrestat ha mejorado los síntomas de ND reportados por los pacientes con un aceptable perfil de seguridad; un estudio aleatorizado a tres años sugirió un rol preventivo para la neuropatía diabética distal y simétrica (NDDS)^{32,33}.

En el momento de esta revisión no se cuenta con este fármaco en nuestro país.

- *Ácido gama linolénico y L-carnitina*

Existen distintos estudios en los que se han utilizado ácido gama linolénico y L-carnitina en neuropatía periférica, encontrándose en alguno de ellos mejoría electrofisiológica, sin embargo no son drogas de uso habitual en nuestro medio^{34,35,36}.

Tratamiento sintomático

Para el tratamiento del dolor neuropático existen terapias farmacológicas de uso sistémico y local, y terapias no farmacológicas.

Tratamiento farmacológico

Dentro del tratamiento farmacológico se encuentran los antidepresivos, anticonvulsivantes, antagonistas del receptor n-metil-d-aspartato (NMDA), analgésicos opioides y opioides atípicos y agentes tópicos.

En el Gráfico 2 se puede observar el sitio de acción de las diferentes drogas, en la Tabla 1 los niveles de evidencia y en la Tabla 2 las dosis utilizadas.

- *Drogas antidepresivas*

Las drogas antidepresivas incluyen a los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

- Antidepresivos tricíclicos: son los agentes de primera línea para el manejo del dolor neuropático³⁷.

. Amitriptilina: la amina terciaria amitriptilina es el agente más estudiado dentro de los antidepresivos tricíclicos y ha demostrado en numerosos estudios randomizados, controlados con placebo, que mejora significativamente el dolor neuropático. Estos agentes inhiben la recaptación de noradrenalina y serotonina, y también pueden bloquear los canales de sodio voltaje dependiente. Además antagonizan los receptores n-metil-d-aspartato (NMDA) que median la hiperalgesia y la alodinia^{38,39}. La acción central de estos fármacos

acentúa el efecto de los neurotransmisores en la activación de sistemas inhibitorios del dolor a nivel cerebral que a su vez modulan la transmisión del dolor en células de la médula espinal³⁸.

Los efectos adversos más frecuentes de los antidepresivos tricíclicos son cansancio y boca seca. La amitriptilina tiene efecto sobre la función tiroidea por lo cual la misma debe ser evaluada⁴⁰. Existe riesgo de síndrome serotoninérgico si se suma a otro antidepresivo o al tramadol⁴¹.

La amitriptilina comparada con gabapentina muestra igual eficacia analgésica^{42,43,44}.

La dosis de inicio es de 25 mg, tomada una vez al día, una hora antes de dormir. La misma puede incrementarse con intervalos semanales de a 25 mg hasta aliviar el dolor, o hasta que aparezcan efectos adversos. La dosis máxima es de 150 mg/día.

La analgesia con amitriptilina es similar en subgrupos con depresión y sin depresión, y la mejoría del dolor no se relaciona con la mejoría del humor⁴⁵.

Estos fármacos deben usarse con cuidado en pacientes con hipotensión ortostática y están contraindicados en pacientes con angina inestable, infarto de miocardio reciente (menos de seis meses), insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares y síndrome del QT largo. Se sugiere realizar un electrocardiograma a todo paciente con ND mayor de 40 años antes de indicar esta medicación^{46,47}.

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): los ISRS inhiben la recaptación presináptica de serotonina. En este grupo se encuentran la fluoxetina, paroxetina, citalopram y escitalopram que poseen un efecto débil sobre el dolor neuropático⁴⁸.

- Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN): en el grupo de IRSN se incluyen la duloxetina y venlafaxina.

. Duloxetina: la eficacia y seguridad de la duloxetina fue evaluada en distintos estudios empleando dosis de 60 y 120 mg/día, resultando ambas dosis efectivas en el manejo del dolor⁴⁹. Un trabajo realizado con duloxetina con 60 mg y 120 mg contra placebo demostró una mejoría concreta en la severidad en la escala de dolor en 24 hs; todas las mediciones mejoraron excepto la alodinia⁵⁰.

En un trabajo realizado en el que se comparó monoterapia con duloxetina versus duloxetina/gabapentina no se observó superioridad en la combinación de drogas⁵¹. La duloxetina no debe utilizarse en insuficiencia hepática y con *clearance* de creatinina inferior a 30 ml/minuto⁵².

Los efectos adversos más frecuentes incluyen: somnolencia, náuseas, constipación y mareos, que pueden reducirse iniciando el tratamiento con una dosis de 30 mg/día durante cuatro a cinco días⁵³.

. Venlafaxina: a dosis bajas inhibe la recaptación de serotonina y a dosis más altas inhibe la recaptación de noradrenalina^{47,54}. Si bien está aprobada para desórdenes depresivos mayores, ansiedad generalizada, desorden de ansiedad social y desorden del pánico, no está aprobada por la Administración Federal de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA, sus siglas en inglés) para el tratamiento del dolor neuropático⁵⁵.

• Drogas antiepilépticas

Dentro de las drogas antiepilépticas o anticonvulsivantes se incluyen los moduladores de canales de calcio y los bloqueantes de canales de sodio.

- Moduladores de los canales de calcio.

. Pregabalina: fue el primer anticonvulsivante aprobado por la FDA para el tratamiento de la neuralgia post-herpética, la polineuropatía diabética hiperalgésica y el dolor neuropático secundario a la lesión de la médula espinal.

Es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA), que se une en forma selectiva a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio dependientes del voltaje de las terminaciones presinápticas del cerebro y de la médula espinal, inhibiendo la liberación de neurotransmisores excitatorios⁵⁶.

En varios estudios clínicos se demostró la eficacia de la pregabalina en el control del dolor neuropático, siendo administrada en forma progresiva en dosis de 300 a 600 mg/día con un NNT para aliviar en al menos un 50% el dolor en una de 6,3 personas^{57,58}. Se sugiere comenzar con una dosis de inicio de 25 a 150 mg/día con aumentos semanales de 25 a 100 mg/día⁵⁹. Además de sus efectos analgésicos, la pregabalina presenta un efecto ansiolítico, mejora el sueño y la calidad de vida, contribuyendo a mejorar las condiciones generales de los pacientes.

Los efectos adversos asociados al tratamiento incluyen: mareos, somnolencia, edemas periféricos, visión borrosa, cefalea y ganancia de peso⁶⁰.

. Gabapentina: es también un anticonvulsivante relacionado estructuralmente al GABA, un neurotransmisor que tiene un rol preponderante en la transmisión y la modulación del dolor. Presenta gran afinidad por la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales

de calcio activados por voltaje. En un ensayo clínico multicéntrico de ocho semanas de titulación de dosis, con 165 pacientes con neuropatía diabética hiperalgésica, el 60% de los pacientes tratados con gabapentina (3.600 mg/día) logró una reducción de al menos el 50% en el dolor, comparado con el 33% del grupo placebo. Los mareos y la somnolencia fueron los efectos adversos más frecuentes y ocurrieron en 23% de los pacientes⁶¹. El NNT para la reducción del dolor neuropático con gabapentina es de 6,4. Mejora el sueño, comprometido con mucha frecuencia en la neuropatía dolorosa crónica y a largo plazo produce ganancia de peso que complicaría el tratamiento de la diabetes y sus comorbilidades asociadas⁶². La combinación con opiáceos le suma eficacia analgésica⁶³.

La pregabalina y gabapentina tienen un mecanismo de acción similar y algunos ensayos clínicos orientan a mostrar una eficacia analgésica superior a los antidepresivos tricíclicos o a los opiáceos. Otros aspectos importantes de estas drogas incluyen su buena tolerancia y la ausencia de efectos adversos graves⁶⁴.

- Bloqueantes de los canales de sodio

En las zonas de injuria nerviosa se acumulan canales de sodio que generan hiperexcitabilidad y descargas espontáneas tanto en el sitio de la injuria como en las neuronas de las raíces dorsales produciendo como consecuencia dolor quemante o ardor⁶⁵.

. Carbamazepina, oxcarbazepina, lacosamida: si bien la carbamazepina ha sido ampliamente utilizada para tratar el dolor neuropático, no puede ser recomendada para el tratamiento de la neuropatía dolorosa en base a las evidencias limitadas en cuanto a su eficacia y seguridad. Su sucesora, la oxcarbazepina, así como otros bloqueantes de canales de sodio como valproato, mexiletina, topiramato, lamotrigina y lacosamida mostraron eficacia marginal y no han obtenido aún la aprobación de las entidades regulatorias para ser utilizadas en el tratamiento de la neuropatía diabética hiperalgésica^{59,66}.

• Opioides y opioides-like

Dentro de los opioides se incluyen a la metadona, levorfanol, morfina, oxycodona y dentro de los opioides-like, el dextrometorfano, tapentadol y tramadol. Los utilizados en nuestro medio son la morfina, oxycodona, dextrometorfano, tapentadol y tramadol.

. Morfina: existen estudios que muestran be-

neficios sólo en una porción de pacientes que logró una reducción modesta del dolor en un 20 a un 30% y fue evaluada en unas pocas semanas⁶⁷.

La dosis utilizada es entre 15 a 120 mg/día.

Los eventos adversos y su potencial adicción limitan su uso. Puede utilizarse combinada con gabapentina en dosis menores, obteniendo iguales efectos analgésicos^{63,68}.

. Oxycodona: no hay mucha evidencia disponible, pero puede utilizarse en combinación con otras drogas^{63,68}.

. Dextrometorfano (dextromethorphan sh15): es un antagonista del receptor glutamínico N-metil-D-aspartato (NMDA). Los receptores NMDA juegan un importante rol en la sensibilización central del dolor neuropático. Su uso no ha sido muy difundido debido a los efectos adversos que limitan su dosis⁶⁹.

. Tapentadol: es un analgésico central con modo de acción dual, agonista del receptor μ -opioides e inhibidor de la recaptación de noradrenalina. En estudios recientes de fase III se evaluaron la seguridad y eficacia de tapentadol de liberación prolongada en polineuropatía distal y simétrica en pacientes diabéticos, logrando una reducción del dolor comparado con placebo. La dosis utilizada es de 50-250 mg, en dos tomas diarias⁷⁰.

. Tramadol: analgésico opioide débil de acción central, que se emplea para el manejo del dolor moderado a severo. Actúa directamente en receptores opioides e indirectamente por el sistema de receptores monoaminérgicos. No es frecuente el desarrollo de tolerancia a esta droga⁷¹.

Para el uso de opioides y opioides-like hay que tener en cuenta sus efectos adversos y la potencial adicción que pueden originar. No hay datos suficientes para recomendar un agente u otro, y están contraindicados con el uso de los IMAO.

• Agentes tópicos

Dentro del tratamiento local se incluyen la capsicina tópica, lidocaína, amitriptilina y toxina botulínica.

. Capsaicina tópica: la capsaicina es un alcaloide derivado del ají, que se liga al receptor transient receptor potential V1 (TRPV1) activando los canales de calcio y generando su apertura. La activación prolongada del receptor produce una disminución de neurotransmisores, en particular de la sustancia P, reduciendo así la capacidad de las neuronas para transmitir señales de dolor⁷².

La crema de capsaicina tiene presentación en

concentraciones al 0,025-0,25% y se puede aplicar varias veces en el día durante varias semanas. Existe una presentación en parche al 8%, el cual se aplica luego de analgesia local con lidocaína tópica produciendo alivio del dolor durante tres meses. Entre los efectos adversos locales se destacan eritema, ardor y dolor localizado en el sitio de aplicación^{73,74}.

Las Guías NICE recomiendan el uso de crema de capsaicina en pacientes con neuropatía localizada. La Asociación Americana de Neurología (AAN) la recomienda para el tratamiento de NPD (nivel B)⁷⁵. En el año 2009 la FDA aprobó el parche de capsaicina 8% (Qutenza)⁷³.

. Lidocaína: es un agente anestésico local; el mecanismo de acción consiste en bloquear los canales de NA deteniendo la propagación del potencial de acción en las neuronas⁷².

La presentación es en parches al 5% (Lidoderm); se utiliza en neuropatía periférica, aunque sólo está aprobado su uso en neuropatía post-herpética⁷⁴.

La AAN indicó que hay débil evidencia para considerar a los parches de lidocaína al 5% en pacientes con NPD; si se utiliza, debería aplicarse un parche cada 12 hs dentro de un período de 24 hs⁷⁶.

Dicho parche puede producir lesiones o edema en la zona de aplicación y resultar en el aumento de las concentraciones de lidocaína en sangre por mayor absorción de la misma. Las reacciones adversas que se producen en el sitio de aplicación del parche incluyen: hematomas, despigmentación, dermatitis, pápulas, eritema, prurito y vesículas. Estas reacciones se alivian al retirar el parche.

Una de las ventajas del uso de lidocaína tópica es la asociación a otro tratamiento sistémico en cualquier momento⁶.

. Amitriptilina local: la amitriptilina tópica ejercería efectos anestésicos periféricos por activación de receptores de adenosina y por inhibición de los canales de Na⁷⁷.

De todas maneras, otros estudios han demostrado que la amitriptilina local no es efectiva sola ni asociada a otras drogas de uso local^{78,79,80}.

. Toxina botulínica: ha sido probada para la neuralgia del trigémino y ha mostrado tener efecto anti-nociceptivo en el síndrome del túnel carpiano, sin mejoría electrofisiológica^{81,82}.

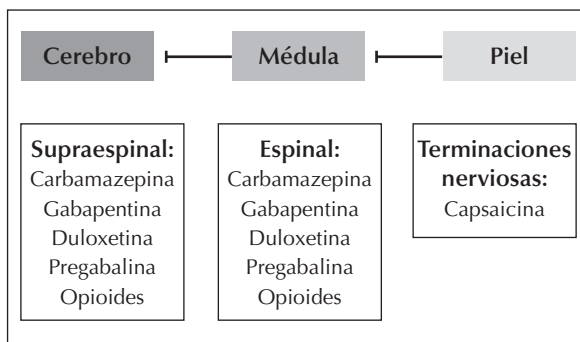


Gráfico 2: Sitios de acción en tratamiento actuales para el dolor neuropático⁹⁸.

Tratamiento farmacológico en NPD	
Evidencia	Anticonvulsivantes
Fuerte	Pregabalina (nivel A)
Moderada	Gabapentina y valproato (nivel B)
Insuficiente	Topiramato (nivel U)
Contexto clínico	Aunque el valproato es efectivo, es teratogénico, por lo que debe evitarse en mujeres en edad fértil. Debido a sus efectos adversos (incremento de peso y empeoramiento del control glucémico) no es droga de primera línea
	Antidepresivos
Fuerte	Duloxetina (nivel A)
Moderada	Amitriptilina, venlafaxina (nivel B). Los datos son insuficientes para recomendar uno de estos agentes sobre otros
Débil	Venlafaxina puede ser asociada a gabapentina (nivel C)
Insuficiente	Desipramina, imipramina, fluoxetina, combinación de nortriptilina y flufenazina
	Opioides
Moderada	Dextrometorfano, morfina, tramadol, oxicodona (nivel B)
Contexto clínico	El uso de opioides para el dolor no maligno crónico ha ganado relevancia. En la última década el uso de opioides se asocia a nuevos síndromes dolorosos como cefalea de rebote. El uso de tramadol y dextrometorfano asociados se relacionó a reacciones adversas como sedación, náuseas y constipación. El uso crónico de opioides produce tolerancia e incremento frecuente de la dosis
	Otros agentes farmacológicos
Moderada	Capsaicina, spray de dinitrato de isosorbide (nivel B)
Débil	Parches de lidocaína (nivel B)
Contexto clínico	Aunque la capsaicina ha sido utilizada en la disminución del dolor en ensayos de NPD, muchos pacientes son intolerantes a sus efectos adversos

Tabla 1: Guía basada en la evidencia (modificada). Asociación Americana de Neurología (AAN), 2011⁹⁹.

	Drogas recomendadas y dosis	No recomendadas
Nivel A	Duloxetina 60-120 mg/día Pregabalina 300-600 mg/día	
Nivel B	Gabapentina 900-3600 mg/día Valproato de sodio 500-1200 mg/día Venlafaxina 75-225 mg/día Amitriptilina 25-100 mg/día Dextrometorfano 400 mg/día Sulfato de morfina titulado a 120 mg/día Tramadol 210mg/día Oxicodona 37mg-120 mg/día Capsaicina 0,075% Electroestimulación, estimulación nerviosa percutánea por 3-4 semanales	Oxycarbamacepina Lamotrigina Lecosamida Clonidina Pentoxifilina Mexiletina Tratamiento del campo magnético Terapia láser de baja intensidad Terapia Reiki

Tabla 2: Guía basada en la evidencia (modificada). Asociación Americana de Neurología (AAN), 2011⁹⁹.

Tratamiento no farmacológico

En el tratamiento no farmacológico están incluidos los tratamientos alternativos complementarios, la psicoterapia y las medidas físicas. En la Tabla 3 se mencionan niveles de evidencia.

• *Tratamientos alternativos complementarios*

En algunas situaciones, el tratamiento farmacológico no es satisfactorio y en esos casos la terapéutica alternativa suele ser una opción a considerar. Una reciente revisión evaluó la evidencia de varios ensayos clínicos y metaanálisis de terapias complementarias y alternativas para el tratamiento del dolor neuropático y neurálgico. Dentro de los tratamientos alternativos pueden mencionarse: acupuntura, electroestimulación, medicina con hierbas, suplementos dietarios, magnetoterapia y sanación espiritual. La conclusión fue que la evidencia no es convincente para la mayoría de las modalidades de medicina alternativa y complementaria en la mejoría del dolor neuropático. Sin embargo la evidencia puede ser alentadora para nuevos estudios, para otras sustancias como extracto de *cannabis*, magnetoterapia, carnitina y electroestimulación⁸³.

• *Psicoterapia*

El componente psicológico del dolor no debe desestimarse. Está justificado que los pacientes que presenten un dolor severo -particularmente aquellos con mal control metabólico, neuropatía dolorosa aguda o con síntomas dolorosos causa-

dos por el tratamiento insulínico intensivo- sean derivados para realizar tratamiento psicológico⁸⁴.

• *Medidas físicas*

En aquellos pacientes con pie neuropático doloroso, la temperatura puede estar aumentada por el *shunt* arterio-venoso. La inmersión en agua fría puede reducir el flujo del *shunt* y aliviar el dolor. La alodinia puede ser disminuida por el uso de pijama de seda o el hábito de dejar colgando las piernas fuera de la cama. En pacientes con síntomas dolorosos, el uso de calzado confortable es beneficioso para caminar sobre superficies irregulares⁸⁴.

Tratamiento no farmacológico en NPD	
Electroestimulación, tratamiento de campo magnético y otras intervenciones	
Moderada	Electroestimulación (nivel B) Magnetoterapia, tratamiento láser de baja intensidad, terapia Reiki (nivel B)
Insuficiente	Electroterapia solo o asociada a amitriptilina (nivel U)

Tabla 3: Guía basada en la evidencia (modificada). Asociación Americana de Neurología (AAN), 2011⁹⁹.

Combinación e interacciones de drogas

La respuesta a la monoterapia analgésica en el manejo del dolor en pacientes con PNPD es de aproximadamente 50%, por lo tanto se requiere de la combinación farmacológica ante una respuesta parcial o en aquellos pacientes en quienes la titulación se ve afectada por los eventos adversos⁸⁵.

Las combinaciones analgésicas adecuadas incluyen antidepresivos con anticonvulsivantes o cualquiera de éstos con opioides. Algunos pacientes pueden requerir una triple combinación de drogas^{86,87}.

Cuando se necesita combinar fármacos luego de utilizar la monoterapia, se debe considerar el mecanismo de acción y las interacciones medicamentosas. Por ejemplo, es importante evitar la administración de antidepresivos tricíclicos con ISRS o IRSN para prevenir el síndrome serotoninérgico, que se presenta con síntomas neurológicos centrales y autonómicos⁸⁸.

Antes de iniciar una terapia para el dolor, debería revisarse una lista de potenciales interacciones farmacológicas en pacientes con comorbilidades. Las drogas que deberían incluirse son las estatinas, betabloqueantes, sulfonilureas, levotiroxina, warfarina, diuréticos de asa y drogas que intervienen en el metabolismo hepático a través del citocromo P450⁸⁹.

En los Estados Unidos dos drogas han sido aprobadas por la FDA para utilizarse en el tratamiento del dolor neuropático: la pregabalina y duloxetina. En un metaanálisis reciente se comparó indirectamente duloxetina, con pregabalina y gabapentina para el tratamiento de la PNDP, y los resultados orientaron a que ambas drogas tienen comparable eficacia y tolerancia⁵¹. Algunos estudios han analizado los costos en salud en pacientes con PNDP tratados con pregabalina, duloxetina, u otras drogas de uso habitual. En general todas muestran resultados similares, con un buen perfil de costo-efectividad^{90,91,92}.

El Panel de Consenso de Toronto en Neuropatía Diabética recomienda considerar como tratamiento de primera línea para la PND un agonista $\alpha 2\delta$ (modulador de los canales de calcio), un inhibidor de la IRSN o un antidepresivo tricíclico. La elección del agente de primera línea se basa en las comorbilidades asociadas a la PNDP. Por ejemplo, personas con depresión comórbida se beneficiarían con duloxetina, que se puede utilizar para tratar tanto la depresión como el dolor neuropático con idéntica dosificación, mientras que la dosis eficaz para tratar el dolor neuropático con antidepresivos tricíclicos es en general insuficiente para el tratamiento de la depresión o la ansiedad. De igual manera, los antidepresivos tricíclicos, la duloxetina o la pregabalina serían una buena opción en pacientes con fibromialgia comórbida, mientras que en el caso de migraña crónica, una mejor opción sería la gabapentina o un antidepresivo tricíclico.

Las comorbilidades también contraindican un agente en particular, por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos deben evitarse en personas con glaucoma, hipotensión ortostática, arritmias cardíacas o disuria. Las personas con pequeñas áreas de dolor localizadas podrían ser tratadas con agentes tópicos⁹³.

En base a la evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, la duloxetina debería ser el IRSN preferido y la pregabalina el agonista $\alpha 2\delta$ de elección. Si el dolor no mejora con esta primera intervención, estos agentes podrían ser combinados, teniendo presentes las contraindicaciones de cada fármaco y las condiciones clínicas asociadas del paciente. De no controlarse con la terapia doble, se sugiere adicionar opioides como tramadol y oxicodona. El tratamiento escalonado con dosis habitualmente bien toleradas de cada fármaco es más eficaz y

seguro que las dosis máximas de un solo fármaco administrado como monoterapia⁹⁴.

La FDA sólo aprobó tres tratamientos para el alivio del dolor en pacientes con NPD: duloxetina (2004), pregabalina (2005) y tapentadol (2012). Sin embargo, se conocen otras drogas, como la gabapentina, venlafaxina, amitriptilina y oxicodona que son utilizadas comúnmente fuera de prospecto como terapia en neuropatía.

Existen diferentes guías como la AAN, la de Mayo Clinic o las Guías NICE que tienen distintas prioridades en la utilización de las drogas ya mencionadas en esta revisión, de todos modos teniendo en cuenta las tres drogas aprobadas por la FDA, serían de primera línea, pudiéndose combinar con alguna otra de primera o segunda línea^{95,96,97}.

Se debe tener en cuenta que al momento de iniciar un tratamiento sintomático es aconsejable asociar un tratamiento fisiopatológico, como es el ácido lipoico y la benfotiamina, drogas disponibles en nuestro medio.

CONCLUSIONES

La PNDP es una patología común y se asocia a un marcado empeoramiento de la calidad de vida de las personas que la padecen.

Aún no ha sido encontrada la terapéutica eficaz que pueda reparar el daño neurológico en forma integral, pero actualmente existen distintas alternativas terapéuticas que pueden, al menos, aliviar las manifestaciones de esta complicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee JH, Cox DJ, Mook DG, McCarty RC. Effect of hyperglycemia on pain threshold in alloxan-diabetic rats. *Pain*. 1990; 40(1):105-107.
2. Moss SE, et al. WESDR. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 610-616.
3. DCCT Research Group. *N. Engl. J. of Med.* 1993; 329: 977-986.
4. Ohkubo Y, et al. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; 28: 103-117.
5. Turner RC, Holman RR, Cull CA, et al. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352; (9131): 837-853.
6. Tammy JL, Blake CR, Vincent S, et al. Treating diabetic peripheral neuropathic pain. Saint Louis University Family Medicine Residency Program, Belleville, Illinois. *American Family Physician*. 2010; 82, (2): 151-158.
7. Brownlee M. *Metabolism*. 2000; 49 (2 suppl 1): 9-13.
8. Greene DA, et al. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316:599-606.
9. Javed S, Malik R. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 2015; 6(1): 15-28.
10. Albers JW, Herman WH, PopBusui R, et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010; 33, (5): 1090-1096.


11. PopBusui R, Low PA, Waberski BH, et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus. *The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC)*. *Circulation* 2009; 119, (22): 2886-2893.
12. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *ADVANCE Collaborative Group*. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (24): 2560-2572.
13. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans type 2 diabetes. *VADT Investigators*. *N. Eng. J. Med* 2009; 360 (2): 129-139.
14. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: metaanalysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 343: d4169.
15. Callaghan B, Little A, Feldman E, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst. Rev* 6: CD007543.
16. Sociedad Argentina de Diabetes. Guías de práctica clínica para el manejo de la diabetes tipo 1. Buenos Aires, 2006.
17. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathy pain: How far have we come? *Diabetes Care* 31 (Suppl. 2): S255-261, 2008.
18. Fioretto P, Steffes M, Sutherland D, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N. Engl. Med.* 1998; 339: 69-75.
19. Vincent A, Callaghan B, Smith A, et al. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7: 573-583.
20. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 770-776.
21. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn R, et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet. Med.* 1999; 16 (12): 1040-1043.
22. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995; 38:1425-1433.
23. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha lipoic acid in diabetic neuropathy free radic. Res.* 1999 31 (3): 171-179.
24. Ziegler D, et al. Oral treatment with alfa lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006, 29:2365-70.
25. Ziegler D, et al. Antioxidant treatment with alpha lipoic acid in diabetic polyneuropathy. A 4-years randomised double-blinded trial (NATHAN 1 Study). *Diabetologia* 2007, 50; Suppl 1, S63.
26. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004 21: 114-121.
27. Ziegler D, et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009; 32:1479-1484.
28. Ziegler D. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *Current Diabetes Reviews* 2011; 7: 208-220.
29. Hammes H, Du X, Edelstein D, et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat. Med.* 2003 9: 294-299.
30. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, et al. Benfotiamine in Diabetic Polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomised, double blind, placebo-controlled Clinical Study. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2008; 116: 600-605.
31. Boulton A, Kempler P, Ametov A, Ziegler D. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2013; 29: 327-333.
32. Goto Y, Hotta N, Shigeta Y, et al. Effects of aldose reductase inhibitor, epalrestat, on diabetic neuropathy, clinic benefits and indications for the drug assessed from the results of a placebo-controlled double blind study. *Biomed. Pharmacother* 1995; 49: 269-277.
33. Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, et al. Long term clinical effects of epalrestat, and aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative aldose reductase inhibitor-diabetes complications trial. *Diabetes Care* 2006; 29:1538-1544.
34. Keen H, Payan J, Allawi J, et al. Treatment of diabetic neuropathy with linolenic acid. *Diabetes Care* 1993;16:8-15.
35. Scafidi S, Fiskum G, Lindauer SL, et al. Metabolism of acetyl-carnitine for energy and neurotransmitter synthesis in the immature rat brain. *J. Neurochem.* 2010; 114: 820-831.
36. Evans JD, Jacobs TF, Evans EW. Role of acetyl-L-carnitine in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Ann. Pharmacoter.* 2008; 42: 1686-1691.
37. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289-305.
38. Max MB, Lynch SA, Muir J, et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1250-1256.
39. Ulugol A, Karadag HC, Tamer M. Involvement of adenosine in the antiallodynic effect of amitriptyline in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurosci. Lett.* 2002; 328: 129-132.
40. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 4: CD005454.
41. US Food and Drug Administration. Medication guide: Pamelor, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm088671.pdf> (accessed 27 April 2014).
42. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain-consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res. Manag.* 2007; 12: 13-21.
43. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomized controlled crossover trial. *Lancet* 2009; 374: 1252-1261.
44. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 1931-1937.
45. Sima AA, Calvani M, Mehra M, et al. Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy: an analysis of two randomized placebo-controlled trials. *Diabetes Care* 2005; 28: 89-94.
46. National Institute for Health and Clinical Excellence. Neuropathic pain-pharmacological management: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. 2013.
47. Vinik A, et al. Evidence based management of diabetes. 2012. Chapter 19, 348-349.

48. Vinik A, Caselli C, Nevoret ML. Endotext. Diabetic neuropathy. Last Update: august 2015.
49. Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin. Ther.* 2007; 29 Suppl: 2536-2546.
50. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67: 1411-1420.
51. Quilici S, Chancellor J, Lothgren M, et al. Meta-analysis of duloxetine vs pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurology* 2009; 9: 6. doi: 10.1186/1471-2377-9-6.
52. Montfort EG, Witte AP, Ward K. Neuropathic pain: a review of diabetic neuropathy. *US Pharm* 2010; 35: HS8-HS15.
53. Hardy T, Sachson R, Shen S, et al. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? *Diabetes Care* 2007; 30:21-26.
54. Sansone RA, Sansone LA. Pain, pain, go away: antidepressants and pain management. *Psychiatry (Edgmont)* 2008; 5: 16-19.
55. Effexor XR (venlafaxine extended release) prescribing information. Philadelphia, Pennsylvania: Wyeth Pharmaceuticals, Inc.; February 2015.
56. La Roche SM, Halmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA* 2004; 291: 605-14. 128,132.
57. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63:2104-10.
58. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Pain* 2005; 6: 253-60.
59. Moulin DE, Boulanger A, Clark AJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res. Manag.* 2014; 19(6):328-335.
60. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 2008; 31:1448-54.
61. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280:1831-1836.
62. DeToledo JC, Toledo C, De Cerce J, et al. Changes in body weight with chronic, high-dose gabapentin therapy. *Ther. Drug Monit.* 1997;19:394-396.
63. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352:1324-1334.
64. Schreiber AK, Nones CF, Reis RC, et al. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World J. Diabetes* 2015 April 15; 6(3): 432-444.
65. Kalso E. Sodium channel blockers in neuropathic pain. *Curr. Pharm. Des.* 2005; 11:3005-3011.
66. Vinik AI. Diabetic neuropathies: endpoints in clinical research studies. In: Le Roith D, Vinik AI, editors. *Controversies in treating diabetes: clinical and research aspects (Contemporary Endocrinology)*. Totowa, NJ: Human Press; 2008:135-156.
67. Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (3):CD006146.
68. Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, et al. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain.* 2003;105(1-2):71-78.
69. Sang CN. NMDA-receptor antagonists in neuropathic pain: experimental methods to clinical trials. *J. Pain Symptom Manage* 2000; 19:S21-S25.
70. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, et al. Safety and efficacy of tapentadol in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27:151-162.
71. Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50:1842-1846.
72. Cummins TR. Setting up for the block: the mechanism underlying lidocaine's use-dependent inhibition of sodium channels. *J. Physiol.* 2007; 582 (Pt 1): 11.
73. Rosenberg CJ, Watson JC. Treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Prosthetics and Orthotics International* 2015, Vol. 39 (1) 17- 28.
74. Cohen K, Shinkazh N, Frank J, et al. Pharmacological treatment of diabetic peripheral neuropathy. *P&T®*, June 2015, Vol. 40 N° 6.
75. American Academy of Neurology. AAN summary of evidence-based guidelines for clinicians: treatment of painful diabetic neuropathy. 2011. Available at: <https://www.aan.com/Guidelines/home/GetGuidelineContent/480>. Accessed March 13, 2015.
76. Montfort EG, Witte AP, Ward K. Neuropathic pain: a review of diabetic neuropathy. *US Pharm* 2010; 35:HS8-HS15.
77. Flores MP, de Castro APCR, Nascimento JDS. Topical analgesics. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2012; 62:244-252.
78. Ho K, Huh BK, White WD, et al. Topical amitriptyline versus lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *Clin. J. Pain* 2008;24:51-55.
79. Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J, et al. Topical 2% amitriptyline and 1% ketamine in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2005; 103:140-146.
80. Estebe JP, Myers RR. Amitriptyline neurotoxicity: dose-related pathology after topical application to rat sciatic nerve. *Anesthesiology* 2004; 100:1519-1525.
81. Piovesan EJ, Teive HG, Kowacs PA, et al. An open study of botulinum. A toxin treatment of trigeminal neuralgia. *Neurology* 2005; 65:1306-1308.
82. Tsai CP, Liu CY, Lin KP, et al. Efficacy of botulinum toxin type a in the relief of Carpal tunnel syndrome: A preliminary experience. *Clin. Drug Investig.* 2006; 26:511-515.
83. Pittler MH, Ernst E. Complementary therapies for neuropathic and neuralgic pain: systematic review. *Clin. J. Pain* 2008; 24:731-733.
84. Tesfaye S. Painful diabetic neuropathy. Aetiology and non pharmacological treatment. In: Veves A, editor. *Clinical management of diabetic neuropathy*. Totowa (NJ): Human Press; 1998. p. 369-86.
85. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009; 374:1252-1261.
86. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011;27:629-638.
87. Lexi-Comp [online reference library]. Hudson, Ohio: American Pharmaceutical Association; 2009. Updated daily. <http://online.lexi.com> (subscription required). Accessed October 27, 2009.


88. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome [published corrections appear in N Engl J Med. 2009;361(17):1714 and N. Engl. J. Med. 2007; 356:(23):2437]. N. Engl. J. Med. 2005; 352(11):1112-1120.
89. Gore M, Sadosky A, Leslie D, et al. Selecting an appropriate medication for treating neuropathic pain in patients with diabetes: a study using the U.K. and Germany Mediplus databases. Pain Pract. 2008; 8(4):253-262.
90. Burke JP, Sanchez RJ, Joshi AV, et al. Health care costs in patients with painful diabetic peripheral neuropathy prescribed pregabalin or duloxetine. Pain Pract. 2012; 12:209-218.
91. De Salas-Cansado M, Perez C, Saldana MT, et al. An economic evaluation of pregabalin versus usual care in the management of community-treated patients with refractory painful diabetic peripheral neuropathy in primary care settings. Prim Care Diabetes. Epub May 15, 2012.
92. Bellows BK, Dahal A, Jiao T, Biskupiak J. A cost-utility analysis of pregabalin versus duloxetine for the treatment of painful diabetic neuropathy. J. Pain Palliat Care Pharmacother. 2012; 26:153-164.
93. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. Diabetes Metab. Res. Rev. 2011; 27:629-638.
94. Vinik A. The approach to the management of the patient with neuropathic pain. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95:4802-4811.
95. Bril V, England J, Franklin GM, et al. Evidence based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology 2011; 76:1758-1765.
96. Argoff C, Backonja M, Belgrade M, et al. Consensus guidelines: treatment and planning options: diabetic peripheral neuropathic pain. Mayo Clin Proc. 2006; 81 (suppl):S12-S25.
97. Tan T, Barry P, Reken S, et al. Pharmacological management of neuropathic pain in non-specialist settings: summary of NICE guidance. BMJ 2010; 340:c1079.
98. Javed S, Petropoulos LN, Alam U, et al. Treatment of painful diabetic neuropathy. Ther. Adv. Chronic. Dis. 2015, Vol. 6 (1) 15-28.
99. Summary of evidence-based Guideline for Clinicians treatment of painful diabetic neuropathy. American Academy of Neurology (AAN) guideline update regarding pharmacologic and nonpharmacologic treatment of painful diabetic neuropathy (PDN) 2011.

Fe de erratas

En el Vol. 49, N° Especial XVI "Jornadas de Graduados en Diabetes", de Noviembre de 2015, en la página 22, Tabla 1, donde figuraba:

	Accu Chek Spirit Combo 	Paradigm MMT 554/754 
Catéter-agujas Tipo de cánula: ■ Teflón ▲ Metálica ◇ Inserción en ángulo ● Insertador	Tenderlink 13 mm, 17 mm ■◇ Flexlink 8 mm, 10 mm ■● Rapid-D-Link 6 mm, 8 mm ▲ Link Assist para Flexlink●	Silhouette 13 mm, 17 mm ■●◇ Quick-set 6 mm, 9 mm ■● Soft-set 6 mm, 9 mm ■●

Debía figurar:

	Accu Chek Spirit Combo 	Paradigm MMT 554/754 
Catéter-agujas Tipo de cánula: ■ Teflón ▲ Metálica ◇ Inserción en ángulo ● Insertador	Tenderlink 13 mm, 17 mm ■◇ Flexlink 6 mm-10 mm/ Rapid D Link 6mm- 10 mm Link Assist para aguja Flexlink	Silhouette 13 mm, 17 mm ■●◇ Quick-set 6 mm, 9 mm ■● Soft-set 6 mm, 9 mm ■● Quick serter Sil Serter (para silhouette)