

ARTÍCULO ORIGINAL

Medidas de experiencia reportadas por los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 **P. 115**

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Estrés oxidativo en la neuropatía diabética dolorosa: evidencia y tratamiento frente a las especies reactivas **P. 127**

Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la intolerancia a la glucosa **P. 140**

Cambios en el microbioma intestinal observados en la diabetes tipo 2 y en la nefropatía diabética **P. 152**

ARTÍCULO ORIGINAL

Medidas de experiencia reportadas por los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 115

Patient reported experience measures with type 2 diabetes mellitus

Faber A. Ospina-Barrera, Milcíades Ibáñez-Pinilla y Nancy Yomayusa-González

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Estrés oxidativo en la neuropatía diabética dolorosa: evidencia y tratamiento
frente a las especies reactivas 127

*Oxidative stress in painful diabetic neuropathy: evidence and treatment against
reactive species*

Osmar A. Jaramillo-Morales, Minarda de la O-Arciniega, Mirandeli Bautista, Claudia Velázquez-González
y José A. Guerrero-Solano

Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la intolerancia a la glucosa 140

Update on the diagnosis and treatment of glucose intolerance

Juan J. Díaz-Rodríguez

Cambios en el microbioma intestinal observados en la diabetes tipo 2
y en la nefropatía diabética 152

Changes in the gut microbiome seen in type 2 diabetes and diabetic nephropathy

Rogelio F. Jiménez-Ortega y Emma López-Espinosa

La *Revista de la ALAD* es el órgano de difusión científica de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Su función es publicar artículos relacionados con la diabetes y sus complicaciones en América Latina. Es una publicación trimestral, revisada por pares, de acceso gratuito a través de internet y dirigida a profesionales de la salud.

Los manuscritos para ser publicados deberán ser depositados, en versión electrónica, en la URL:

<http://publisher.alad.permanyer.com>.

Toda la correspondencia deberá ser dirigida a las oficinas de la ALAD (Asociación Latinoamericana de Diabetes).

Calle Francisco Prats Ramirez #55, Ensanche Piantini, Santo Domingo, República Dominicana.

ISSN: 2248-6518

<http://www.revistaalad.com>

Revista de la ALAD is the official journal of the *Asociación Latinoamericana de Diabetes* (ALAD, Latin-American Diabetes Association). Its aim is to publish articles related to diabetes and its complications in Latin America. It is a quarterly, peer reviewed, open access journal aimed to health professionals.

Manuscripts for publication should be submitted electronically at the website: <http://publisher.alad.permanyer.com>.

All correspondence must be addressed to the offices of ALAD (*Asociación Latinoamericana de Diabetes*).

Calle Francisco Prats Ramirez #55, Ensanche Piantini, Santo Domingo, República Dominicana.

ISSN: 2248-6518

<http://www.revistaalad.com>

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



© 2022 Permanyer
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

© 2022 Permanyer México
Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
Tel.: (044) 55 2728 5183
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com

ISSN: 2248-6518
Ref.: 6972AA214

Reproducciones con fines comerciales

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

La *Revista de la ALAD* es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons* CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores. Los editores y el editor no son responsables y no serán responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2022 Asociación Latinoamericana de Diabetes. Publicado por Permanyer.

COMITÉ EJECUTIVO ALAD 2019-2022

PRESIDENTE: Dr. José Esteban Costa Gil (Argentina)

VICEPRESIDENTA: Dra. Clara Eugenia Pérez Gualdrón (Colombia)

SECRETARIO: Dr. Cristian Suárez Cordo (Argentina)

TESORERO: Dr. Guillermo Alzueta (Argentina)

VOCALES:

Dra. Helen Barreto (Colombia)

Dra. Lizet Romero (Nicaragua)

Dra. Patricia Calero (Ecuador)

Dra. Susana Salzberg (Argentina)

Dr. Josué Salud (México)

PRESIDENTE ELECTO: Dr. Segundo Nicolas Seclen (Perú)

PRESIDENTE SALIENTE: Dr. José Mesa (México)

Coordinadores de regiones

REGIÓN ANDINA

Dra. Omidres Pérez de Carveli (Venezuela)

REGIÓN SUR

Dr. Enzo H. Pereyra (Uruguay)

REGIÓN NORTE

Dr. Antonio González Chávez (México)

Representante de regiones

CENTRO AMÉRICA

Dr. Rolando Caballero (Panamá)

Delegaciones

ARGENTINA

Delegada: Dra. Silvia Gorban de Lapertosa

Subdelegada: Dra. María Cristina Faingold

BOLIVIA

Delegado: Dr. Pablo Vergara Hanson

Subdelegado: Dr. Rodrigo Espinoza

BRASIL

COLOMBIA

Delegada: Dra. Patricia Villamil Molina

Subdelegada: Dra. Claudia Patricia Lenis Rendón

COSTA RICA

Delegada: Dra. Marlen Rosello.Araya

CUBA

Delegado: Dr. Jedou Cruz Hernández

Subdelegado: Dr. Neraldo Orlandi González

ECUADOR

Delegado: Dr. Gover Fabricio Loayza Toro

Subdelegada: Dra. Adriana Victoria González Neira

EL SALVADOR

Delegado: Dr. David Ernesto Chicas Nuñez

Subdelegado: Dr. Max MolinaBarriere

HONDURAS

Delegada: Dra. Sandra Raquel Rodríguez

Osorto

Subdelegada: Dra. Nubia Etelvina Díaz

Arrazola

MÉXICO

Delegado: Dr. Cuauhtémoc Matadamas Zárate

NICARAGUA

Delegado: Dr. Francisco Suazo Gómez

Subdelegada: Dra. Arlen Mercedes Reyes Ramirez

PARAGUAY

Delegada: Dra. Helen López

Subdelegada: Dra. Guiselda Sosa

PANAMÁ

Delegada: Dra. Guadalupe Lismeyers Pérez

Subdelegado: Dr. Antonio Alfredo Quirós Coronel

PERÚ

Delegado: Dr. Dante Gamarra González

Subdelegado: Dr. Juan Carlos Lizarzaburu

REPÚBLICA DOMINICANA

Delegado: Dra. Sherezade Hasbun

Subdelegado: Dr. Luis Bloise Polanco

URUGUAY

Delegada: Dra. Cristina Ferrand

Subdelegada: Dra. María Isabel Costa

VENEZUELA

Delegado: Dr. Roald Eduardo Gómez Pérez

Subdelegado: Dr. Paúl Camperos Sánchez

DIRECTORES EDITORES

Dr. Yulino Castillo-Núñez (República Dominicana)
Dr. Carlos Aguilar Salinas (México)

COMITÉ EDITORIAL

Carlos Olimpo Mendivil (Colombia)
Paloma Almeda (México)
Juan Eduardo García (México)
Chi Hao Chen Ku (Costa Rica)
Dr. Alfredo Reza (México)
Dr. Eduardo Cabrera-Rode (Cuba)
Dr. Ruy Lyra (Brasil)

DIRECTORES ASOCIADOS INTERNACIONALES

Dr. Alfredo Reza Albarrán (México)
Dr. Guillermo Umpierrez (Estados Unidos)
Dr. Kenneth Cusi (Estados Unidos)
Dr. Jorge Calles (Estados Unidos)
Dr. Jaime Davidson (Estados Unidos)
Dr. Ruy Lyra (Brasil)

REVISORES

Dra. Ruth Báez (República Dominicana)
Dra. Alicia Troncoso (República Dominicana)
Dra. Omidres Pérez (Venezuela)
Dra. Gabriela Vargas (Perú)
Dr. Luis Zapata Rincón (Perú)
Dr. Gustavo Márquez Salom (Colombia)
Dr. Alfredo Nasiff Hadad (Cuba)
Dr. Emilio Buchaca Faxas (Cuba)
Dr. Rafael Violante (México)
Dr. Jorge V. Yamamoto Cuevas (México)
Dr. Sergio Zúñiga-Guajardo (México)
Dr. Douglas Villarroel (Bolivia)
Dr. Gerardo Javiel (Uruguay)
Dr. Armando Pérez (Venezuela)
Dra. Ethel Codner (Chile)
Dra. María del Pilar Serra (Uruguay)
Dra. Isabel Eliana Cárdenas (Bolivia)
Dr. Jorge Tadeo Jimenez Gonzalez (Paraguay)
Dra. Concepción Mafalda Palacios Lugo (Paraguay)
Dr. Daniel Elias López (México)
Dr. Santiago Moreno Ortega (Colombia)
Dr. Carlos Alvayero (El Salvador)



ARTÍCULO ORIGINAL

Medidas de experiencia reportadas por los pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Patient reported experience measures with type 2 diabetes mellitus

Faber A. Ospina-Barrera^{1*}, Milcíades Ibáñez-Pinilla² y Nancy Yomayusa-González³

¹Departamento de Medicina Interna; ²Grupo de Investigación en Medicina Traslacional; ³Grupo de Investigación en Medicina Traslacional. Fundación Universitaria Sanitas, Cundinamarca, Bogotá, Colombia

RESUMEN

Introducción. Las medidas de experiencia reportadas por los pacientes (PREM, *patient-reported experience measures*) evalúan la calidad de la atención en salud. El objetivo del estudio fue establecer las PREM en pacientes con diabetes mellitus (DM) y su relación con factores sociodemográficos y clínicos. **Método.** Estudio observacional descriptivo, transversal, de las PREM en pacientes con DM. Se recolectaron variables sociodemográficas y clínicas. Se aplicó el PPE-26 modificado, que relacionó la información, la claridad, la calidad y la participación de los pacientes en la toma de decisiones. Se realizaron asociaciones entre los cuestionarios. **Resultados.** De 62 pacientes, reportaron en más del 80% que se les brindó información al ingreso de la hospitalización, con claridad y calidad de la información, tuvieron participación sobre su enfermedad, exámenes, tratamientos, relación con el personal de salud y toma de decisiones. Se encontró asociación significativa entre el bajo nivel educativo y no recibir información sobre su derecho a rechazar tratamientos o exámenes ($p = 0.049$), y una menor delicadeza en la información brindada por el profesional de salud ($p = 0.049$). **Conclusiones.** El PPE-26 documentó una alta frecuencia de información sobre los derechos del paciente relacionados con su tratamiento y sus riesgos. Los datos permitirían planificar formas de mejorar la calidad de la atención.

Palabras clave: Medidas de experiencia reportadas por los pacientes. Calidad de vida. Diabetes Mellitus. Picker Patient Experience. PPE.

ABSTRACT

Introduction. Patient-reported experience measures (PREMs) assess the quality of health care. The objective of the study was to establish the PREMs in patients with diabetes (DM) and their relationship with sociodemographic and clinical factors. **Method.** Observational, descriptive, cross-sectional study of PREMs in patients with DM. Sociodemographic and clinical variables were collected. The modified PPE-26 was applied, which related information, clarity, quality, and patient participation in decision-making. Associations were made between the questionnaires. **Results.** Of 62 patients, more than 80% reported that they were provided with information upon admission to hospitalization, with clarity and quality of information, patient participation about their disease, examinations, treatments, relationship with health personnel, and decision-making. A significant association was found between the low educational level with not receiving information about their right to refuse treatment or exams ($p = 0.049$) and less sensitivity in the information provided by the health professional ($p = 0.049$). **Conclusions.** PPE-26 documented a high frequency of information on patient rights related to their treatment and its risks. The data would make it possible to plan ways to improve the quality of care.

Keywords: Patient reported experience measure. PREMs. Reported Experience Measure. Quality of life. Diabetes mellitus. Picker Patient Experience.

*Correspondencia:

Faber A. Ospina-Barrera
E-mail: faber_o@hotmail.com

Fecha de recepción: 22-09-2022

Fecha de aceptación: 05-04-2023

DOI: 10.24875/ALAD.22000026

Disponible en internet: 11-05-2023

Rev ALAD. 2022;12:115-26

INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) es una condición clínica caracterizada por grados variables de resistencia y deficiencia de insulina que conduce a hiperglucemia, la cual está asociada a mayor riesgo de complicaciones micro- y macrovasculares, depresión y muerte¹⁻³. La International Diabetes Federation estimó que uno de cada dos adultos con DM2 no tiene diagnosticada la enfermedad y que 4.2 millones de personas en todo el mundo, entre los 20 y los 79 años de edad, fallecieron debido a la DM y sus complicaciones en 2019⁴⁻⁶. En 2001, el Institute of Medicine de los Estados Unidos estableció seis dimensiones de la calidad de la atención en la salud⁷, lo que permite realizar intervenciones para evaluar si los sistemas de salud están brindando «lo que más le importa al paciente»⁸. En Colombia, la Ley 100 de 1993, en su artículo 153, incluye la calidad de la atención como un factor crítico para el éxito del sistema de salud, fijando a los proveedores la obligación de establecer mecanismos para su medición; sin embargo, la calidad de la atención se ha centrado en indicadores puntuales de la prestación del servicio y se ha obviado la evaluación de la calidad percibida mediante herramientas con buenas propiedades psicométricas⁹. Los instrumentos de medidas de experiencias reportadas por los pacientes (PREM, *Patient Reported Experience Measures*) son indicadores de la calidad de la atención de la salud que proporcionan información de los servicios existentes que están centrados en la atención del paciente, así como de las áreas de mejora potencial en la prestación de salud; además, pueden informar esquemas de evaluación comparativa y de pago por desempeño¹⁰. En el año 2019 se realizó una revisión sistemática de las PREM¹⁰, en la que se identificaron y describieron las PREM independientemente del contexto de atención sanitaria, y se evaluaron los sesgos en los diseños, la validez y la confiabilidad. Uno de los instrumentos más utilizados es el *Picker*

Patient Experience (PPE), el cual es válido, coherente, de secuencia lógica, de fácil comprensión, se aplica a pacientes hospitalizados, tiene una puntuación de legibilidad de Szigriszt de 80 y una consistencia interna alta, y constituye una herramienta excelente para medir y monitorear la calidad en salud. En Suramérica, solo Chile ha aplicado el cuestionario PPE¹¹. En el año 2020 se realizó la validación y se evaluó la reproducibilidad del instrumento PPE (versión 26 modificada) en Colombia⁹. El propósito de nuestro estudio fue aplicar por primera vez el cuestionario PPE-26 modificado a los pacientes hospitalizados con DM2 y establecer las prevalencias de las medidas de experiencia en cuanto a recibir información con claridad y calidad sobre sus derechos, riesgos y tratamientos, y su relación con factores sociodemográficos y clínicos.

MÉTODO

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal de las PREM aplicando el cuestionario PPE-26 modificado a los pacientes con DM2 egresados de hospitalización de la Clínica Universitaria Colombia, Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPS) de IV nivel de complejidad (Bogotá, Colombia), entre el 1 de diciembre de 2021 y el 31 de enero de 2022. El PPE-26 modificado permite medir la experiencia del paciente relacionadas con la información que recibió al ingreso, claridad y calidad de la información, y la participación en la toma de decisiones y tratamiento durante su hospitalización.

Población

Los criterios de selección incluyeron pacientes egresados del servicio de hospitalización, mayores de 40

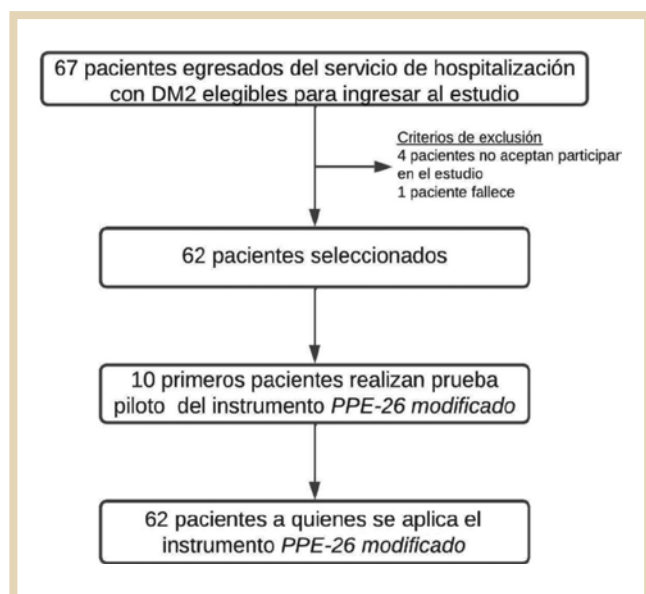


FIGURA 1. Selección y disposición de los pacientes del estudio. DM2: diabetes *mellitus* tipo 2.

años, con DM2 (criterios de la American Diabetes Association), con al menos 1 año de diagnóstico de la enfermedad. Se excluyeron los pacientes cuyo estado neurológico les impidiera firmar el consentimiento informado, los que suministraron información inconsistente o incompleta, aquellos con DM secundaria (incluye enfermedad del páncreas exocrino, endocrinopatías y fármacos), los que recibían corticoides sistémicos que no fueran terapia de reemplazo (se permiten corticoides tópicos e inhalados), las mujeres embarazadas y los que no firmaran el consentimiento informado (Fig. 1).

Procedimiento

La muestra fue consecutiva, secuencial, entre diciembre de 2021 y enero de 2022. Se identificaron los pacientes que cumplieron los criterios de selección de forma prospectiva de la lista de egresos del censo del grupo de medicina interna. Se diseñó un cuestionario que registró prospectivamente la información de las entrevistas directas cara a cara o por vía telefónica, de modo que permitió recolectar

información sociodemográfica y clínica previo a la firma del consentimiento informado. Se corroboraron y completaron los datos de las variables de estudio, revisando las historias clínicas en el *software* de la Clínica Universitaria Colombia. Posteriormente se aplicó el cuestionario PPE-26 modificado. Se realizó una prueba piloto a los primeros 10 pacientes con el objetivo de evaluar la comprensibilidad y la claridad del cuestionario; se documentó que las preguntas y los términos del instrumento fueron comprendidos en su totalidad y que la extensión era adecuada. Por último, se realizaron asociaciones de los dos cuestionarios. En total, se aplicó a 62 pacientes el PPE-26 modificado. En la validez del estudio se controló el sesgo de selección (en la selección de la muestra se tomaron los pacientes de forma consecutiva y secuencial), se completó la información para disminuir pérdidas utilizando las fuentes secundarias y se controló el cumplimiento de los criterios de selección. Este estudio siguió los lineamientos jurídicos y éticos contemplados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, al igual que las recomendaciones del Ministerio de Salud Colombiano en la resolución 8430 de 1993, que la clasifica como investigación con riesgo mínimo. El protocolo del estudio fue previamente evaluado y aprobado por la Comisión de Investigaciones de Clínicas Colsanitas y el Comité de Ética en Investigación de la Fundación Universitaria Sanitas (Acta No. 043-21 del 16/11/2021).

Análisis estadístico

El análisis descriptivo de las variables cualitativas se realizó con frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentajes, y las variables cuantitativas se expresaron con medidas de tendencia central (promedio y mediana) y de dispersión (rango y desviación estándar) de acuerdo con su distribución; se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad. Se evaluó la asociación entre las variables

sociodemográficas y clínicas con los ítems de experiencia del instrumento PPE-26 modificado, con la prueba χ^2 de Pearson o el test exacto de razón de verosimilitud (valores esperados < 5). Las pruebas estadísticas se evaluaron a un nivel de significancia del 5% ($p < 0.05$). Se procesó la información, de acuerdo con el plan de análisis, con el paquete SPSS versión 25.0 y STATA versión 15.0.

RESULTADOS

Características demográficas

El grupo de estudio lo conformaron 62 pacientes colombianos, con un promedio de edad de 66.7 ± 10.4 años y una distribución muy similar por sexo. En la cohorte de pacientes predominaron el estado civil casado, el nivel educativo de secundaria y profesional, la ocupación de empleado y el estrato socioeconómico 3 (Tabla 1).

Características clínicas

En la cohorte, el 45.2% tenían de 5 a 10 de años de diagnóstico de DM2 y el 37.5% menos de 5 años. El promedio de días hospitalizados fue de 8.7 ± 5.7 días, con una mediana de 7 días. El 27.4% de los pacientes tenían unos valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) entre el 6.5% y el 6.9%, y todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento hipoglucemiante (el 19.4% oral y parenteral, y solo oral el 61.3%).

Evaluación del cuestionario de las medidas reportadas por los pacientes PPE-26 modificado

A continuación, se describen los componentes de información, claridad y calidad de la información y participación del paciente:

TABLA 1. Características sociodemográficas de los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 tratados con dieta e hipoglucemiantes orales o inyectables

Características sociodemográficas	n	%	
Sexo	Femenino	29	46.8
	Masculino	33	53.2
Nacionalidad	Colombiana	62	100
Estado civil	Casado	36	58.1
	Separado	4	6.5
	Soltero	9	14.5
	Unión libre	2	3.2
	Viudo	11	17.7
Nivel educativo	Ninguno	1	1.6
	Primaria	11	17.7
	Profesional	18	29.0
	Secundaria	21	33.9
	Técnico	11	17.7
Ocupación	Desempleado	6	9.7
	Empleado	19	30.6
	Independiente	9	14.5
	Pensionado	28	45.2
Estrato socioeconómico	1	2	3.2
	2	21	33.9
	3	37	59.7
	4	2	3.2

- Información: en la cohorte de estudio, al ingreso de la hospitalización se suministró a los pacientes información y explicación totalmente sobre sus tratamientos y exámenes con respecto a su enfermedad en más del 80%, y en más del 94% entendieron y posteriormente firmaron el consentimiento informado (Tabla 2).
- Claridad: en los pacientes del estudio, en más del 80% los profesionales de la salud siempre les preguntaron si entendieron o tenían alguna pregunta sobre su enfermedad o sus medicamentos, y

TABLA 2. Información que recibió el paciente al ingreso de la hospitalización

		n	%
1. ¿Recibió información sobre su derecho a rechazar tratamientos o exámenes?	Sí, totalmente	51	83.6
	Sí, hasta cierto punto	5	8.2
	No	5	8.2
	Total	61	100
2. ¿Recibió información sobre su derecho a conocer lo que está escrito en su historia clínica?	Sí, totalmente	53	88.3
	Sí, hasta cierto punto	4	6.7
	No	3	5.0
	Total	60	100
3. ¿Recibió información sobre la carta de derechos y deberes de los pacientes?	Sí, totalmente	51	86.4
	Sí, hasta cierto punto	5	8.5
	No	3	5.1
	Total	59	100
4. ¿Le explicaron los riesgos de los exámenes?	Sí, totalmente	48	82.8
	Sí, hasta cierto punto	6	10.3
	No	4	6.9
	Total	58	100
5. ¿Le explicaron los efectos del tratamiento?	Sí, totalmente	39	66.1
	Sí, hasta cierto punto	18	30.5
	No	2	3.4
	Total	59	100
6. ¿Le explicaron lo que necesitó sobre su enfermedad?	Sí, totalmente	52	85.2
	Sí, hasta cierto punto	9	14.8
	Total	61	100
7. ¿Firmó el consentimiento informado para una operación o examen?	Sí	51	98.1
	No	1	1.9
	Total	52	100
8. ¿Un profesional le ayudó a entender el consentimiento?	Sí	48	94.1
	No	3	5.9
	Total	51	100

cuando realizaron preguntas siempre recibieron respuestas claras y fáciles de entender. A tres de cada cuatro pacientes les pareció que el consentimiento era totalmente fácil de entender (Tabla 3).

TABLA 3. Claridad de la información

		n	%
9. ¿Los profesionales de la salud le preguntaron si entiende o tiene alguna pregunta sobre su enfermedad o medicamentos?	Sí, siempre	52	85.2
	Sí, a veces	6	9.8
	No	3	4.9
	Total	61	100
10. ¿Le pareció que el consentimiento era fácil de entender?	No	1	2.0
	Sí, hasta cierto punto	19	38.8
	Sí, totalmente	29	59.2
	Total	49	100
11. Cuando tuvo preguntas que hacer a algún médico o a alguna enfermera, ¿recibió usted respuestas claras, fáciles de entender?	Sí, siempre	51	82.3
	Sí, a veces	10	16.1
	No tuve necesidad de hacer preguntas	1	1.6
	Total	62	100

- Calidad de la información: los aspectos con mayor frecuencia de calidad fueron con respecto a que los profesionales siempre brindaron con delicadeza la información sobre el estado de su salud, que los pacientes se sintieron tratados con respeto durante la hospitalización, que la dedicación de tiempo fue suficiente por parte del médico para brindarles información y que siempre fue fácil localizar al médico para explicar las dudas a los pacientes. Los otros aspectos fueron menores del 50% en su evaluación total (Tabla 4).
- Participación del paciente: en la cohorte de estudio, en nueve de cada diez pacientes el médico suministró primero la información al paciente que al familiar. Con alta frecuencia, el paciente no hubiera querido participar más en las decisiones tomadas sobre sus cuidados y tratamientos, y no identificó contradicción en la información suministrada por el médico y el personal de enfermería (Tabla 5).

TABLA 4. Calidad de la información

		n	%
12. Al brindarle información sobre su estado de salud, ¿los profesionales lo hicieron en general con delicadeza?	Sí, siempre	55	88.7
	Sí, a veces	7	11.3
	Total	62	100
13. ¿Se sintió tratado con respeto mientras estuvo en el hospital?	Sí, siempre	58	93.5
	Sí, a veces	4	6.5
	Total	62	100
14. ¿Los profesionales trataron de proteger su intimidad cuando estuvo en el hospital?	Sí, totalmente	33	53.2
	Sí, hasta cierto punto	28	45.2
	No fue necesario porque yo podía hacerlo todo solo	1	1.6
	Total	62	100
15. Cuando el médico le informaba sobre el estado de su enfermedad, ¿le dedicaba suficiente tiempo?	Sí, siempre	41	67.2
	Sí, a veces	18	29.5
	No	2	3.3
	Total	61	100
16. Cuando los médicos le explicaron cosas de su enfermedad, ¿evitaron que los demás enfermos pudieran oírlo?	Sí, a veces	48	77.4
	Sí, siempre	7	11.3
	No	5	8.1
	Estuve ingresado(a) en una habitación individual	2	3.2
	Total	62	100
17. ¿Encontró a alguien del personal del hospital con quien hablar de sus preocupaciones?	Sí, a veces	35	56.5
	Sí, totalmente	13	21.0
	No tuve ninguna preocupación	8	12.9
	No	6	9.7
	Total	62	100
18. Si tuvo alguna preocupación sobre su estado de salud o tratamiento, ¿él médico o la enfermera hablaron de este tema con usted?	Sí, a veces	28	45.2
	Sí, totalmente	23	37.1
	No tuve ninguna preocupación	9	14.5
	No	2	3.2
	Total	62	100
19. ¿Le fue fácil localizar a su médico para que le explicara sus dudas?	Sí, siempre	40	66.7
	Sí, a veces	18	30.0
	No	2	3.3
	Total	60	100
20. Si su familia o alguien cercano a usted quiso hablar con el médico, ¿tuvieron oportunidad de hacerlo?	Sí, totalmente	29	46.8
	Sí, hasta cierto punto	29	46.8
	Mi familia no quiso o no necesitó información	3	4.8
	No	1	1.6
	Total	62	100

TABLA 5. Participación del paciente en el tratamiento y en la toma de las decisiones en la hospitalización

		n	%
21. ¿Sintió usted dolor en algún momento?	Sí	42	67.7
	No	20	32.3
	Total	62	100
22. ¿Hablaron los médicos delante de usted como si no estuviera allí?	No	60	100
	Total	60	100
23. A veces, en el hospital, un médico o una enfermera pueden decir una cosa y otros decir lo contrario; ¿le ha pasado esto a usted?	No	61	98.4
	Sí	1	1.6
	Total	62	100
24. ¿Hubiese querido participar más en las decisiones tomadas sobre sus cuidados y tratamientos?	No	54	90
	Sí	6	10
	Total	60	100
25. ¿A quién se dirigían primero los médicos cuando daban información sobre su estado de salud?	A usted	56	90.3
	Familia	6	9.7
	Total	62	100
26. ¿A quién hubiera preferido que informaran en primer lugar?	A usted	54	87.1
	Familia	8	12.9
	Total	62	100

Asociaciones del cuestionario PPE-26 modificado aplicado a los pacientes con DM2 con las variables sociodemográficas y clínicas

El nivel educativo del paciente se encontró asociado de manera significativa con las siguientes variables del cuestionario PPE-26 modificado: asociación significativa entre un bajo nivel educativo (primaria) y no recibir información sobre su derecho a rechazar tratamientos o exámenes; asociación significativa entre un mayor nivel educativo (profesionales) y un mayor porcentaje en el entendimiento del consentimiento ($p = 0.049$, test de razón de verosimilitud exacto); asociación significativa entre un bajo nivel educativo (primaria) y la información con menor

delicadeza que brindó el profesional de salud sobre su estado de salud ($p = 0.049$, test de razón de verosimilitud exacto); asociación significativa entre quienes tuvieron un menor nivel educativo (primaria) y un mayor un porcentaje de protección totalmente por parte de los profesionales de la salud durante la hospitalización ($p = 0.038$, test de razón de verosimilitud exacto) (los de mayor nivel educativo requirieron protección hasta cierto punto); asociación significativa entre recibir información sobre su estado de salud con delicadeza y mayor nivel educativo de los pacientes ($p < 0.001$, test de razón de verosimilitud exacto); y asociación significativa entre un menor nivel de educación (primaria) y un porcentaje mayor de falta de delicadeza del médico al informar sobre su enfermedad sin evitar que otros pacientes lo escucharan, en comparación con los pacientes con mayor nivel educativo ($p = 0.049$, test de razón de verosimilitud exacto) (Tabla 6). Se documentó una asociación significativa cuando se brindó primero la información a la familia sobre el estado de salud que directamente a los pacientes que tenían mayor tiempo de diagnóstico de DM2 ($p = 0.013$, test de razón de verosimilitud exacto), y una asociación significativa entre un menor porcentaje de pacientes con mayor tiempo de diagnóstico de DM2 y el preguntar sobre su enfermedad o medicamentos a los profesionales de la salud (Tabla 7). Se encontró asociación significativa entre preferir que brinden información en primer lugar a sus familiares acerca de su condición clínica al aumentar la edad del paciente, siendo mayor el porcentaje en pacientes ≥ 70 años (25%) que en pacientes < 70 años (2.9%) ($p = 0.013$, test de razón de verosimilitud exacto).

DISCUSIÓN

Se llevo a cabo un estudio observacional descriptivo y transversal de las PREM, con muestreo no

TABLA 6. Asociación entre componentes de la experiencia reportada por los pacientes (PPE-26 modificado) y nivel educativo

PPE-26 modificado		V. Nivel educativo									
		Ninguno		Primaria		Profesional		Secundaria		Técnico	
		n	%	n	%	Nn	%	Nn	%	n	%
1. ¿Recibió información sobre su derecho a rechazar tratamientos o exámenes?	No	0	0	4	36.4	1	5.6	0	0	0	0
	Sí, hasta cierto punto	0	0	2	18.2	0	0	2	9.5	1	10
	Sí, totalmente	1	100	5	45.5	17	94.4	19	90.5	9	90
2. ¿Recibió información sobre su derecho a conocer lo que está escrito en su historia clínica?	No	0	0	3	30	0	0	0	0	0	0
	Sí, hasta cierto punto	0	0	1	10	0	0	3	14.3	0	0
	Sí, totalmente	1	100	6	60	18	100	18	85.7	10	100
4. ¿Le explicaron los riesgos de los exámenes?	No	0	0	4	40	0	0	0	0	0	0
	Sí, hasta cierto punto	0	0	2	20	0	0	3	15.8	1	10
	Sí, totalmente	1	100	4	40	18	100	16	84.2	9	90
5. ¿Le explicaron los efectos del tratamiento?	No	0	0	1	9.1	0	0	1	5.3	0	0
	Sí, hasta cierto punto	0	0	4	36.4	1	5.6	9	47.4	4	40
	Sí, totalmente	1	100	6	54.5	17	94.4	9	47.4	6	60
10. ¿Le pareció que el consentimiento era fácil de entender?	No	0	0	1	14.3	0	0	0	0	0	0
	Sí, hasta cierto punto	1	100	1	14.3	3	18.8	10	58.8	4	50
	Sí, totalmente	0	0	5	71.4	13	81.3	7	41.2	4	50
12. Al brindarle información sobre su estado de salud, ¿los profesionales lo hicieron en general con delicadeza?	Sí, a veces	1	100	5	45.5	0	0	0	0	1	9.1
	Sí, siempre	0	0	6	54.5	18	100	21	100	10	90.9
14. ¿Los profesionales trataron de proteger su intimidad cuando estuvo en el hospital?	No fue necesario porque yo podía hacerlo todo solo	0	0	0	0	0	0	0	0	1	9.1
	Sí, hasta cierto punto	1	100	1	9.1	9	50	11	52.4	6	54.5
	Sí, totalmente	0	0	10	90.9	9	50	10	47.6	4	36.4
16. Cuando los médicos le explicaron cosas de su enfermedad, ¿evitaron que los demás enfermos pudieran oírlo?	Estuve ingresado(a) en una habitación individual	0	0	0	0	1	5.6	0	0	1	9.1
	No	0	0	3	27.3	1	5.6	1	4.8	0	0
	Sí, a veces	0	0	5	45.5	15	83.3	18	85.7	10	90.9
	Sí, siempre	1	100	3	27.3	1	5.6	2	9.5	0	0

probabilístico, consecutivo o secuencial de pacientes con DM2 egresados de hospitalización de una IPS. Las fuentes primarias fueron las entrevistas realizadas a los participantes del estudio y las fuentes secundarias de los datos se obtuvieron del software de la IPS. Se creó y aplicó un cuestionario que

recolectó variables sociodemográficas y clínicas, y posteriormente se aplicó el instrumento PPE-26 modificado, adaptado al español en el año 2009¹² a partir del PPE elaborado por The Picker Institute. En el año 2020, Gallego et al.⁹ realizaron la validación y la reproductibilidad en población Colombiana del

TABLA 7. Asociación entre componentes del PPE-26 modificado y el tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2

PPE-26 modificado		VIII. ¿Hace cuántos años le fue diagnosticada la diabetes?					
		< 5 años		5-10 años		> 10 años	
		n	%	n	%	n	%
25. ¿A quién se dirigían primero los médicos cuando daban información sobre su estado de salud?	A usted	23	100	26	92.9	7	63.6
	Familia	0	0	2	7.1	4	36.4
26. ¿A quién hubiera preferido que informaran en primer lugar?	A usted	22	95.7	26	92.9	6	54.5
	Familia	1	4.3	2	7.1	5	45.5
9. ¿Los profesionales de la salud le preguntaron si entiende o tiene alguna pregunta sobre su enfermedad o medicamentos?	No	2	9.1	1	3.6	0	0
	Sí, a veces	0	0	2	7.1	4	36.4
	Sí, siempre	20	90.9	25	89.3	7	63.6

cuestionario PPE de la versión 2.0 Española PPE-33 (no aplicaron siete preguntas relacionadas con el egreso). Esta versión modificada (PPE-26) obtuvo un adecuado desempeño psicométrico en términos de reproducibilidad, validez, sencillez, sensibilidad y utilidad en diferentes poblaciones⁹. El PPE-26 modificado evalúa la información que recibió el paciente, la calidad y la claridad de la información, y la participación del paciente en el tratamiento y en la toma de decisiones en la hospitalización. Al aplicar el instrumento PPE-26 modificado a la cohorte de estudio (62 pacientes) se encontró que se suministró información y explicación totalmente entre el 80% y el 90%: el derecho a rechazar tratamiento o exámenes, el derecho de conocer lo que está escrito en la historia clínica, los derechos y deberes, el riesgo de realizar exámenes y lo que necesitó saber el paciente de su enfermedad; en más del 94%, el profesional de la salud les ayudó a entender el consentimiento informado. El 82% de los profesionales de salud preguntaron a los pacientes si entendieron o tuvieron alguna pregunta de su enfermedad y medicación; en casi similar porcentaje, los pacientes obtuvieron respuesta claras y fáciles de entender, y las respuestas fueron dadas con delicadeza en el 89%. Más del 90% de los pacientes se sintieron tratados con

respeto durante la hospitalización y uno de cada diez reportó que los médicos evitaron que otros pacientes pudieran escucharlos; no obstante, es importante exponer que en la IPS, dados el gran volumen de pacientes, la alta ocupación hospitalaria y la baja disponibilidad de camas, en ocasiones se valoran pacientes a menos de 2 metros de otros, por lo que no es fácil garantizar un nivel de privacidad adecuado; estos problemas también se documentaron en un estudio realizado en un país en vía de desarrollo¹³.

Al evaluar las asociaciones del instrumento PPE-26 modificado con las variables categóricas, se documentó una asociación significativa en el grupo de pacientes ≥ 70 años, al igual que en los pacientes con HbA1c $> 10\%$, y el preferir que la información sea brindada en primer lugar a sus familiares. Se encontró que el servicio de cardiología, en mayor porcentaje que el servicio de medicina interna, explicó a los pacientes los efectos del tratamiento con una asociación significativa. Se documentó una asociación entre los pacientes que no tenían ningún nivel de educación, los de nivel secundaria y los técnicos con la dificultad de entender el consentimiento informado. Se documentó una asociación significativa

en los pacientes con educación secundaria, técnica y profesional con el no tratar de proteger su intimidad durante la hospitalización cuando fueron valorados por el personal de salud.

Es la primera vez que se aplica el cuestionario PPE-26 modificado a pacientes con DM2 en Colombia (última revisión de la literatura: septiembre de 2021), por lo que no se pueden realizar comparaciones en el territorio nacional. Sin embargo, el PPE-26 modificado permite comparaciones internacionales, interpretar ítems puntuales o el perfil global de la calidad, así como la posibilidad de complementarse con otros ítems o incluirse en otras encuestas sin afectar su validez⁹. En Suramérica solo se cuenta con el estudio realizado en 2014 por Mogollones et al.¹¹, en el que adaptaron y validaron la versión española del cuestionario PPE-33 en pacientes hospitalizados de la población chilena. Leonardsen et al.¹⁴, en 2017, reclutaron 1235 pacientes agudos en el sureste de Noruega, les aplicaron el cuestionario PPE-15 y documentaron que la mayoría fueron tratados con respeto y dignidad; además, muchos querían una mayor participación en las decisiones sobre su atención y tratamiento, lo que concuerda con un estudio de 34,000 pacientes hospitalizados en Suecia¹⁵. Esta asociación contrasta con los datos de nuestro estudio, en el que el 90% de los pacientes no hubieran querido participar más en las decisiones tomadas sobre su cuidado y tratamiento. Leonardsen et al.¹⁴ informaron problemas en la información que se dio a los pacientes sobre los posibles efectos de los medicamentos: el 24% de los pacientes informaron problemas relacionados con recibir respuestas comprensibles a las preguntas de enfermeras y médicos, datos que se aproximan al 18% encontrado en nuestro estudio. Nosotros encontramos asociaciones entre los pacientes con más de 10 años de diagnóstico de DM2 y los profesionales de la salud que no les preguntaron si entendieron o si tenían alguna pregunta sobre su enfermedad o sobre los

medicamentos ordenados. Leonardsen et al.¹⁴ asociaron de forma débil los pacientes con múltiple morbilidad, de manera significativamente negativa, con las experiencias de los pacientes. Imam et al.¹³, en 2006, realizaron un estudio unicéntrico con 173 pacientes hospitalizados al menos 1 día, aplicando el cuestionario PPE-15, y encontraron que la satisfacción del paciente estuvo en niveles comparables a los de las encuestas europeas para la mayoría de los aspectos de la atención hospitalaria; sin embargo, el 20% de los pacientes no encontraron a nadie del personal de salud para hablar sobre sus preocupaciones y miedos, y hasta un tercio dijeron que no recibieron suficiente información sobre los procedimientos quirúrgicos que se les realizarían. Wolf et al.¹⁵ realizaron un estudio transversal retrospectivo multicéntrico con 34,603 pacientes que fueron egresados de las salas de medicina interna en hospitales regionales y universitarios en el año 2010, y documentaron que el nivel de educación no tuvo correlación significativa con las puntuaciones del cuestionario PPE-15, lo que contrasta con los datos obtenidos en nuestro estudio, que muestran que los pacientes con nivel de educación básica primaria tuvieron una asociación significativa con los siguientes ítems: pacientes a quienes no se informó del derecho a rechazar tratamientos o exámenes, derecho a conocer lo que está escrito en su historia clínica, explicación de los riesgos de los exámenes y de los efectos del tratamiento, delicadeza con que el profesional de la salud brindó información de su estado de salud, y no evitar que otros pacientes escucharan cuando el profesional de salud explicaba su condición médica.

El estudio presentó limitantes al evaluar la validez interna para poder inferir posteriormente la validez externa a todos los pacientes con diagnóstico de DM2, debido a que la Clínica Universitaria Colombia es una IPS de IV nivel de complejidad y su enfoque son patologías de origen cardiovascular y

hematológico, y los pacientes con DM2 en contexto médico o quirúrgicos tienen baja representación. Además, por la pandemia de COVID-19, la recolección en los pacientes hospitalizados fue en su gran mayoría por vía telefónica, pero esto no afectó la validez ni la confiabilidad de los datos del cuestionario porque se tomó la información directamente del paciente. Para controlar el sesgo en la selección de los pacientes, se incluyeron consecutivamente todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección.

CONCLUSIONES

Las herramientas de PREM permiten establecer indicadores de la calidad de la atención en salud, proporcionan información de los servicios existentes y están centradas en la atención del paciente. En Suramérica son escasos los instrumentos PREM que se elaboran o validan. En Colombia, desde el año 2020 se cuenta con el PPE-26 modificado. En nuestro estudio se aplicó por primera vez este cuestionario en pacientes con DM2 egresados de hospitalización, el cual documentó asociaciones significativas en diferentes ítems de evaluación, en su mayoría en la información brindada, la calidad y la claridad de la información al paciente, y gran parte de las asociaciones significativas incluyeron el nivel de educación primaria. Estos datos pueden permitir planificar formas de mejorar la calidad de la atención centrada en el paciente. Se requieren más estudios con los instrumentos PREM en el país para determinar la calidad del servicio brindado centrado en el paciente.

AGRADECIMIENTOS

Los autores brindan su agradecimiento a los pacientes por participar en el estudio y a la Dra. Luisa Riaño por su ayuda en la supervisión de las respuestas de los cuestionarios.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia, edición 2019. Disponible en: https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
2. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes - 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S13-S28.
3. Svedbo EM, Leksell J, Johansson UB, Gudbjörnsdóttir S. What is important for you? A qualitative interview study of living with diabetes and experiences of diabetes care to establish a basis for a tailored patient-reported outcome measure for the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open*. 2016;6:e010249.
4. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 9th ed. 2019. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/atlas/ninth-edition/>
5. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. *IDF Diabetes Atlas Committee*. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation *Diabetes Atlas*, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843.

6. Saisho Y. Use of diabetes treatment satisfaction questionnaire in diabetes care: importance of patient-reported outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:947.
7. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. *Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.
8. Coulter A. Measuring what matters to patients. *BMJ*. 2017;356:j816.
9. Gallego EA, Castillo J, Cardona JA. Reproducibilidad y validez del Picker Patient Experience (versión con 26 ítems) en participantes de investigaciones en Medellín, Colombia, en 2018. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2020;38:e338423.
10. Bull C, Byrnes J, Hettiarachchi R, Downes M. A systematic review of the validity and reliability of patient-reported experience measures. *Health Serv Res*. 2019;54:1023-35.
11. Mogollones DP, Santana DB, Volke KA. Patient Experience: una nueva mirada para la calidad en salud. Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile; 2014. (Consultado el 12 de noviembre de 2019.)
Disponible en: [http:// cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2014/fmm696p/doc/fmm696p.pdf](http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2014/fmm696p/doc/fmm696p.pdf).
12. Barrio-Cantalejo IM, Simón P, Sánchez C, Molina A, Tamayo MI, Suess A, et al. Adaptación transcultural y validación del Picker Patient Experience Questionnaire-15 para su uso en población española. *Rev Calid Asist*. 2009;24:192-206.
13. Imam SZ, Syed KS, Ali SA, Ali SU, Fatima K, Gill M, et al. Patients' satisfaction and opinions of their experiences during admission in a tertiary care hospital in Pakistan — a cross sectional study. *BMC Health Serv Res*. 2007;7:161.
14. Leonardsen AL, Grøndahl VA, Ghanima W, Storeheier E, Schönbeck A, Løken TA, et al. Evaluating patient experiences in decentralised acute care using the Picker Patient Experience Questionnaire; methodological and clinical findings. *BMC Health Serv Res*. 2017;17:685.
15. Wolf A, Olsson L, Taft C, Sweberg K, Ekman I. Impacts of patient characteristics on hospital care experience in 34,000 Swedish patients. *BMC Nurs*. 2012;11:8.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Estrés oxidativo en la neuropatía diabética dolorosa: evidencia y tratamiento frente a las especies reactivas

Oxidative stress in painful diabetic neuropathy: evidence and treatment against reactive species

Osmar A. Jaramillo-Morales¹, Minarda de la O-Arciniega², Mirandeli Bautista², Claudia Velázquez-González² y José A. Guerrero-Solano^{3*}

¹Departamento de Enfermería y Obstetricia, División de Ciencias de la Vida, Universidad de Guanajuato, Gto.; ²Área Académica de Farmacia, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Hgo.; ³Área Académica de Enfermería, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Hgo. México

RESUMEN

La diabetes es una enfermedad metabólica crónica multifactorial en la cual no se puede producir o hacer uso de la insulina, lo que conduce a hiperglucemia. La glucosa elevada finalmente genera complicaciones, daño y disfunción macrovascular y microvascular en órganos y tejidos, como en el caso de la neuropatía diabética que en muchos casos es dolorosa (NDD). Se sabe que el estrés oxidativo (EO) tiene un papel importante en el desarrollo y latencia de las complicaciones de la diabetes y en el caso de la NDD, el EO forma parte de la fisiopatología que genera dolor. Sin embargo, son pocos los esfuerzos por buscar tratamientos alternativos que impacten en la neutralización de especies reactivas. Por lo anterior, la presente revisión narrativa tiene como objetivo dar un panorama general acerca del rol del EO en la NDD identificando y compilando los mecanismos por los cuales el EO genera dolor en la NDD y detallando los mecanismos de acción por los cuales los tratamientos alternativos han demostrado paliar el efecto nociceptivo generado por los radicales libres.

Palabras clave: Estrés oxidativo. Diabetes. Neuropatía diabética. Dolor.

ABSTRACT

Diabetes is a chronic multifactorial metabolic disease in which insulin cannot be produced or used, leading to hyperglycemia. Elevated glucose eventually generates complications, macrovascular and microvascular damage, and dysfunction in organs and tissues, as in the case of diabetic neuropathy, which in many cases is painful (PDN). Oxidative stress (OE) is known to play an important role in the development and latency of diabetic complications and in the case of PDN, OE is part of the pathophysiology that generates pain. However, few efforts have been made to search for alternative treatments that have an impact on the neutralization of reactive species. Therefore, the present narrative review aims to provide an overview of the role of OE in PDN by identifying and compiling the mechanisms by which OE generates pain in PDN and detailing the mechanisms of action by which alternative treatments have been shown to palliate the nociceptive behavior generated by free radicals.

Keywords: Oxidative Stress. Diabetes mellitus. Diabetic neuropathy. Pain.

***Correspondencia:**

José A. Guerrero-Solano
E-mail: jose_guerrero@uaeh.edu.mx

Fecha de recepción: 09-01-2023

Fecha de aceptación: 22-03-2023

DOI: 10.24875/ALAD.23000001

Disponible en internet: 11-05-2023

Rev ALAD. 2022;12:127-39

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad crónica que comprende un grupo de trastornos metabólicos que ocurre cuando el páncreas no puede producir insulina o hacer uso adecuado de esta, lo que conduce a hiperglucemia; esta afecta a 537 millones de personas en el mundo, lo cual supone un grave problema de salud pública¹. La clasificación más aceptada de la diabetes es: diabetes tipo 1 (DT1), diabetes tipo 2 (DT2), diabetes gestacional (DG) y otros tipos específicos de diabetes². Si la hiperglucemia es crónica, independientemente del tipo de diabetes, existirán complicaciones, daños y disfunciones de diversos tejidos y órganos (retinopatía, nefropatía, neuropatía, enfermedad coronaria y vascular)³. La neuropatía diabética (ND) es una complicación microvascular que afecta a cerca del 59% de las personas con DT2 en el mundo⁴. La ND se clasifica como ND difusa periférica (proximal motora y simétrica distal) y ND autonómica (que afecta a los nervios autonómicos que controlan el tracto gastrointestinal, genitourinario, etc.). También existen otros tipos de afecciones neuropáticas, como ND focales, en los cuales se incluyen: artropatía neuropática, neuropatía craneal, mononeuropatía compresiva, neuropatía femoral, neuropatía focal y radiculopatía torácica o lumbar⁵. La neuropatía diabética dolorosa (NDD) se define como la «presencia de síntomas y/o signos de disfunción nerviosa periférica en las personas con diabetes, tras haber excluido otras causas»; ocasiona un fuerte impacto en el estado general de salud de las personas con diabetes, generando un dolor incapacitante y amputación de miembros inferiores⁶. La NDD provoca una disfunción de las neuronas sensoriales de pequeño calibre y largas; las neuronas de fibras de pequeño calibre detectan la temperatura y el dolor; las neuronas de fibras grandes perciben el tacto, la presión y la vibración⁷. Inicialmente pueden experimentar un incremento en la sensación dolorosa al percibir un

estímulo que normalmente sí duele, pero no tanto como puede llegar a sentirse (hiperalgesia) y dolor, ante un estímulo que normalmente no es doloroso (alodinia), acompañado de parestesias dolorosas y quemantes en extremidades inferiores principalmente^{4,7}. La NDD es de difícil manejo debido a su patogénesis incierta. Los mecanismos potenciales de las lesiones nerviosas en la diabetes se discuten adelante en el texto, pero incluyen hiperglucemia (metabolitos tóxicos/reactivos derivados del metabolismo elevado de la glucosa, como la vía de los polioles), microangiopatía, isquemia, anomalías de la señalización celular debidas a diacilglicerol y la proteína C cinasa, desregulación del canal de sodio y desmielinización. Cuando existe un predominio de lesión de fibras de pequeño calibre, las alteraciones más frecuentes son dolor y parestesias, junto con alteraciones tempranas del umbral térmico. En cambio, cuando el predominio es de las fibras largas, los síntomas más destacados son disminución o pérdida de los reflejos osteotendinosos y de los umbrales dolorosos y vibratorios^{8,9}. La NDD es de difícil control debido a su patogénesis incierta; se ha observado que el control glucémico intensivo reduce el riesgo de NDD en DT1¹⁰, pero no así en DT2¹¹. Evidencia reciente señala los mecanismos por los cuales el estrés oxidativo (EO) puede jugar un papel importante en la generación de dolor por incremento de oxidación celular, la alteración del metabolismo y la inflamación en un contexto de hiperglucemia^{4,12,13}, por lo que este documento, planteado como revisión narrativa, tiene como objetivo discutir el tratamiento del dolor neuropático orientado al EO y los mecanismos mediante los cuales el EO genera disfunción nerviosa y consecuente dolor.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó búsqueda de información hasta el mes de noviembre de 2022, sin limitaciones, en las siguientes

bases de datos electrónicas: PubMed, ScienceDirect, SciELO, Springer link, Google académico, Dialnet, Worldwide Science y Web of Science. No se contactó con los autores para identificar estudios adicionales. La búsqueda se realizó prioritariamente en inglés, con excepción de la plataforma SciELO y Dialnet, donde se utilizó el español para la búsqueda. Se buscó con palabras de *Medical Subject Headings* (MESH) y no MESH: “oxidative stress”, “diabetes”, “neuropathic pain”, “painful neuropathic pain”, “diabetic neuropathy”, “review”, “neuropathic pain treatment” “free radicals”, “reactive species”, utilizando los caracteres booleanos (AND, OR, NOT) para generar diversas combinaciones de búsquedas. Los criterios de inclusión fueron: artículos originales o de revisión en modelos preclínicos y clínicos. Se dio prioridad a los artículos de no más de cinco años de antigüedad, sin embargo se permitió citar artículos más antiguos por su relevancia histórica o por ser de consulta obligada por contener las bases fisiopatológicas de la enfermedad. Se excluyeron resultados de resúmenes de congresos, divulgación y literatura gris (tesis, proyectos escolares, etc.). Para la extracción de datos se utilizó una lista de comprobación en la que se determinó si los artículos tenían los siguientes datos: mecanismos del dolor neuropático, mecanismos fisiopatológicos de EO en ND dolorosa, radicales libres, tratamiento de la ND dolorosa, tratamientos orientados al EO. Cada investigador realizó la búsqueda de forma independiente, introdujo los archivos en una carpeta digital del editor de referencias EndNote (Clarivate Analytics, AZ, EE.UU.) y a continuación se eliminaron los elementos duplicados. Por último, se identificaron los datos de los artículos que consideramos relevantes y se sintetizaron estableciendo un orden editorial. Los datos que no fueron considerados relevantes se descartaron. Para la inclusión se evaluó la calidad de la revista, el diseño, el tamaño de la muestra, el nivel de confianza y las implicaciones éticas.

RESULTADOS

Se identificaron 3,038 artículos con los términos MESH y no MESH anteriormente descritos, no se agregaron citas de elementos de literatura gris. Del total de artículos identificados, se rastrearon 258, los ficheros fueron descargados y estos fueron depositados en la carpeta virtual del editor de referencias. Después de haber eliminado los duplicados quedaron 192. De estos, cumplieron los criterios de elegibilidad 66 artículos (38 artículos fueron excluidos por diseño ilegible, no estar disponibles u otros factores). Finalmente, se incluyeron 28 artículos de los cuales se obtuvo la información que se presenta a continuación.

Tratamiento tradicional de la neuropatía diabética dolorosa

Como se mencionó anteriormente, existe una gran variedad de factores que contribuyen al desarrollo de la NDD, por lo cual no existe un tratamiento único que sea eficaz para todos los subtipos de neuropatías¹⁴. Los tratamientos tradicionales de la NDD se enlistan a continuación¹⁵. Primera línea de tratamiento: 1) el control de la glucosa; 2) medicamentos antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina); 3) inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina (duloxetina, venlafaxina); 4) bloqueadores de los canales de calcio $\alpha_2\text{-}\delta$ (gabapentina, pregabalina), y 5) parches de lidocaína al 5%. Segunda línea de tratamiento: 6) opioides menores (tramadol); 7) opioides mayores (morfina, oxicodona, metadona, fentanilo). Tercera línea de tratamiento: 8) anticonvulsivantes (carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, ácido valproico); 9) inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (bupropión), 10) antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA) (dextrometorfano, memantina), y 11) capsaicina tópica al 0.075%.

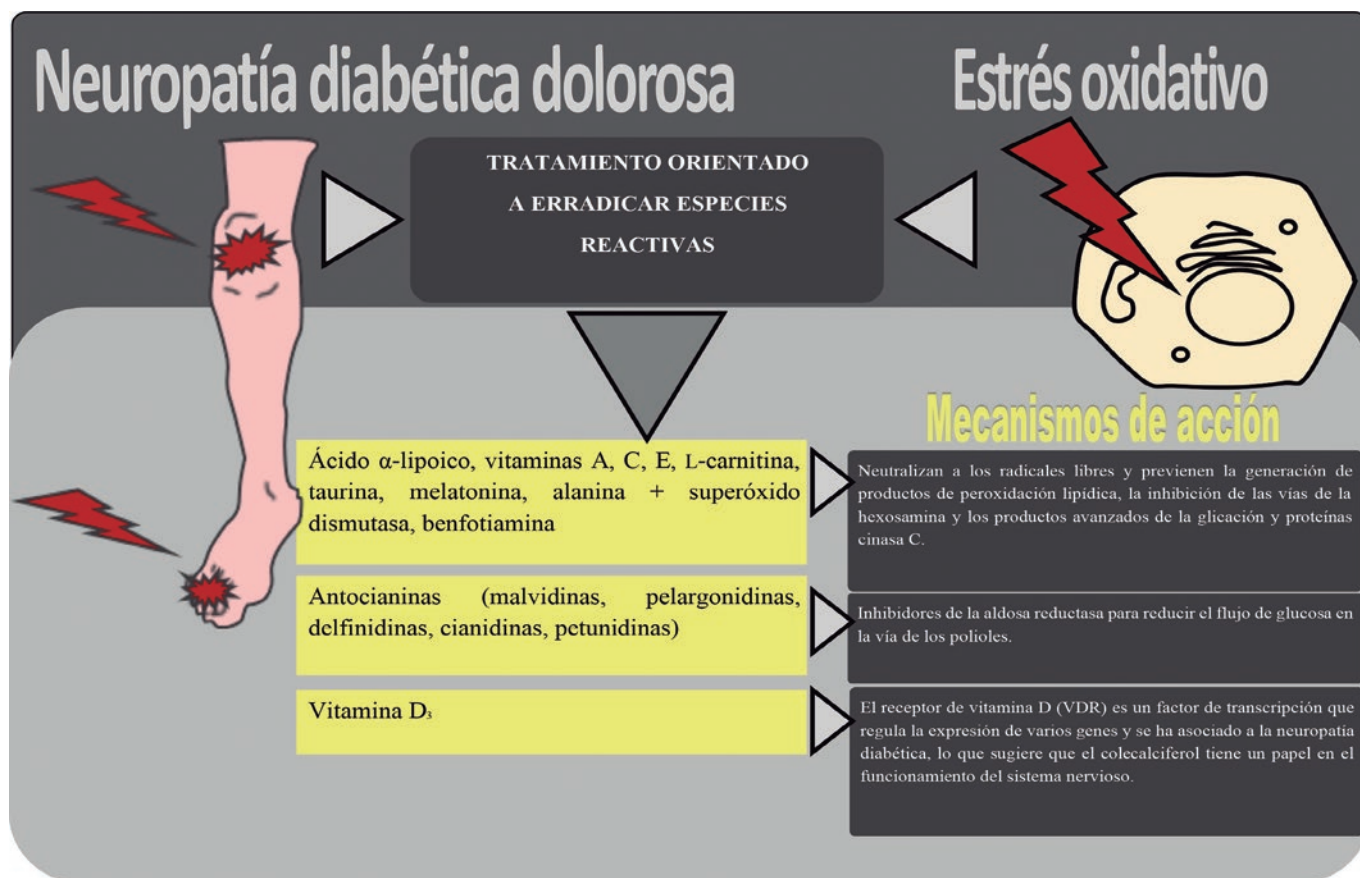


FIGURA 1. Tratamiento orientado a erradicar especies reactivas y sus mecanismos de acción (*elaboración propia*).

Tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa orientado al estrés oxidativo

Existen alternativas de tratamiento emergentes que pueden cambiar potencialmente el paradigma del tratamiento, entre estas opciones se encuentran algunas con enfoque en la patogenia del EO (Fig. 1). Dentro de estas estrategias se ha encontrado que moléculas como ácido α -lipoico, vitaminas A, C, E, L-carnitina, taurina, melatonina, alanina + superóxido dismutasa, antocianinas, benfotiamina y vitamina D, han demostrado reducir la progresión de la NDD¹³.

En el caso del ácido α -lipoico, Ziegler et al.¹⁶ administraron 600 mg/día vía intravenosa durante tres

semanas, seguido de 1,800 mg/día en tres tomas por seis meses vía oral (n = 509), y encontraron asociación con un efecto favorable sobre los déficits neuropáticos sin causar reacciones adversas significativas, por lo que los ensayos con ácido α -lipoico administrado a largo plazo podrían dar como resultado la ralentización o inversión de la progresión de la ND y sus síntomas. Otro estudio, denominado ensayo SYDNEY2, evaluó el efecto del ácido α -lipoico en pacientes con ND (n = 191) con dosis orales de 600, 1,200 y 1,800 mg/día durante cinco semanas; los resultados indicaron que una dosis de 600 mg una vez al día parece proporcionar la relación óptima entre riesgo y beneficio¹⁷. En un ensayo de mayor tamaño y duración (n = 460) durante cuatro años, se evaluó la eficacia y seguridad de 600 mg de ácido α -lipoico; en este no se observaron

diferencias significativas en el objetivo primario, pero sí mejoría clínicamente significativa y la prevención de la progresión de deficiencias neuropáticas, además de ser bien tolerado¹⁷.

Por otro lado, la vitamina A ha demostrado revertir el daño inducido por la NDD. En un estudio preclínico se asignaron aleatoriamente un total de 70 ratas en cuatro grupos (1 control, grupos 2, 3 y 4 dosis total de 60 mg/kg de estreptozotocina intraperitoneal [ip.]). Cuando se corroboraron signos que indicasen ND, los grupos 3 y 4 fueron tratados con vitamina A (20,000 UI) o con 25 mg/kg de ácido retinoico todo trans (ATRA) durante 60 días. Se evaluó, entre otras cosas, el contenido de factor de crecimiento nervioso (NGF), pruebas térmicas, nociceptivas y expresión de RAR- β . El tratamiento con vitamina A y ATRA revirtió de manera similar las alteraciones sensoriales, lo que se asoció con contenidos aumentados de expresión de NGF y RAR- β ¹⁸.

La vitamina C parece reducir el dolor neuropático; en un estudio clínico en pacientes con NDD recién diagnosticada (n = 300), estos recibieron 60 mg de duloxetina junto con 200 mg de vitamina C por vía oral. El grupo de control recibió 60 mg de duloxetina sin ninguna intervención adicional. Después de 12 semanas la puntuación analógica visual media (PAV) fue significativamente menor tanto en el grupo de intervención (p < 0.0001) como en el grupo de control (p < 0.0001) en la semana 12, comparado con el día 0. Sin embargo, en comparación, la PAV en la intervención en la semana 12 fue significativamente menor en comparación con el grupo control (p < 0.0002), por lo que el uso de vitamina C podría ser rentable y sería una terapia adyuvante segura y útil para el dolor asociado con la neuropatía periférica diabética¹⁹.

Por lo que se refiere a la vitamina E, en un estudio abierto en pacientes con polineuropatía diabética

(n = 92), se evaluaron los tocotrienoles (una forma de vitamina E), como tratamiento (cápsulas comerciales Evion[®]), durante 12 semanas. Los sujetos del grupo activo tenían una puntuación de dolor neuropático total significativamente más baja, además de aumentos en la salud física autoinformada²⁰. En otro estudio se investigaron medidas objetivas de la función neuronal en un ensayo controlado aleatorizado en NDD. En este se informaron mejoras en la velocidad de conducción de los nervios sensoriales y motores, pero no en las amplitudes después de ocho semanas de suplementación con vitamina E. Además, se observó una concentración sérica significativamente mayor de NGF en el grupo activo después de la intervención²¹. También se encontró un estudio aleatorizado (n = 300) suplementados con vitamina E en donde no se logró ningún cambio en las medidas subjetivas y objetivas de ND²², por lo que se requiere más investigación con variaciones en dosis y tipo forma de vitamina E.

Por otra parte, una revisión reciente del efecto de la L-carnitina sobre la NDD compiló cuatro estudios con 907 participantes en total, tres de ellos suplementaron L-carnitina contra placebo (n = 675); la dosis fue 2,000 mg/día, y en los otros dos ensayos, 1,500 mg/día o 3,000 mg/día. En el cuarto ensayo se suplementaron 1,500 mg/día de L-carnitina contra 1.5 mg/día de metilcobalamina (n = 232). Ningún ensayo encontró la proporción de participantes con al menos un alivio moderado (30%) o sustancial (50%) del dolor, sin embargo el tratamiento redujo el dolor más que el placebo a dosis mayores de 1,500 mg/día, medido en una escala analógica visual de 0 a 100. Dos de los estudios controlados con placebo informaron que la percepción de dolor mejoró después de 12 meses. El cuarto estudio incluido de L-carnitina contra metilcobalamina no informó efectos sobre el dolor. En general se reportaron pocos efectos adversos²³.

La taurina tiene efectos sobre la señalización neuronal del calcio que se asemejan a los de la pregabalina en modelos de roedores diabéticos; se ha demostrado que el tratamiento con taurina mejora el flujo sanguíneo nervioso y los parámetros electrofisiológicos, y presenta propiedades analgésicas²⁴.

Una cantidad considerable de estudios preclínicos han informado efectos benéficos del tratamiento con melatonina en NDD²⁵. Dado que la DT2 incrementa el EO y aumenta la formación de radicales libres de oxígeno y nitrógeno en el organismo, uno de los enfoques más investigados es el posible efecto antioxidante de la melatonina en modelos animales con diabetes. Se ha demostrado que el consumo de melatonina revierte el cambio en los niveles de malondialdehído, peroxidación lipídica, y niveles reducidos de glutatión-S-transferasa, superóxido dismutasa y catalasa, además de aumentar la capacidad antioxidante total²⁶.

La *N*-acetilcisteína puede aliviar los síntomas dolorosos de la ND. En un estudio con 113 pacientes con NDD diagnosticada, estos fueron asignados aleatoriamente al grupo de pregabalina (150 mg/día) + placebo o al de pregabalina (150 mg/día) + *N*-acetilcisteína (600 mg 2 veces al día) durante ocho semanas. El dolor se evaluó utilizando una escala de puntuación numérica de 11 puntos y se evaluaron biomarcadores de oxidación. La disminución de las puntuaciones medias de dolor en el grupo de pregabalina + *N*-acetilcisteína fue mayor en comparación con el grupo pregabalina + placebo. La *N*-acetilcisteína oral tuvo efectos adversos mínimos y fue bien tolerada en casi todos los pacientes²⁷. La *N*-acetilcisteína, también aumentó el umbral del dolor en un modelo animal de NDD por estreptozotocina (200 mg/kg) en ratones con niveles de glucosa en sangre ≥ 250 mg/dl para la evaluación de los umbrales de dolor mecánico. El tratamiento sistémico con 100 mg/kg, ip., en monodosis o durante siete días

de *N*-acetilcisteína provocó analgesia en los ratones diabéticos. La analgesia inducida por la *N*-acetilcisteína fue bloqueada por inhibidores de la sulfasalazina (8 mg/kg, ip.), erastina (30 mg/kg, ip.) y sorafenib (10 mg/kg, ip.), o por el antagonista del receptor mGlu2/3, LY341495 (1 mg/kg, ip.). Las administraciones repetidas de *N*-acetilcisteína en ratones diabéticos redujeron la fosforilación de ERK1/2 en la región dorsal de la médula espinal lumbar. La actividad analgésica de la *N*-acetilcisteína fue ocluida por el inhibidor de MEK, PD0325901 (25 mg/kg, ip.), el bloqueador del canal receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1), capsazepina (40 mg/kg, ip.), o por una combinación de antagonistas de los receptores de glutamato metabotrópicos NMDA y mGlu5 (memantina, 25 mg/kg, más MTEP [3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il) etinil] piperidina], 5 mg/kg, ambos ip.). Estos resultados concluyen que la *N*-acetilcisteína alivia el dolor asociado a la ND y son prometedores para el uso de la *N*-acetilcisteína como fármaco complementario en pacientes diabéticos²⁸.

Las antocianinas (como malvidinas, pelargonidinas, delfinidinas, petunidinas o cianidinas) son flavonoides solubles en agua. Como pigmentos vegetales naturales, las antocianinas proporcionan a las plantas diversos colores; por ejemplo, dan a los frutos azules y a los pétalos rojos sus respectivos colores²⁹. Las antocianinas se han utilizado a nivel preclínico como inhibidores de la aldosa reductasa para reducir el flujo de glucosa en la vía de los polioles, logrando una mejora en la conducción nerviosa motora y sensorial sural, una disminución de la atrofia de las fibras nerviosas mielinizadas, y la mejora de la latencia de la onda F y el alivio del dolor³⁰. Se requiere más investigación, sin embargo los resultados son prometedores.

La benfotiamina (análogo liposoluble de la vitamina B₁, tiamina) previene la activación de la vía de la hexosamina y la vía de los productos avanzados de

la glicación y proteína C cinasa inducida por la diabetes en modelos preclínicos y clínicos y ha demostrado tener mejora en los síntomas de la NDD, además de tener una biodisponibilidad mayor a B₁ y aumentar los niveles de tiamina intracelular³¹. En un ensayo de fase III, doble ciego, controlado con placebo y de seis semanas, se observó una diferencia marginal en el parámetro de resultado primario, la puntuación de síntomas de neuropatía, entre los grupos de benfotiamina y placebo en la población por protocolo, pero no en la población por intención de tratar ($p = 0.055$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en los cambios de la función nerviosa periférica ni en los biomarcadores inflamatorios de los nervios periféricos o los biomarcadores inflamatorios en un ensayo más largo (24 meses), en el que se evaluaron altas dosis de benfotiamina en comparación con placebo³². Estudios clínicos sugieren que consumir benfotiamina en etapas tempranas de daño nervioso y vascular podrían ser más beneficioso en pacientes con enfermedad vascular con un deterioro menos pronunciado que en aquellos con enfermedad vascular crónica³³, por lo que puede actuar como profiláctico.

Finalmente, la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo para padecer polineuropatía diabética; además, en un metaanálisis se encontró correlación entre esta y los niveles de vitamina D₃ en suero³⁴, y se reportó en un estudio clínico abierto y prospectivo que una única dosis intramuscular de 600,000 UI de vitamina D₃ proporcionaba un alivio significativo del dolor en la NDD³⁵. Aún no se comprenden del todo los mecanismos de acción subyacentes a este efecto, una hipótesis es que el receptor de la vitamina D (VDR) puede encontrarse en el citoplasma y los núcleos de las células de todo el sistema nervioso³⁶. El VDR es un factor de transcripción activado por ligando que regula la expresión de varios genes y se ha asociado a varias enfermedades además de la ND, como las neurodegenerativas y las autoinmunes, lo

que sugiere que el colecalciferol tiene un papel destacado en el adecuado funcionamiento del sistema nervioso³⁷. En este contexto, se ha reportado que ratas diabéticas con un nivel bajo de vitamina D tenían una expresión elevada de VDR en los ganglios de la raíz dorsal, lo que afecta a todos los grupos de neuronas, especialmente a las fibras pequeñas, que corresponden a la nocicepción. Los investigadores sugirieron que este mecanismo podría ser un factor importante de la NDD³⁸. Por otro lado, la vitamina D estimula la producción del factor de crecimiento nervioso, y se ha sugerido un impacto directo de la vitamina D sobre la función nerviosa³⁷; sin embargo se necesitan más estudios para valorar este proceso.

DISCUSIÓN

Estrés oxidativo, nociceptores y dolor neuropático

El término de EO describe una condición en la cual existe un desequilibrio entre la generación de radicales libres y el sistema antioxidante necesario para neutralizarlos. Un radical libre es cualquier especie molecular capaz de donar o aceptar un electrón, por lo que se comporta como oxidante, mientras que los antioxidantes son las moléculas lo suficientemente estables como para neutralizar o prevenir los radicales libres, manteniendo así el equilibrio¹³. Destacan entre los radicales libres las especies reactivas de oxígeno (ERO); son subproductos del metabolismo del oxígeno (radical hidroxilo, radical anión superóxido, peróxido de hidrógeno, oxígeno singlete, hipoclorito, el radical óxido nítrico y el radical peroxinitrito) y se derivan dentro de los organelos celulares, incluidos los peroxisomas, el retículo endoplásmico y las mitocondrias, el principal lugar de producción de ERO^{13,39}. Por otro lado, los nociceptores son terminaciones nerviosas especializadas que registran el estímulo doloroso al ser despolarizadas por estímulos

productores de lesión o amenaza de lesión y en relación directa con la intensidad y la frecuencia del estímulo. Se activan por estímulos nocivos térmicos, mecánicos o químicos⁴⁰. La despolarización se transmite pasivamente a lo largo de la membrana del receptor y cuando alcanza un umbral en la unión del receptor con el axón al que está conectado, genera una despolarización del tipo todo o nada (potencial de acción) que se propaga a lo largo de la membrana axónica. La sensación provocada por la estimulación de los nociceptores cutáneos es de dolor punzante, ardiente o sordo, no así en nociceptores musculares, articulares o periostio, que provocan un dolor más inespecífico. Los axones de los nervios periféricos se clasifican como fibras A, B y C. Las terminaciones distales de las fibras A y C son nociceptoras y por tanto transmiten estímulos dolorosos. Las fibras A son mielinizadas y se clasifican en cuatro subgrupos: alfa (α), beta (β), gamma (γ) y delta (δ). Las fibras C no tienen vaina de mielina. Cada tipo de fibra tiene características específicas, como por ejemplo, las fibras A α y A β tienen mayor diámetro, con velocidad de conducción mayor. Las fibras A δ presentan una velocidad media y las fibras C una conducción lenta, sin embargo, estas últimas representan el 70% de los nervios periféricos. La información nociceptiva recogida viaja hacia la médula espinal transmitida a lo largo de las fibras A δ y C a través de las raíces dorsales. Cada estímulo doloroso activa distintos canales en los nociceptores, por ejemplo, la capsaicina activa canales sensibles al calor en los nociceptores (vía TRPV1), resultando en dolor por calor^{41,42}. A diferencia del dolor agudo, que es protector, el dolor neuropático persiste y no tiene un propósito útil, afectando severamente la calidad de vida del paciente⁴³. El dolor neuropático no necesita estimulación del receptor, al contrario, es provocado por daño a los nociceptores, como en el caso de enfermedades crónicas como la diabetes, sobre todo DT2, en donde el daño a los nociceptores evoca respuestas inflamatorias que intentan limitar la «infección» y facilitar la curación. Este proceso incluye el

incremento de la dilatación vascular y permeabilidad, permitiendo la migración de glóbulos blancos (macrófagos) y proteínas plasmáticas en el sitio de la lesión⁶. Los glóbulos blancos activados y las proteínas plasmáticas eliminan la causa inicial del daño celular y las consecuencias de dicho daño. Por ejemplo, los glóbulos blancos generan ERO para eliminar patógenos mediante la fagocitosis, pero estos mecanismos pueden afectar y llevar a apoptosis a las células que no se encuentran afectadas y frecuentemente producen daño tisular local y dolor⁴⁴. Los mediadores inflamatorios como las citocinas se activan mediante glóbulos blancos activos, células con daño y células de la periferia del sitio de lesión, incluyendo nociceptores. Las citocinas pueden actuar como antiinflamatorio o proinflamatorio; las proinflamatorias, como interleucina 1 β (IL-1 β), IL-6 o factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) generan una profunda hiperalgesia, reacciones inflamatorias adicionales, y regulan la expresión de genes para facilitar la señalización en los receptores de dolor^{44,45}. Con esta liberación excesiva de citocinas, los nociceptores se sensibilizan e incrementan la transmisión del dolor, o se activan de manera espontánea, lo cual explica la hiperalgesia y alodinia⁴⁵. Los avances en la fisiopatología de este tipo de dolor generan más opciones de tratamiento, sin embargo el problema radica en identificar el mecanismo principal en cada caso particular, para ser tratado de manera apropiada, aunque en la práctica pueden coexistir diferentes mecanismos, y estos pueden cambiar con el tiempo⁴⁶.

El rol de la mitocondria en la neuropatía diabética dolorosa: patología de los radicales libres

El bajo control glucémico, la obesidad, las dislipidemias y la inflamación están relacionados con la NDD, esto puede explicar el hecho de que un adecuado control glucémico no necesariamente reduce el

riesgo de padecer NDD⁴. Cuando ingresa la glucosa a la célula, es transformada en dos moléculas de piruvato, generando trifosfato de adenosina (ATP). Con la presencia de oxígeno, las mitocondrias pueden metabolizar las moléculas de piruvato mediante la respiración mitocondrial y así generar ATP en cantidades considerables⁴⁷. La cadena transportadora de electrones mitocondrial consiste en cuatro complejos (I-IV) cuya bomba de protones crea un gradiente a través de la membrana donde posteriormente regresan a través de la ATP sintasa, lo cual permite la formación de ATP. El proceso no es completamente eficiente, en el sentido de que se unen cuatro electrones del complejo IV, produciendo dos moléculas de agua, sin embargo este proceso no tiene una alta eficiencia, pues cuando el oxígeno se une a menos de cuatro electrones, forma radicales libres (como el superóxido), que son normalmente neutralizados por sistemas antioxidantes endógenos (como superóxido dismutasa) o exógenos (como algunas vitaminas)¹². Por causa de los electrones desapareados, los radicales libres son altamente reactivos y pueden secuestrar los electrones de moléculas de la periferia (p. ej., lípidos de membrana y enzimas), que a su vez se transforman también en radicales libres por pérdida de electrones, lo que lleva a disfunción, daño o incluso muerte celular^{4,12}. Todos los componentes del sistema nervioso periférico se ven afectados en la diabetes, pero la neurodegeneración es mayor en los axones más largos de las neuronas sensoriales, donde el EO se considera un proceso patológico clave que provoca daños en el nervio⁴⁸. Se cree que en la diabetes se produce un cambio de potencial en la membrana mitocondrial interna en poblaciones de neuronas sensoriales, lo que resulta en cambios en las vías metabólicas y en la cadena de transporte de electrones, probablemente causados por la deficiencia del factor neurotrófico¹². El tratamiento con insulina aumenta la entrega de equivalentes reductores a la cadena de transporte de electrones, reduciendo el potencial de membrana al hacerlo menos negativo y con un

incremento en la síntesis de ATP mediante la vía de la fosfoinositida-3-cinasa. Esta vía conduce a la activación de factores que regulan la expresión génica de factores en las vías metabólicas y en la cadena de electrones asociada con la mitocondria neuronal⁴⁹. Por otro lado, la disfunción vascular es común en la patogenia de la ND; está relacionada con la microangiopatía en el nervio e incluye la alteración del flujo sanguíneo y la hipoxia endoneural. De manera similar, los cambios estructurales en la microvasculatura nerviosa ayudan a reducir la perfusión endoneural^{13,50}. No hay duda de que el EO causa daño en la NDD y tiene un rol central en la microangiopatía nerviosa; la disfunción mitocondrial y el EO subsiguiente pueden conducir y potenciar cambios vasculares para generar el daño vascular causante de la microangiopatía diabética (neuropatía, retinopatía y nefropatía). El EO se asocia con una mayor producción de ERO, lo que genera disfunción mitocondrial. Los cambios nerviosos secundarios incluyen la reducción de los intermediarios energéticos, los procesos de peroxidación de lípidos y la disminución del recuento mitocondrial, entre otros. La hiperglucemia y el EO también se han relacionado con cambios en el valor del potencial de membrana mitocondrial en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal¹². Finalmente, la disfunción mitocondrial lleva también al deterioro de la homeostasis del calcio, está demostrado que un aumento de las concentraciones intracelulares y un desequilibrio en el transporte de calcio en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal de ratas y pacientes diabéticos, lo que se asocia con la despolarización mitocondrial, la disfunción de la bomba de iones y la generación de ERO⁵¹.

La hiperglucemia como inductora directa e indirecta de neuropatía diabética dolorosa

La hiperglucemia contribuye al dolor directa e indirectamente. Lo hace de manera directa de la

siguiente manera: a) contribuyendo a la señalización del dolor y daño nervioso mediante la formación de peróxido de hidrógeno a partir del procesamiento del exceso de glucosa (el dolor aumenta las concentraciones de peróxido de hidrógeno y superóxido a través de NADPH oxidasa (NOX)); b) muchos canales expresados en los nociceptores pueden activarse para inducir dolor, activando agentes como peróxido de hidrógeno, protones y bajo pH, y el metilglioxal sintetizado a partir de intermediarios glucolíticos o de productos finales de glicación avanzada. Los mecanismos indirectos son: a) como se mencionó anteriormente, el procesamiento de la glucosa en exceso produce especies reactivas que dañan las mitocondrias y activan la fuga de protones, lo que conduce a la reducción del ATP y niveles de pH, además, junto con la glucólisis anaeróbica activa los nociceptores (sin embargo, dada la hiperglucemia a largo plazo, la vía mitocondrial puede contribuir menos al EO y al dolor que los mecanismos relacionados con NOX), y finalmente b) la hiperglucemia aumenta la formación de productos finales de glicación avanzada que contribuyen a la inflamación, la acidez celular y el dolor mediante canales iónicos sensibles al ácido (Nav1.8, canal de sodio activado por voltaje resistente a la tetrodotoxina; TRPA1, receptor potencial transitorio de anquirina 1; TRPV1 y vainilloide TRP1)⁵².

Sobre el tratamiento orientado al estrés oxidativo

Existen muchas alternativas de tratamiento emergente que pueden cambiar potencialmente el paradigma del tratamiento, entre estas opciones se encuentran aquellas con enfoque en la patogenia del EO. Dentro del tratamiento farmacológico son comunes las combinaciones de fármacos buscando mayor eficacia farmacológica, pero, como vimos en los resultados, llama la atención que son pocas las

estrategias que tengan como diana el control del EO. De los estudios observados, resaltan los del ácido lipoico por su duración y tamaño muestral, sin embargo las limitaciones de estos estudios radican en los factores propios del ser humano, pues no se calculó la cantidad de carbohidratos ingeridos ni hubo un control dietético, lo cual puede impactar en la progresión de la NDD. Aun así existen resultados prometedores, mismos que al no cumplir el criterio de valoración primario de un ensayo clínico de la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense, esta no autoriza el uso de este como fármaco. Claramente existen beneficios en la atenuación de radicales libres, por lo que se recomienda estudiar este ácido graso, con el objetivo de paliar el daño por EO. De la vitamina A no se encontraron ensayos clínicos, lo cual es una limitación y a su vez, una oportunidad para ahondar en el tema, pues los resultados fueron prometedores. A pesar de saber que la vitamina C es un antioxidante, los estudios encontrados no profundizan en el mecanismo de acción, por lo que se recomienda el uso de antagonistas para elucidarlos. El primer estudio citado del efecto de los tocotrienoles tiene un sesgo importante y es la naturaleza abierta de este estudio en la evaluación subjetiva del efecto del tratamiento y, por lo tanto, los resultados deben interpretarse con cautela, a pesar de que los tocotrienoles han ganado un interés creciente y se especula que son superiores que los tocoferoles en cuanto a la capacidad antioxidante²⁰.

Con relación a la L-carnitina, se calificó esta evidencia como de certeza muy baja, debido a la inconsistencia y a un alto riesgo de sesgo, ya que los autores de los ensayos no proporcionaron datos numéricos. Los estudios controlados con placebo no midieron el deterioro funcional ni las puntuaciones de discapacidad. Ningún estudio utilizó escalas de síntomas validadas. Un estudio realizó pruebas sensoriales, pero las pruebas fueron muy inciertas. Es muy

incierto si la L-carnitina causa una reducción del dolor después de 6 a 12 meses de tratamiento en personas con NDD, en comparación con placebo, ya que las pruebas son escasas y de baja certeza. Falta datos sobre el deterioro funcional y sensorial y los síntomas. Las pruebas sobre los efectos adversos son demasiado inciertas para emitir juicios sobre la seguridad.

Los mecanismos de acción encontrados para estas moléculas sugieren que son capaces de neutralizar a los radicales libres y prevenir la generación de productos de peroxidación lipídica (compuestos carbonílicos reactivos), la inhibición de las vías de la hexosamina y los productos finales de la glicación avanzada, mismos que se acumulan en el envejecimiento, en enfermedades relacionadas con el EO y en la diabetes, conduciendo progresivamente a un deterioro de la función proteica y a daños en todos los tejidos, disfunción celular, respuesta inflamatoria y apoptosis⁵³.

Tomando en cuenta que no se han aprobado analgésicos para el tratamiento de la NDD en los últimos 20 años por la FDA³⁵, consideramos que es imperativo continuar buscando opciones de tratamiento con el objetivo de erradicar el EO, solas o en combinación con fármacos tradicionales.

CONCLUSIONES

Cada vez son más claros los mecanismos por los cuales el EO contribuye a la patogenia de la NDD. Esto ha permitido que se busquen nuevas alternativas de tratamiento para el uso concomitante de los fármacos tradicionalmente utilizados y aquellos que tengan el objetivo de atenuar el EO (como ácido α lipoico, vitamina A, E, C, D, L-carnitina, taurina, melatonina y antocianinas, entre otras). Tomando en cuenta que el tratamiento farmacológico de la NDD

no es del todo eficaz, es deseable que lleguemos al punto de desarrollar coadyuvantes que actúen por sí mismos o mediante combinaciones farmacológicas eficaces y específicas para cada tipo de neuropatía. Para ello se requiere más trabajo investigativo a todos los niveles, así como la búsqueda de nuevas moléculas, de origen natural o sintético, para el tratamiento efectivo del dolor en esta complicación angustiante para quienes la padecen. Si tomamos en cuenta que la prevalencia de diabetes sigue aumentando en Latinoamérica y el mundo, nos encontramos en una carrera contra el tiempo y será cada vez más necesario y urgente encontrar soluciones contundentes para el tratamiento de la ND y el dolor que la acompaña.

CONFLICTO DE INTERESES

Lo autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

FINANCIAMIENTO

Este artículo no recibió financiamiento.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2021. 10th ed. International Diabetes Federation; 2021.
2. American Diabetes Association [Internet]. Diabetes Symptoms, Causes, & Treatment. Merrifield, VA: American Diabetes Association; 2022 [citado: 12 nov 2022]. Disponible en: <https://diabetes.org/diabetes>
3. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019). *Wien Klin Wochenschrift*. 2019;131(Suppl 1):6-15.
4. Román-Pintos A, Villegas-Rivera G, Rodríguez-Carrizalez AD, Miranda-Díaz AG, Cardona-Muñoz EG. Diabetic Polyneuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus: Inflammation, Oxidative Stress, and Mitochondrial Function. *J Diab Res*. 2016;3425617.
5. American Diabetes Association [Internet]. Neuropathy. Arlington, VA: American Diabetes Association; 2022 [citado: 12 nov 2022]. Disponible en: <https://diabetes.org/diabetes/neuropathy>
6. Selvarajah D, Kar D, Khunti K, Davies MJ, Scott AR, Walker J, et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(12):938-48.
7. Stucky CL, Mikesell AR. Cutaneous pain in disorders affecting peripheral nerves. *Neurosci Lett*. 2021;765:136233.
8. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 1998;15(6):508-14.
9. Vinik A, Mehrabyan A, Colen L, Boulton A. Focal entrapment neuropathies in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1783-8.
10. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL, Martin CL, Cleary PA, 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):1090-6.
11. Rodríguez-Gutiérrez R, Montori VM. Glycemic Control for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Our Evolving Faith in the Face of Evidence. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(5):504-12.
12. Hernández-Beltrán N, Moreno CB, Gutiérrez-Álvarez AM. Contribution of mitochondria to pain in diabetic neuropathy. *Endocrinol Nutr*. 2013;60(1):25-32.
13. Pang L, Lian X, Liu H, Zhang Y, Li Q, Cai Y, et al. Understanding Diabetic Neuropathy: Focus on Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:9524635.
14. Samper Bernal D, Monerris Tabasco M, Homs Riera M, Soler Pedrola M. Etiología y manejo de la neuropatía diabética dolorosa. *Dolor*. 2010;17(6):286-96.
15. Qureshi Z, Ali MN, Khalid M. An Insight into Potential Pharmacotherapeutic Agents for Painful Diabetic Neuropathy. *J Diab Res*. 2022; 2022:9989272.
16. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schütte K, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Diabetes Care*. 1999;22(8):1296-301.
17. Ziegler D, Ametov A, Barinova A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2365-70.
18. Hernández-Pedro N, Granados-Soto V, Ordoñez G, Pineda B, Rangel-López E, Salazar-Ramiro A, et al. Vitamin A increases nerve growth factor and retinoic acid receptor beta and improves diabetic neuropathy in rats. *Transl Res*. 2014;164(3):196-201.
19. Bai A, Abdullah F, Kumar J, Lal A, Abbas M, Sandesh R, et al. The Role of Vitamin C in Reducing Pain Associated With Diabetic Neuropathy. *Cureus*. 2021;13(6):e15895.
20. Kuhad A, Chopra K. Tocotrienol attenuates oxidative-nitrosative stress and inflammatory cascade in experimental model of diabetic neuropathy. *Neuropharmacol*. 2009;57(4):456-62.
21. Rajanandh MG, Kosey S, Prathiksha G. Assessment of antioxidant supplementation on the neuropathic pain score and quality of life in diabetic neuropathy patients - a randomized controlled study. *Pharmacol Rep*. 2014;66(1):44-8.
22. Hor CP, Fung WY, Ang HA, Lim SC, Kam LY, Sim SW, et al. Efficacy of Oral Mixed Tocotrienols in Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018;75(4):444-52.
23. Rolim LC, da Silva EM, Flumignan RL, Abreu MM, Dib SA. Acetyl-L-carnitine for the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6(6):CD011265.
24. Shakher J, Stevens MJ. Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2011;4:289-305.
25. Oliveira-Abreu K, Cipolla-Neto J, Leal-Cardoso JH. Effects of Melatonin on Diabetic Neuropathy and Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):100.
26. Metwally MM, Ebraheim LM, Galal AA. Potential therapeutic role of melatonin on STZ-induced diabetic central neuropathy: A biochemical, histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study. *Acta Histochem*. 2018;120(8):828-36.
27. Heidari N, Sajedi F, Mohammadi Y, Mirjalili M, Mehrpooya M. Ameliorative Effects Of N-Acetylcysteine as Adjunct Therapy on Symptoms of Painful Diabetic Neuropathy. *J Pain Res*. 2019;12:3147-59.
28. Notartomaso S, Scarselli P, Mascio G, Liberatore F, Mazon E, Mammanna S, et al. N-Acetylcysteine causes analgesia in a mouse model of painful diabetic neuropathy. *Mol Pain*. 2020;16:1744806920904292.
29. Liu J, Zhou H, Song L, Yang Z, Qiu M, Wang J, et al. Anthocyanins: Promising Natural Products with Diverse Pharmacological Activities. *Molecules*. 2021;26(13).
30. Yagihashi S, Yamagishi S-I, Wada R-i, Baba M, Hohman TC, Yabe-Nishimura C, et al. Neuropathy in diabetic mice overexpressing human aldose reductase and effects of aldose reductase inhibitor. *Brain*. 2001;124(12):2448-58.
31. Ziegler D, Mesa Pérez JA. Benfotiamina: un derivado liposoluble de la vitamina B1 para el tratamiento de la polineuropatía diabética. *Rev ALAD*. 2018;8(2):67-80.
32. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diab*. 2008;116(10):600-5.
33. Stirban A, Pop A, Tschöpe D. A randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial of 6 weeks benfotiamine treatment on postprandial vascular function and variables of autonomic nerve function in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2013;30(10):1204-8.
34. Shehab D, Al-Jarallah K, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H, Abdella NA. Does Vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in Type 2 diabetes? *Diabet Med*. 2012;29(1):43-9.
35. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, et al. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clin Ther*. 2018;40(6):828-49.
36. Putz Z, Martos T, Németh N, Körei AE, Vági OE, Kempler MS, et al. Is there an association between diabetic neuropathy and low vitamin D levels? *Curr Diab Rep*. 2014;14(10):537.
37. Putz Z, Tordai D, Hajdú N, Vági OE, Kempler M, Békeffy M, et al. Vitamin D in the Prevention and Treatment of Diabetic Neuropathy. *Clin Ther*. 2022;44(5):813-23.
38. Filipović N, Ferhatović L, Marelja I, Puljak L, Grković I. Increased vitamin D receptor expression in dorsal root ganglia neurons of diabetic rats. *Neurosci Lett*. 2013;549:140-5.
39. Jakubczyk K, Dec K, Kałduńska J, Kawczuga D, Kochman J, Janda K. Reactive oxygen species - sources, functions, oxidative damage. *Pol Merkur Lekarski*. 2020;48(284):124-7.

40. St John Smith E. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *J Neurol*. 2018;265(2):231-8.
41. Julius D. TRP channels and pain. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2013;29:355-84.
42. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001;413(6852):203-10.
43. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002.
44. Dawes J, Andersson D, Bennett D, Bevan S, McMahon S. Inflammatory mediators and modulators of pain. En: McMahon SB, Koltzemburg M, Tracey I, Turk D, editores. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. Elsevier/Saunders; 2013. pp. 48-67.
45. Cook AD, Christensen AD, Tewari D, McMahon SB, Hamilton JA. Immune Cytokines and Their Receptors in Inflammatory Pain. *Trends Immunol*. 2018;39(3):240-55.
46. Zilliox LA. Neuropathic Pain. *Continuum*. 2017;23(2):512-32.
47. Vercellino I, Sazanov LA. The assembly, regulation and function of the mitochondrial respiratory chain. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022;23(2):141-61.
48. Obrosova IG. How does glucose generate oxidative stress in peripheral nerve? *Int Rev Neurobiol*. 2002;50:3-35.
49. Fernyhough P, Huang TJ, Verkhatsky A. Mechanism of mitochondrial dysfunction in diabetic sensory neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2003;8(4):227-35.
50. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2001;44(11):1973-88.
51. Brookes PS, Yoon Y, Robotham JL, Anders MW, Sheu SS. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;287(4):C817-33.
52. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev*. 2021;101(1):259-301.
53. Negre-Salvayre A, Coatrieux C, Ingueneau C, Salvayre R. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. *Br J Pharmacol*. 2008;153(1):6-20.



Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la intolerancia a la glucosa

Update on the diagnosis and treatment of glucose intolerance

Juan J. Díaz-Rodríguez^{1,2,3}

¹Dirección General, Centro de Capacitación e Investigación en Enfermedades Crónicas; ²Escuela de Medicina, Universidad Anáhuac Mayab; ³Módulo de Atención a Enfermedades Crónicas, Centro de Salud Mérida. Mérida, Yuc., México

RESUMEN

La prevalencia global de la intolerancia a la glucosa entre adultos de 20 y 79 años se estima del 7.5%, siendo la resistencia a la insulina y la falla de la célula beta mecanismos fundamentales en la fisiopatología de la prediabetes. La mayoría de las personas pasan por una fase de prediabetes antes de desarrollar diabetes tipo 2; por lo cual, estrategias que nos permitan una búsqueda de los factores de riesgo harán posible identificar de manera temprana a aquellos individuos que requieren un tratamiento para prevenir el desarrollo de diabetes tipo 2. Las estrategias de cambios en estilo de vida son la primera línea de tratamiento en pacientes con riesgo de diabetes y han resultado eficaces en los estudios clínicos para reducir el riesgo de progresión a diabetes. Sin embargo, su implementación en la vida real es difícil de mantener a largo plazo, por lo que el tratamiento farmacológico para la pérdida de peso o el tratamiento hipoglucemiante podrían beneficiar a aquellos individuos considerados de muy alto riesgo; sobre todo cuando la hiperglucemia persiste a pesar de una estrategia de tratamiento no farmacológica.

Palabras clave: Prediabetes. Diabetes mellitus. Glucemia basal alterada. Intolerancia a la glucosa.

ABSTRACT

The overall prevalence of glucose intolerance among adults between 20 and 79 years of age is estimated at 7.5%, with insulin resistance and beta cell failure being fundamental mechanisms in the pathophysiology of prediabetes. Most people go through a prediabetes phase before developing type 2 diabetes; therefore, strategies that allow us to search for risk factors will make it possible to identify early those individuals who require treatment to prevent the development of type 2 diabetes. Lifestyle change strategies are the first line of treatment in patients at risk of diabetes and have been shown to be effective in clinical studies in reducing the risk of progression to diabetes. However, its implementation in real life is difficult to maintain in the long term, so pharmacological treatment for weight loss or hypoglycemic treatment could benefit those individuals considered to be at very high risk; especially when hyperglycemia persists despite a non-pharmacological treatment strategy.

Keywords: Prediabetes. Diabetes mellitus. Altered basal glycemia. Glucose intolerance.

Correspondencia:

Juan J. Díaz-Rodríguez
E-mail: javier.diaz@educady.com.mx

Fecha de recepción: 22-09-2022
Fecha de aceptación: 06-01-2023
DOI: 10.24875/ALAD.22000025

Disponible en internet: 11-05-2023
Rev ALAD. 2022;12:140-51

DEFINIENDO LA PREDIABETES

La prediabetes es un término usado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) para identificar a las personas en riesgo de desarrollar diabetes cuyos niveles de glucosa se encuentran más elevados de lo que se considera «normal», pero están por debajo de los valores límites para un diagnóstico de diabetes¹. Aunque el término se usa como sinónimo de la intolerancia a la glucosa (ITG), ni la Federación Internacional de Diabetes (FID) ni la Organización Mundial de la Salud (OMS) apoyan el uso de esta terminología; prefieren, en cambio, usar el término de ITG o hiperglucemia intermedia, respectivamente^{2,3}.

PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO

La prevalencia global de la ITG en adultos entre 20 y 79 años se estima del 7.5% (aproximadamente, 373.9 millones de personas) y casi la mitad de ellos (48.1%) no superan los 50 años; observándose la mayor prevalencia en el rango de 40 a 55 años. De acuerdo con datos de la FID, la única tendencia observable es el incremento acelerado de esta condición cuando se comparan con décadas pasadas y se estima que la cantidad de personas con ITG se incrementa hasta 453.8 millones para 2030 y hasta 548.4 millones para 2045; lo cual corresponde a prevalencias del 8 y 8.6%, respectivamente².

Sin embargo, hay que reconocer que la prevalencia informada de prediabetes varía debido a las características individuales de poblaciones estudiadas, los métodos de diagnóstico utilizados para la estimación de la prevalencia⁴ y las diferencias étnicas⁵. Estas diferencias étnicas también se observan entre los diferentes países latinoamericanos⁶. México, de acuerdo con datos de la FID, ocupa el sexto lugar

mundial en ITG, con una prevalencia estimada del 14%². Sin embargo, existen reportes realizados en diferentes poblaciones del país que proporcionan estimaciones que van del 14 al 42%^{2,7}.

La edad y el índice de masa corporal (IMC) son dos de los factores de riesgo más fuertes para la prediabetes⁸. La evidencia ha demostrado un fuerte aumento relacionado con la edad en la prediabetes⁹ y se ha determinado que la obesidad incrementa hasta siete veces el riesgo de desarrollar diabetes en hombres y hasta 12 veces en mujeres¹⁰. De hecho, más del 80% de las personas con diabetes tienen sobrepeso u obesidad⁸.

La herencia familiar de diabetes también ha demostrado ser un fuerte factor de riesgo¹. En estudios epidemiológicos, los individuos con familiares que presentan diabetes tipo 2 (DT2) tienen hasta seis veces más riesgo de desarrollar diabetes a lo largo de su vida en comparación con individuos sin antecedentes familiares⁹.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA LA INTOLERANCIA A LA GLUCOSA

La prediabetes consta de dos anomalías fisiopatológicas principales que son la glucosa anormal en ayuno (GAA) y la ITG¹¹. Su diagnóstico temprano es fundamental para identificar a individuos de alto riesgo para desarrollar diabetes y de esta manera, poder implementar en ellas intervenciones no farmacológicas y farmacológicas en un intento de evitar la progresión diabetes y el desarrollo de sus complicaciones asociadas¹². Sin embargo, existen aún algunas discrepancias entre los grupos internacionales de estudio de la diabetes relacionados con los puntos de corte y las pruebas para realizar el diagnóstico de estos estados de ITG¹³. La ADA considera el uso de la glucosa

TABLA 1. Valores diagnósticos de la intolerancia a la glucosa

Prueba diagnóstica	ADA	FID	OMS	ALAD
Glucosa anormal en ayuno	100-125 mg/dl	110-125 mg/dl	110-125 mg/dl	100-125 mg/dl
Intolerancia a la glucosa	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl
Intolerancia combinada a la glucosa	100-125 mg/dl 140-199 mg/dl	100-125 mg/dl 140-199 mg/dl	100-125 mg/dl 140-199 mg/dl	100-125 mg/dl 140-199 mg/dl
Hemoglobina glucosilada	5.7-6.0% bajo riesgo 6.0-6.4% alto riesgo	–	–	–

ADA: Asociación Americana de Diabetes; FID: Federación Internacional de Diabetes; OMS: Organización Mundial de la Salud; ALAD: Asociación Latinoamericana de Diabetes.

plasmática en ayuno, la glucosa a las 2 horas de la curva de tolerancia (CTG) y la hemoglobina glucosilada (HbA1c) para identificar a personas con prediabetes y sus puntos de corte para la GAA y la ITG coinciden con otros grupos de estudio^{2,12,14,15}. Sin embargo, la ADA también ha introducido puntos de corte basados en el valor de la HbA1c para identificar a individuos con riesgo de desarrollar diabetes (eliminar lo siguiente entre comillas: “si su valor se encuentra entre 5.7 y 6.0% y de alto riesgo si el valor se encuentra entre 6.0 y 6.4%”)¹. Por su parte, la OMS, la FID y la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) no consideran a la HbA1c como parte del diagnóstico de los estados de ITG y recomiendan usar la glucosa plasmática de ayuno y la CTG a las 2 horas para el diagnóstico y clasificación de los estados de ITG^{2,15,16} (Tabla 1).

Glucosa plasmática en ayuno

En 1997 el comité de expertos de la ADA acuñó el término de GAA con valores de glucosa entre 110 y 125 mg/dl en un intento de superar las limitaciones técnicas de la CTG y obtener un diagnóstico de prediabetes sin usar esta. Posteriormente, se redujo el umbral del límite inferior hasta 100 mg/dl en un intento de mejorar su sensibilidad y tener un valor predictivo comparable al de la CTG. Sin embargo,

otras instituciones como la OMS y la FID no estuvieron de acuerdo y mantuvieron el nivel de 110 mg/dl para el diagnóstico de la ITG en ayuno^{13,17}.

Curva de tolerancia a la glucosa a las 2 horas

Aun con sus limitaciones técnicas, costo y disponibilidad, la CTG a las 2 horas permanece como el *gold standard* para el diagnóstico de la prediabetes¹⁷. El punto de corte a las 2 horas parece diagnosticar a más personas con prediabetes y diabetes en comparación con los puntos de corte de establecidos para la glucosa plasmática en ayuno y la HbA1c¹³.

Curva de tolerancia a 1 hora de la curva

Recientemente, se ha enfatizado poner atención al valor de la glucosa de 1 hora en la CTG como biomarcador temprano del riesgo de diabetes¹⁷. Diversos estudios han demostrado que el grupo de personas que presentan un valor de 155 mg/dl o más tiene un riesgo alto de progresión a diabetes incluso si los valores de glucosa en ayuno, CTG a las 2 horas (CTG 2 h) y HbA1c se encuentran dentro de lo normal¹⁸⁻²⁰. El riesgo para el desarrollo de DT2

puede ser de cuatro veces más para los sujetos con CTG 2 horas normal pero que presentan glucosa a 1 hora ≥ 155 mg/dl y hasta 10 veces más, en aquellos sujetos con ITG a las 2 horas y glucosa de 1 hora ≥ 155 mg/dl²⁰.

Todos estos resultados sugieren que un valor ≥ 155 mg/dl a 1 hora de la CTG puede ser una valiosa herramienta de predicción para identificar un subgrupo grande y único de individuos que antes no se apreciaba en riesgo de desarrollar DT2 y otras complicaciones, los cuales podrían beneficiarse con medidas preventivas¹³.

Hemoglobina glucosilada

Para el diagnóstico de la ITG la ADA establece un valor de HbA1c entre 5.7 y 6.4%; considerando que aquellas personas con un valor de 6.0 a 6.4% son las que presentan mayor riesgo de desarrollar diabetes²¹. Sin embargo, la HbA1c podría ser insensible para identificar a los individuos con deterioro temprano de la función de las células β ¹³. Se ha encontrado que los sujetos con alteración de la glucosa en ayunas o alteración de la tolerancia a la glucosa presentan una disminución marcada en la función de las células β independientemente de su nivel de HbA1c²². Un estudio de 1,241 sujetos con obesidad y sin antecedentes de diabetes fueron evaluados por medio de una CTG a las 2 horas y HbA1c; de los 581 sujetos diagnosticados con prediabetes usando la CTG, el 57% de ellos tenían una HbA1c $< 5.7\%$. Por lo que una gran cantidad de los sujetos se habrían perdido si solo se hubiera usado la HbA1c como única prueba diagnóstica²³. Estos resultados sugieren que el uso aislado de la HbA1c corre el riesgo de clasificar como normales a un gran número de individuos de alto riesgo y llevar a un infradiagnóstico de la ITG^{22,23}.

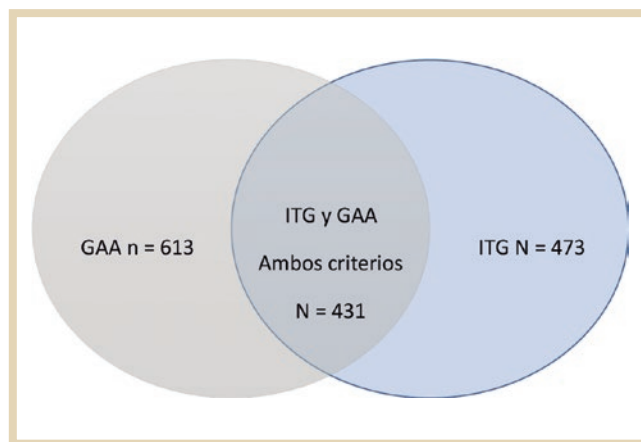


FIGURA 1. Interacción entre tolerancia a la glucosa alterada (ITG) y glucosa alterada en ayuno (GAA). Tomada de *The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group, 2003*²⁴.

PROGRESIÓN DE LA INTOLERANCIA A LA GLUCOSA A DIABETES

Se han podido identificar tres grupos dentro del espectro de la ITG: GAA, ITG a las 2 horas (ITG 2 h) e intolerancia combinada (ICG)¹³. En el estudio DECODE, hasta el 28% (n = 431) de los participantes presentaban ICG, un 40% (n = 613) encajaban en el grupo de GAA y un 31% (n = 473) de los participantes presentaba ITG a las 2 horas²⁴ (Fig. 1). Estos grupos representan estados diferentes en la fisiopatología de la diabetes¹⁷. Fisiopatológicamente la GAA es muy diferente a la ITG¹³. La GAA se caracteriza por presentar una resistencia a la insulina hepática, pero sensibilidad a nivel muscular conservada, mostrando una afectación de la fase temprana de la secreción de insulina; en tanto que la ITG presenta una sensibilidad hepática reducida, pero una resistencia severa en tejido muscular con falla tanto de la fase temprana como tardía en la secreción de insulina y la ICG presenta ambas alteraciones¹¹.

El riesgo de progresión a diabetes varía considerablemente entre los grupos de ITG, siendo los individuos con intolerancia combinada a la glucosa los

que se encuentran en mayor riesgo de desarrollar diabetes a lo largo de su vida cuando se comparan con aquellos con GAA e ITG aisladas^{13,25}. Una revisión sistemática donde se incluyeron diversos estudios de cohorte prospectivos con seguimiento de 1 a 24 años encontró que con una observación más prolongada, la mayoría de las personas con GAA o ITG parecen desarrollar diabetes. En este estudio, la incidencia acumulada para diabetes era mayor conforme el seguimiento era de más años. Así, para los estudios que usaron el valor de glucosa en ayuno de 100 mg/dl mostraron incidencias acumuladas del 2 al 38% con periodos de seguimiento de 2 a 12 años; para los estudio que usaron el punto de corte de 110 mg/dl, mostraron incidencias acumuladas del 9 al 48% con periodos de seguimiento de 2 a 15 años; para aquellos estudios que evaluaron la ITG la incidencia acumulada fue del 13 al 60% después de un periodo de seguimiento de 1 a 20 años y aquellos estudios que evaluaron la combinación de GAA e ITG mostraron incidencias acumuladas del 29 al 84% entre 1 y 12 años. Por otra parte, la HbA1c presenta una incidencia acumulada a cinco años entre el 15 y 50% con puntos de corte de 5.7- 6.0% y entre 6.0-6.5, respectivamente²⁶.

De manera general, los individuos que presenta estados de ITG tienen un riesgo alto de desarrollo de diabetes a lo largo de su vida¹³. Sin embargo, se han demostrado grandes diferencias relacionadas con características étnicas, demográficas y genéticas que contribuyen a una heterogeneidad importante para el desarrollo de la GAA, ITG y GCG y, de igual manera, no todas las personas parecen tener la misma progresión a diabetes a lo largo del tiempo^{5,8,26,27}. Por ejemplo, la prevalencia de GAA es más alta en las cohortes caucásicas, mientras que ITG y la CTG son más altas en las cohortes asiáticas⁵.

Las personas con GAA pueden tener de cuatro a seis veces más riesgo de desarrollar diabetes a lo largo

del tiempo dependiendo si se toma en cuenta el valor de corte de 100 o 110 mg/dl (*odds ratio* [OR] de 4.15 y 6.6, respectivamente) y hasta casi cinco veces más para la ITG (OR: 5.4). Sin embargo, no está claro si el aumento de GPA confiere riesgo de diabetes de forma independiente o si esto es secundario a su fuerte correlación con el nivel de glucosa a una y dos horas²⁸. Por otra parte, las personas con GAA e ITG tienen hasta doble de riesgo de desarrollar DT2 en comparación con GAA o ITG aislada²⁰, con una OR de hasta 13.4. Para la HbA1c el riesgo de progresión puede ser de hasta cinco veces más con el valor del 5.7% y hasta 10 veces con un 6.0% (OR: 5.5 y 10.1, respectivamente).

ALGORITMOS DE DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO

Se recomienda que la detección del riesgo de prediabetes y DT2 se realice mediante una evaluación informal de los factores de riesgo o con una herramienta de evaluación o estratificación en todos los pacientes con factores de riesgo o a partir de los 35 años¹² (Tabla 2). El uso de una encuesta para evaluar el riesgo para prediabetes^{12,15} sería un abordaje sencillo, aplicable a la población general, lo cual permitiría la detección de los individuos en riesgo que, posteriormente, ameriten una evaluación^{6,12}. Existen varios cuestionarios de riesgo disponibles para identificar a las personas con alto riesgo de desarrollar diabetes²⁹. De ellos, el puntaje finlandés de riesgo de diabetes (FINDRISC) es un cuestionario que identifica a las personas con alto riesgo de desarrollar DT2³⁰. Estima el riesgo de desarrollar DT2 en los siguientes 10 años y es una herramienta predictiva y de tamizaje eficaz para identificar a individuos con DT2 no diagnosticada, tolerancia anormal a la glucosa y síndrome metabólico³¹. Este cuestionario cuenta con una versión adaptada para Latinoamérica (LA-FINDRISC)³².

TABLA 2. Criterios para el cribado de diabetes o prediabetes en adultos asintomáticos

1. Se debe considerar la prueba en adultos con sobrepeso u obesidad ($IMC \geq 25$ o ≥ 23 kg/m^2 en asiáticos americanos) con uno o más de los siguientes factores de riesgo:
 - Familiar de primer grado con diabetes
 - Raza/origen étnico de alto riesgo (p. ej., afroamericano, latino, nativo americano, asiático americano, isleño del Pacífico)
 - Historia de ECV
 - Hipertensión ($\geq 140/90$ mmHg o en terapia para la hipertensión)
 - Nivel de colesterol HDL < 35 mg/dl (0.90 mmol/l) y/o nivel de triglicéridos > 250 mg/dl (2.82 mmol/l)
 - Individuos con síndrome de ovario poliquístico
 - La inactividad física
 - Otras condiciones clínicas asociadas con la resistencia a la insulina (p. ej., obesidad severa, acantosis *nigricans*)
2. Las personas con prediabetes ($HbA1c \geq 5.7\%$, ITG o GAA) deben hacerse la prueba anualmente
3. Las mujeres a las que se les diagnosticó DMG deben hacerse pruebas de por vida al menos cada 3 años
4. Para todas las demás personas, las pruebas deben comenzar a los 35 años
5. Personas con VIH
6. Si los resultados son normales, las pruebas deben repetirse en intervalos mínimos de 3 años, con la consideración de pruebas más frecuentes según los resultados iniciales y el estado de riesgo

Tomado de American Diabetes Association 2021¹.

DMG: diabetes mellitus gestacional; ECV: enfermedad cardiovascular;

GAA: glucosa anormal en ayuno; HbA1c: hemoglobina glucosilada;

HDL: lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal;

ITG: intolerancia a la glucosa.

La identificación temprana de personas con alto riesgo de diabetes es crucial para implementar estrategias de intervención temprana¹². Sin embargo hay muchas barreras para predecir el riesgo de diabetes, lo cual ha llevado a desarrollar múltiples herramientas predictivas y algoritmos de inteligencia artificial basados en aprendizaje automático (regresión logística, árbol de decisión, bosque aleatorio y aumento de gradiente extremo), los cuales han demostrado ser útiles para la predicción de DT2 en estudios poblacionales³³. Por otra parte, la medicina traslacional mediante la detección de genes candidatos ha podido identificar personas en riesgo¹³ y la metabolómica ha podido identificar subgrupos de

riesgo mediante la identificación de metabolitos intermedios¹³. El avance en estos métodos es prometedora y sus hallazgos han avanzado hacia el desarrollo de métodos más precisos para realizar una valoración del riesgo en distintas poblaciones^{13,33}.

Una vez que detectamos a la persona en riesgo se recomienda realizar glucosa plasmática en ayunas, prueba de tolerancia oral a la glucosa o HbA1c, requiriendo siempre una segunda prueba confirmatoria¹². La GPA es el punto de partida para una CTG y, por lo tanto, los niveles de GPA pueden guiar si se procede con la carga de glucosa. Además, la CTG es más costosa, requiere más tiempo y cuidados al momento de la toma en comparación con la GPA y la HbA1c¹⁷. Sobre esta última, la ADA considera su uso como prueba única para el diagnóstico de la prediabetes¹, pero otros paneles de expertos consideran no usarla^{2,14}. Dada la evidencia expuesta anteriormente, es probable que la HbA1c no deba usarse como prueba única para el diagnóstico de los estados de ITG y debería complementarse con otras pruebas diagnósticas^{6,13}.

Se podría sugerir entonces que, una vez identificada la persona en riesgo, usemos la GPA y la HbA1c como primeras pruebas en pacientes de riesgo (sobre todo, si no tenemos disponibilidad de hacer una CTG)^{1,2,6,14,34}. Dado que hasta el 45% de los individuos con GAA pueden presentar anomalías de la CTG¹¹ y que la HbA1c puede no detectar a sujetos con ITG temprana^{13,23}, sería conveniente que aquellos individuos con valores diagnósticos de prediabetes en la GPA y la HbA1c podrían complementarse con una CTG a las dos horas^{13,15}.

TRATAMIENTO DE LA PREDIABETES

Cambios en el estilo de vida. El objetivo principal del tratamiento de la prediabetes es la pérdida de

peso por medio de un programa intensivo de cambio en el estilo de vida que implique una dieta hipocalórica complementada con un programa de actividad física de intensidad moderada (como caminar a paso ligero) por lo menos 150 min/semana con la meta de lograr y mantener una pérdida del 7% del peso corporal inicial^{12,35}. Este tipo de modificación intensiva del estilo de vida en personas con ITG ha de mostrado efectos sostenidos a largo plazo. En el estudio *Diabetes Prevention Program* (DPP) el grupo sometido a una intervención no farmacológica intensiva redujo su riesgo de desarrollar diabetes hasta un 58% e incluso aquellos que no alcanzaron la meta de pérdida de peso del 7% durante el primer año tuvieron una reducción del 44% en la incidencia de diabetes, independientemente de la pequeña pérdida de peso³⁶. Otros estudios de intervención han evidenciado resultados similares³⁷. La evidencia de estos estudios ha demostrado que la pérdida de peso y el ejercicio aumentan la sensibilidad a la insulina, mejoran la tolerancia a la glucosa y reducen la carga de trabajo de las células β ²⁵. En estudios con pacientes diagnosticados con diabetes de menos de seis años los beneficios se han mostrado mayores, y de forma sostenida, cuando se logra una pérdida del 10 al 15% de peso corporal inicial; por su parte, las intervenciones con dieta muy restrictiva de tipo intermitente también han demostrado remisión de la diabetes de manera sostenida hasta por dos años³⁸.

Beneficios similares se han encontrado cuando se implementa un plan de ejercicio aeróbico y de resistencia regular de manera regular y estructurado³⁸. Aunque la pérdida de peso es pequeña cuando solo se realiza actividad física de manera aislada, el ejercicio de intensidad moderada a alta realizado 4-5 días/semana parece reducir la grasa abdominal, particularmente la visceral, en adultos con ITG y DT2, lo cual puede disminuir su riesgo metabólico³⁹.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Hemos descrito anteriormente que los cambios en el estilo de vida ayudan a la reducción de peso, mejorar la tolerancia a la glucosa y reducir el riesgo de diabetes a largo plazo³⁶. Sin embargo, la pérdida de peso/actividad física son difíciles de mantener durante periodos prolongados³⁶. Esto se ha visto en los intentos de implementar estrategias similares a las del estudio DPP en la práctica clínica habitual. Si bien, incluso pérdidas pequeñas de peso muestran beneficios para mejorar la tolerancia a la glucosa y en la prevención de la diabetes⁴⁰, es probable que hasta el 40-50% de los sujetos con ITG todavía progresen a DT2 a pesar de la pérdida de peso exitosa, lo cual podrían indicar que la intervención en el estilo de vida, por sí sola, pudiera ser insuficiente para prevenir la diabetes en un gran porcentaje de individuos, principalmente aquellos considerados de alto riesgo²⁵.

Los cambios en el estilo de vida podrían apoyarse para alcanzar las metas de pérdida de peso con el uso de fármacos o tratamiento quirúrgico³⁴. En relación con los fármacos hipoglucemiantes, sabemos que en los estudios clínicos el tratamiento farmacológico ha resultado menos eficaz cuando la metformina se compara con una intervención intensiva del estilo de vida (31 vs. 58%, respectivamente)³⁶. Sin embargo, la pioglitazona ha sido consistentemente dos veces más efectiva que la metformina para reducir la conversión de ITG a DT2⁴¹, mientras que los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) muestran un efecto beneficioso en la pérdida de peso y función de las células β , incluso si la terapia con incretina se interrumpe en estudios a largo plazo^{25,42,43}.

Las guías actuales recomiendan que las personas con alto riesgo de diabetes pueden beneficiarse del apoyo y las opciones farmacoterapéuticas adicionales. Desafortunadamente, ningún agente farmacológico ha sido aprobado para una indicación

específica de prevención de la DT2, por lo que se recomienda sopesar el riesgo frente al beneficio de cada medicamento en apoyo de los objetivos centrados en la persona; además de las consideraciones de costo, efectos secundarios y eficacia. El tratamiento farmacológico hipoglucemiante o de reducción de peso podría reservarse para las poblaciones de mayor riesgo, sobre todo en aquellas personas que siguen siendo intolerantes a la glucosa después de intervenciones fallidas para perder peso que involucran intervenciones estructuradas para cambios en el estilo de vida^{12,34}.

Es importante, entonces, individualizar el riesgo/beneficio de la intervención, ya que múltiples factores (como la edad, el IMC y otras comorbilidades) pueden influir en el riesgo de progresión a diabetes y el riesgo de complicaciones a lo largo de la vida^{12,34}. Como no es factible evaluar de manera sistemática a todos a los individuos en busca de defectos en la sensibilidad a la insulina o en la secreción de insulina²⁵ y aunque los modelos estadísticos predictivos han demostrado su eficacia para identificar a individuos con alto riesgo⁴⁴, en la práctica diaria se recomienda considerar como individuos de alto riesgo (candidatos a un probable tratamiento farmacológico) a aquellos con un IMC ≥ 35 kg/m², aquellos con niveles de glucosa más altos (p. ej., glucosa plasmática en ayunas 110-125 mg/dl, glucosa 2 horas de la curva de 173-199 mg/dl y HbA1c $\geq 6.0\%$), así como mujeres con antecedentes de diabetes gestacional^{12,34}.

Describimos a continuación los fármacos que han sido usados en los estudios de intervención para la prevención de la diabetes.

- Metformina. La metformina ha sido considerada el tratamiento más seguro y económico en la prevención de la diabetes^{12,15}. Con una dosis de 850 mg dos veces al día, el estudio DPP demostró a los 2.8 años de seguimiento que el grupo de

tratamiento con metformina tenían una incidencia del 31% menor que el grupo placebo⁴⁵. Posteriormente, el DPPOS abordó los efectos a largo plazo de la metformina, mostrando una disminución en la reducción del riesgo del 18% en comparación con el placebo hasta 10 y 15 años después de la aleatorización⁴⁶. Debemos considerar los efectos gastrointestinales y que el uso a largo plazo de metformina puede estar asociado con la deficiencia bioquímica de vitamina B12. En aquellas personas con intolerancia gastrointestinal se puede optar por reducir la dosis o retirar el fármaco. Y por último, la ADA recomienda realizar la medición periódica de los niveles de vitamina B12 en individuos tratados con metformina, especialmente en aquellos con anemia o neuropatía periférica y suplementar en caso necesario¹².

- Tiazolidinedionas. Las tiazolidinedionas son fármacos reconocidos por mejorar la sensibilidad a la insulina en adipocitos, músculo e hígado⁴⁷. El estudio *Actos Now for Prevention of Diabetes (ACT NOW)* mostró que, en comparación con el placebo, la pioglitazona redujo el riesgo de conversión de la ITG en DT2 en un 72%⁴¹.
- Análogos de GLP-1. En el ensayo *Satiety and Clinical Adiposity Liraglutide Evidence in Nondiabetic and Diabetic Individuals (SCALE)* hasta un 61% de los participantes presentaban prediabetes muy relacionada con la pérdida de peso. En la extensión del estudio a tres años los sujetos con prediabetes en el grupo de tratamiento con liraglutida mostraron una regresión de prediabetes a normoglucemia del 66% (OR: 3.6; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 3.0-4.4; p < 0.0001), con una reducción del riesgo para DT2 de un 80% en comparación con el placebo (*hazard ratio* [HR]: 0.21; IC95%: 0.13-0.34)⁴².

De manera más reciente los resultados de un estudio que aprovecha un subanálisis los datos de

- los ensayos STEP 1 y STEP 4 para determinar la reducción en el riesgo de DT2 a 10 años con el uso de semaglutida frente a la terapia con placebo, concluyeron que el uso de 2.4 mg de semaglutida podría reducir el riesgo de progresión a DT2 a los 10 años en un 60%⁴³.
- Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. Un subestudio de los ensayos DAPA-HF y DAPA CKD demostró que la dapagliflozina redujo la diabetes de nueva aparición en un 32%. Evidentemente, las limitaciones principales de estos estudios residen en que los participantes presentaban insuficiencia renal o cardíaca en diversos estadios y que ninguno de los ensayos clínicos fue desarrollado para evaluar el impacto del fármaco en la regresión de los estados de ITG a normoglucesmia largo plazo⁴⁸.
 - Otros fármacos. Los inhibidores de la alfa glucosidasa, como la acarbosa y el orlistat, se han estudiado como fármacos para prevenir la progresión de ITG a diabetes³⁷ y pueden ser usados en algunos casos^{12,34}.

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON INTOLERANCIA A LA GLUCOSA

Sabemos que el riesgo de diabetes es un *continuum* y que muchos pacientes progresarán a diabetes incluso con un tratamiento bien establecido; mientras que otros pueden presentar una regresión a la normoglucesmia^{25,26}. El seguimiento podría realizarse de acuerdo con el riesgo individualizado de cada persona^{6,12,34} (Fig. 2). De esta manera, clasificar de alto o bajo riesgo, de acuerdo con los factores de riesgo o por medio de herramientas de cribado validadas, nos ayudará a determinar qué individuos requerirán pruebas glucémicas. Usando los resultados de la glucosa plasmática de ayuno y la HbA1c como pruebas iniciales se podría identificar a

individuos con riesgo moderado de progresión a diabetes (aquellos con GPA < 100 mg/dl y HbA1c < 6%) o con riesgo más alto (aquellos con GPA 100-125 mg/dl y HbA1c 6-6.4%). Ambos grupos serían candidatos para iniciar cambios en el estilo de vida y otorgar apoyo mediante grupos de ayuda, herramientas tecnológicas y seguimiento cada uno a tres años^{12,13,49}. Por su parte, los individuos de alto riesgo podrían requerir complementar su diagnóstico con una CTG 2 h para identificar aquellos con ITG o ICG u otros biomarcadores como la CTG a 1 hora; y así poder tomar la decisión de quiénes podrían beneficiarse con estrategias más intensivas de cambios en el estilo de vida o tratamiento farmacológico, sobre todo cuando permanecen con hiperglucesmia a pesar del tratamiento no farmacológico^{12,25,49}.

CONCLUSIONES

La prediabetes es un estado de alto riesgo para el desarrollo de diabetes y tras complicaciones relacionadas con el síndrome metabólico. Evaluar el riesgo individual de las personas hará posible identificar aquellas con mayor riesgo y que requieren con estrategias centradas en la persona más intensivas de tipo no farmacológico o beneficiarse de un tratamiento farmacológico con el fin de retrasar al máximo la progresión de la ITG a la DT2.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiamiento durante todo el proceso de realización del presente trabajo.

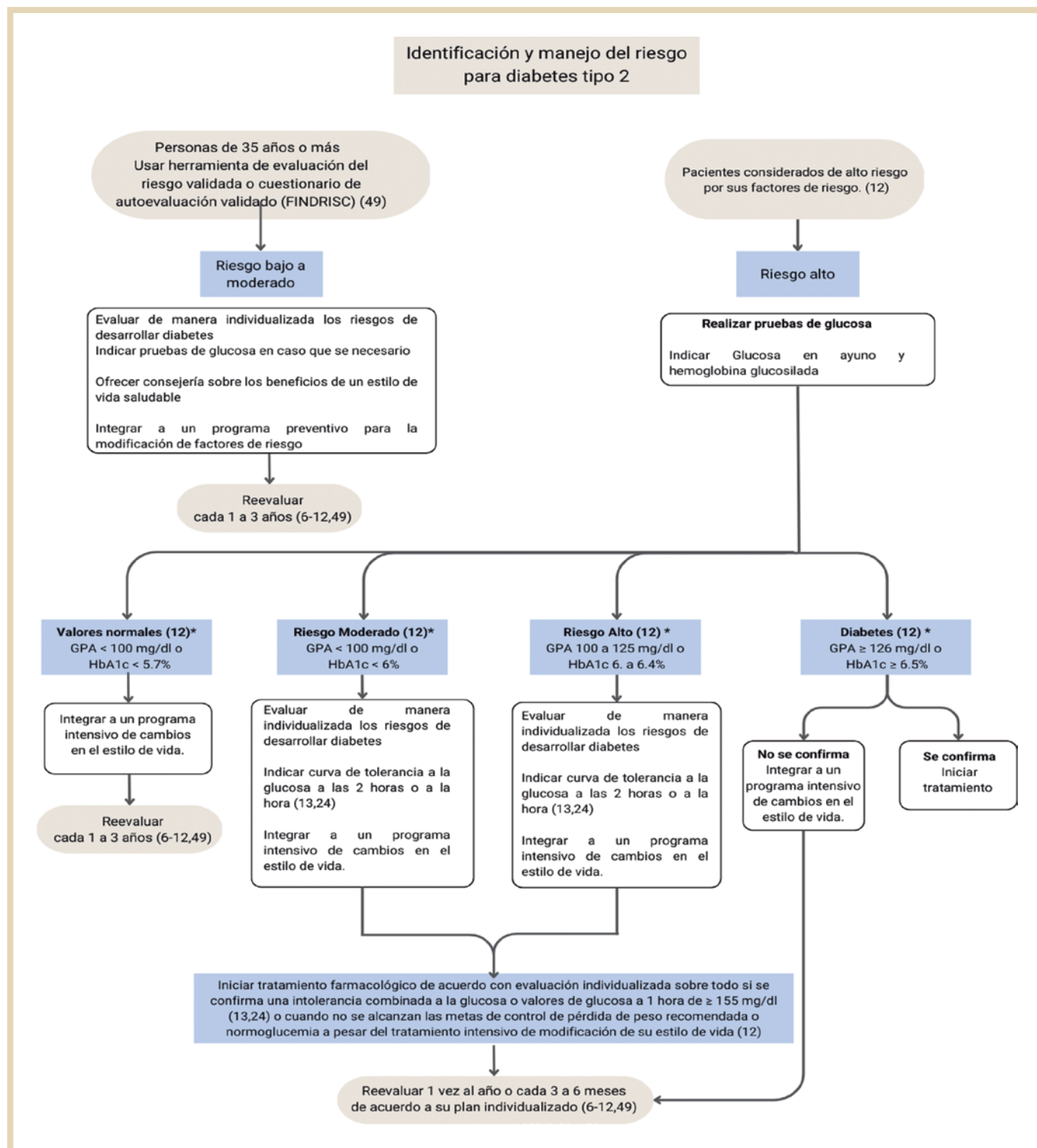


FIGURA 2. Algoritmo para la identificación y manejo del riesgo para diabetes tipo 2. Este algoritmo es una propuesta del autor basada en la evidencia analizada en este artículo de revisión que no suplente las actuales guías y recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la prediabetes ni el juicio clínico durante la valoración de las personas en riesgo de diabetes. En los subíndices se muestran las referencias en las cuales se basan algunos de los puntos descritos.

*Criterios diagnósticos de la *American Diabetes Association*.

GPA: Glucosa Plasmática en Ayuno; HbA1c: hemoglobina glucosilada.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2022. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S15-S33.
- Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la diabetes de la FID. 9.ª ed. [Internet]. Federación Internacional de Diabetes; 2019. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/>
- Roglic G. Global report on diabetes. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.
- Warren B, Pankow JS, Matsushita K, Punjabi NM, Daya NR, Grams M, et al. Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(1):34-42.
- Yip WCY, Sequeira IR, Plank LD, Poppitt SD. Prevalence of Pre-Diabetes across Ethnicities: A Review of Impaired Fasting Glucose (IFG) and Impaired Glucose Tolerance (ITG) for Classification of Dysglycaemia. *Nutrients*. 2017;9(11):1273.
- Rosas-Saucedo J, Caballero AE, Brito-Córdova G, García-Bruce H, Costa-Gil J, Lyra R, et al. Consenso de Prediabetes. Documento de posición de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). *ALAD*. 2017;7(4):184-202.
- Leyva Jiménez R, Tanivet López-Carrera M, Rodríguez Guzmán E, Cervantes Navarro DM. Identificación de prediabetes en grupos de riesgo: una oportunidad para prevenir la enfermedad. *Aten Primaria*. 2019;51(10):663-4.
- Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Prediabetes and What It Means: The Epidemiological Evidence. *Annu Rev Public Health*. 2021;42:59-77.
- Al-Sofiani ME, Ganji SS, Kalyani RR. Body composition changes in diabetes and aging. *J Diabetes Complications*. 2019;33(6):451-9.
- Chobot A, Górowska-Kowolik K, Sokołowska M, Jarosz-Chobot P. Obesity and diabetes-Not only a simple link between two epidemics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(7):e3042.
- Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1130-9.
- American Diabetes Association. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S39-S45.
- Bergman M, Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Manco M, Sesti G, Fiorentino TV, et al. Review of methods for detecting glycemic disorders. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;165:108233.
- World Health Organization. Global report on Diabetes [Internet]. World Health Organization; 2016. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241565257>
- Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019 [Internet]. ALAD; 2019 [consulta: 20 de junio de 2022]. Disponible en: http://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
- World Health Organization. Global report on Diabetes [Internet]. World Health Organization; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Jagannathan R, Neves JS, Dorcelly B, Chung ST, Tamura K, Rhee M, et al. The Oral Glucose Tolerance Test: 100 Years Later. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:3787-805.
- Jagannathan R, Sevick MA, Fink D, Dankner R, Chetrit A, Roth J, et al. The 1-hour post-load glucose level is more effective than HbA1c for screening dysglycemia. *Acta Diabetol*. 2016;53(4):543-50.
- Jagannathan R, Sevick MA, Li H, Fink D, Dankner R, Chetrit A, et al. Elevated 1-hour plasma glucose levels are associated with dysglycemia, impaired beta-cell function, and insulin sensitivity: a pilot study from a real world health care setting. *Endocrine*. 2016;52(1):172-5.
- Fiorentino TV, Marini MA, Succurro E, Andreozzi F, Perticone M, Hribal ML, et al. One-Hour Postload Hyperglycemia: Implications for Prediction and Prevention of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3131-43.
- Rett K, Gottwald-Hostalek U. Understanding prediabetes: definition, prevalence, burden and treatment options for an emerging disease. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(9):1529-34.
- Kanat M, Winnier D, Norton L, Arar N, Jenkinson C, DeFronzo RA, et al. The relationship between {beta}-cell function and glycated hemoglobin: results from the veterans administration genetic epidemiology study. *Diabetes Care*. 2011;34(4):1006-10.
- Meijnikman AS, Block CEM de, Dirinck E, Verrijken A, Mertens I, Cortouts B, et al. Not performing an OGTT results in significant underdiagnosis of (pre)diabetes in a high risk adult Caucasian population. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(11):1615-20.
- DECODÉ Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care*. 2003;26(3):688-96.
- DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Preservation of β -cell function: the key to diabetes prevention. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):2354-66.
- Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf M-I, Takwoingi Y. Intermediate hyperglycaemia as a predictor for the development of type 2 diabetes: prognostic factor exemplar review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017(5):CD012661.
- Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*. 2007;30(3):753-9.
- Fiorentino TV, Marini MA, Andreozzi F, Arturi F, Succurro E, Perticone M, et al. One-Hour Postload Hyperglycemia Is a Stronger Predictor of Type 2 Diabetes Than Impaired Fasting Glucose. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):3744-51.
- Abbasi A, Peelen LM, Corpeleijn E, van der Schouw YT, Stolk RP, Spijkerman AMW, et al. Prediction models for risk of developing type 2 diabetes: systematic literature search and independent external validation study. *BMJ*. 2012;345:e5900.
- Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26(3):725-31.
- Bernabe-Ortiz A, Perel P, Miranda JJ, Smeeth L. Diagnostic accuracy of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) for undiagnosed T2DM in Peruvian population. *Prim Care Diabetes*. 2018;12(6):517-25.

32. Nieto-Martínez R, González-Rivas JP, Aschner P, Barengo NC, Mechnick JI. Transculturalizing Diabetes Prevention in Latin America. *Ann Glob Health*. 2017;83(3-4):432-43.
33. Liu Q, Zhang M, He Y, Zhang L, Zou J, Yan Y, et al. Predicting the Risk of Incident Type 2 Diabetes Mellitus in Chinese Elderly Using Machine Learning Techniques. *J Pers Med*. 2022;12(6):905.
34. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, McGill JB, Berga SL, Bush M, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. *Endocr Pract*. 2022;28(10):923-1049.
35. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22.
36. Perreault L, Pan Q, Mather KJ, Watson KE, Hamman RF, Kahn SE. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2012;379(9833):2243-51.
37. Khetan AK, Rajagopalan S. Prediabetes. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):615-23.
38. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753-86.
39. Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH, Malin SK, Rodriguez NR, Crespo CJ, et al. Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc*. 2022;54(2):353-68.
40. Dunkley AJ, Bodicoat DH, Greaves CJ, Russell C, Yates T, Davies MJ, et al. Diabetes prevention in the real world: effectiveness of pragmatic lifestyle interventions for the prevention of type 2 diabetes and of the impact of adherence to guideline recommendations: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2014;37(4):922-33.
41. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1104-15.
42. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;389(10077):1399-409.
43. Timothy Garvey W, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rinnov AR, Wilkinson LJ. 2-LB: Semaglutide 2.4 mg Reduces the 10-Year T2D Risk in People with Overweight/Obesity. *Diabetes*. 2022;71(Suppl_1).
44. Wang H, Zheng X, Bai Z-H, Lv J-H, Sun J-L, Shi Y, et al. A Retrospective Population Study to Develop a Predictive Model of Prediabetes and Incident Type 2 Diabetes Mellitus from a Hospital Database in Japan Between 2004 and 2015. *Med Sci Monit*. 2020;26:e920880.
45. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
46. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(11):866-75.
47. Thrasher J. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies. *Am J Med*. 2017;130(6S):S4-S17.
48. Rossing P, Inzucchi SE, Vart P, Jongs N, Docherty KF, Jhund PS, et al. Dapagliflozin and new-onset type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease or heart failure: pooled analysis of the DAPA-CKD and DAPA-HF trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(1):24-34.
49. CENETEC. Diagnóstico y tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención: Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. [Internet]. México: CENETEC; 2018 [consultado: diciembre 2022]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-718-18/ER.pdf>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Cambios en el microbioma intestinal observados en la diabetes tipo 2 y en la nefropatía diabética

Changes in the gut microbiome seen in type 2 diabetes and diabetic nephropathy

Rogelio F. Jiménez-Ortega* y Emma López-Espinosa

Departamento de Ciencias de la Acupuntura, Universidad Estatal del Valle de Ecatepec, Ecatepec de Morelos, Mor., México

RESUMEN

La nefropatía diabética (ND) es una de las principales complicaciones crónicas de la diabetes mellitus (DM) y una de las principales causas de enfermedad renal terminal. En los últimos años diferentes estudios han revelado el papel del microbioma intestinal en el desarrollo de la enfermedad renal crónica y la DM. Los metabolitos producidos por el microbioma intestinal tales como los lipopolisacáridos, ácidos grasos de cadena corta y el N-óxido de trimetilamina se han identificado como mediadores de la diafonía microbiana. La desregulación del microbioma resulta en la deficiencia de estos metabolitos y otros subproductos derivados del metabolismo, lo cual favorece el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas, incluida la ND. Sin embargo, actualmente no está del todo claro si los cambios que se observan en el microbioma intestinal son causales o tienen asociación con estas enfermedades, tampoco se sabe con precisión qué microbioma muestra efectos protectores en humanos. Por lo que el objetivo de esta revisión es abordar la posible contribución del microbioma intestinal en la patogenia de la ND y su papel como diana terapéutica.

Palabras clave: Diabetes. Microbioma. Nefropatía diabética.

ABSTRACT

Diabetic nephropathy (DN) is one of the main chronic complications of diabetes mellitus (DM) and one of the main causes of end-stage renal disease. In recent years, different studies have revealed the role of the intestinal microbiome in the development of chronic kidney disease and DM. Metabolites produced by the gut microbiome such as lipopolysaccharides, short-chain fatty acids, and trimethylamine N-oxide have been identified as mediators of microbial crosstalk. Dysregulation of the microbiome results in deficiency of these metabolites and other by-products derived from metabolism, which favors the development of chronic degenerative diseases, including DN. However, it is currently not entirely clear whether the changes observed in the intestinal microbiome are causal or associated with these diseases, nor is it precisely known that the microbiome shows protective effects in humans. Therefore, the objective of this review is to address the possible contribution of the intestinal microbiome in the pathogenesis of ND and its role as a therapeutic target.

Keywords: Diabetes. Microbiome. Diabetic nephropathy.

***Correspondencia:**

Rogelio F. Jiménez-Ortega
E-mail: rfrankjo@gmail.com

Fecha de recepción: 26-11-2022

Fecha de aceptación: 11-01-2023

DOI: 10.24875/ALAD.22000029

Disponible en internet: 11-05-2023

Rev ALAD. 2022;12:152-66

INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética (ND) se caracteriza por la pérdida de función renal causada por la DM. La proteinuria, hipertensión y reducciones progresivas de la función renal son las complicaciones más comunes de esta enfermedad y la principal causa de ERC. Factores de riesgo, como la disminución en la tasa de filtración glomerular, altos niveles de glucosa en sangre, hipertensión arterial, perfiles lipídicos alterados y un aumento progresivo en la excreción de albúmina (A1-300 mg/g), favorecen el desarrollo de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) y permiten la formación de anomalías estructurales, como el engrosamiento de la membrana basal glomerular, expansión mesangial con acumulación de matriz extracelular, modificaciones en células epiteliales glomerulares (podocitos), ensanchamiento, glomeruloesclerosis y fibrosis tubulointersticial^{1,2}. Estudios epidemiológicos sugieren que factores genéticos pueden estar asociados con el desarrollo de la ND, ya que incluso pacientes con un buen control glucémico llegan a desarrollar ERC, sugiriendo que la susceptibilidad genética puede desempeñar un papel fundamental en la patogenia de la DM³. Por otro lado, tratamientos dirigidos a inhibir el sistema renina-angiotensina-aldosterona en combinación con nuevos medicamentos han demostrado eficiencia en la reducción de síntomas de la DM asociada con comorbilidad cardiovascular y desaceleración de la progresión de ERC de pacientes que viven con DM². Sin embargo, el riesgo de desarrollar ERCA sigue siendo elevado, por lo que se requieren nuevos enfoques para el tratamiento de esta enfermedad⁴. En este sentido, la modulación de la inflamación renal y el eje intestino-riñón pueden representar un nuevo blanco terapéutico en el tratamiento de la ND por medio del estudio del microbioma intestinal. El microbioma intestinal se refiere a la población total de microorganismos con sus metabolitos y genes que colonizan el tracto gastrointestinal, además en

los últimos años el microbioma se ha reconocido por su asociación con diferentes enfermedades metabólicas, como la obesidad⁵, enfermedades cardiovasculares⁶ y diabetes⁷. El tracto gastrointestinal humano alberga cientos de especies bacterianas, que en conjunto comprenden de 10-100 billones de microorganismos, que codifican aproximadamente 150 veces más proteínas que el genoma humano. Muchos estudios han demostrado que el microbioma intestinal modula la inmunidad y el metabolismo, tanto local como sistémico por medio de inducción de inflamación crónica y por alteración del metabolismo microbiano y el microambiente⁸. La evidencia ha demostrado que cambios en la composición y proporción del microbioma intestinal se relacionan con un aumento en el riesgo de desarrollar DM² y otras complicaciones asociadas⁹. Así mismo, la mejora del microbioma intestinal ha demostrado disminuir los síntomas de la DM, mejora en la tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina en pacientes que viven con DM²^{10,11}. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre el microbioma intestinal y su potencial en el metabolismo del huésped humano, así como su asociación con el desarrollo de la ND y otras enfermedades metabólicas.

MICROBIOMA INTESTINAL

En la última década muchos estudios epidemiológicos, fisiológicos y ómicos validados en modelos animales y líneas celulares han demostrado que la influencia ambiental en la salud humana y el riesgo de enfermedad puede estar mediado o influenciado por comunidades microbianas. Estas comunidades de microorganismos han sido denominadas colectivamente como «microbiota» e incluyen una gran cantidad de bacterias, arqueas, bacteriófagos, virus y hongos que coexisten e interactúan en las superficies humanas y en todas las cavidades

corporales, los cuales en su mayoría son microorganismos comensales o mutualistas¹². Los genes microbianos (el microbioma) de un individuo representan un repertorio genético mayor a un orden de magnitud que el mismo genoma humano y la mayoría de estos microorganismos residen en los intestinos, donde están influenciados por factores biológicos, como el modo de nacimiento, la alimentación infantil, el estilo de vida, el consumo de fármacos y la genética del huésped. Las funciones del microbioma intestinal son importantes y variadas, como el entrenamiento de la inmunidad del huésped, digestión de los alimentos, regulación de la función endocrina intestinal, señalización neurológica, modificación de la acción y metabolismo de los fármacos y eliminación de toxinas¹³. Actualmente se sabe que el microbioma intestinal funciona como un modulador central que influye en la homeostasis y metabolismo del huésped. La interrupción de la homeostasis del huésped inducida por ciertas bacterias aumenta la posibilidad de un estado de enfermedad que provoca toxicidad sistémica a partir de subproductos bacterianos¹⁴. En los humanos adultos, aproximadamente 100 billones de microorganismos se encuentran colonizando predominantemente el tracto gastrointestinal y la población más grande reside en el colon¹⁵. Actualmente el proyecto Microbioma humano busca obtener una mayor comprensión de las comunidades bacterianas «normales» y de su fisiología por medio de estudios a nivel poblacional¹⁶. El estudio del microbioma se realiza mediante la taxonomía, la cual permite identificar la estructura de un microbioma particular dentro de varios grupos de microorganismos, basándose en la similitud mutua o relación evolutiva. Los rangos (niveles) más utilizados en orden ascendente son especies, géneros, familias, ordenes, clases, filos y dominios¹⁷. La distribución relativa de bacterias intestinales y arqueas es exclusiva para cada individuo debido a diferentes factores, como la diversidad a nivel cepa,

diferencias en las tasas de crecimiento microbiano¹⁸, variantes estructurales de los genes microbianos¹⁹, influencia de la variación interindividual a estímulos ambientales y por la genética del huésped. En general, existe una gran diversidad de taxones que incluyen una gran cantidad de genes microbianos y núcleos de microbiomas estables que caracterizan a las comunidades microbianas sanas en el intestino. Sin embargo, es importante señalar que una tasa elevada de diversidad y riqueza de microorganismos no debe considerarse como indicador imparcial de un microbioma saludable, debido a que el tiempo de tránsito intestinal afecta a la riqueza microbiana, por ejemplo, un tiempo de tránsito prolongado puede resultar en una mayor riqueza, pero no en un microbioma intestinal saludable²⁰.

PÉRDIDA DE LA DIVERSIDAD MICROBIANA INTESTINAL

Hoy en día se sabe que la composición del microbioma está relacionada con diversas enfermedades, lo que motiva a los investigadores a identificar potenciales biomarcadores basados en el microbioma intestinal con fines diagnósticos y clínicos. Sin embargo, la composición del microbioma entre poblaciones de individuos sanos lo dificulta. Por ejemplo, poblaciones con estilos de vida moderna, que están expuestas a múltiples agentes antimicrobianos comparadas con poblaciones rurales muestran una diversidad microbiana intestinal reducida. La urbanización, el alcantarillado, estándares de vivienda más altos y la mejora de la higiene en general ha conducido a una disminución en la abundancia de los géneros *Bacteroidetes*, *Prevotella*, *Lactobacillus*, *Desulfovibrio* y *Oxalobacter* en el microbioma intestinal²¹. Esta disminución en la diversidad del microbioma se correlaciona con un aumento en la prevalencia de trastornos metabólicos crónicos frecuentes. De

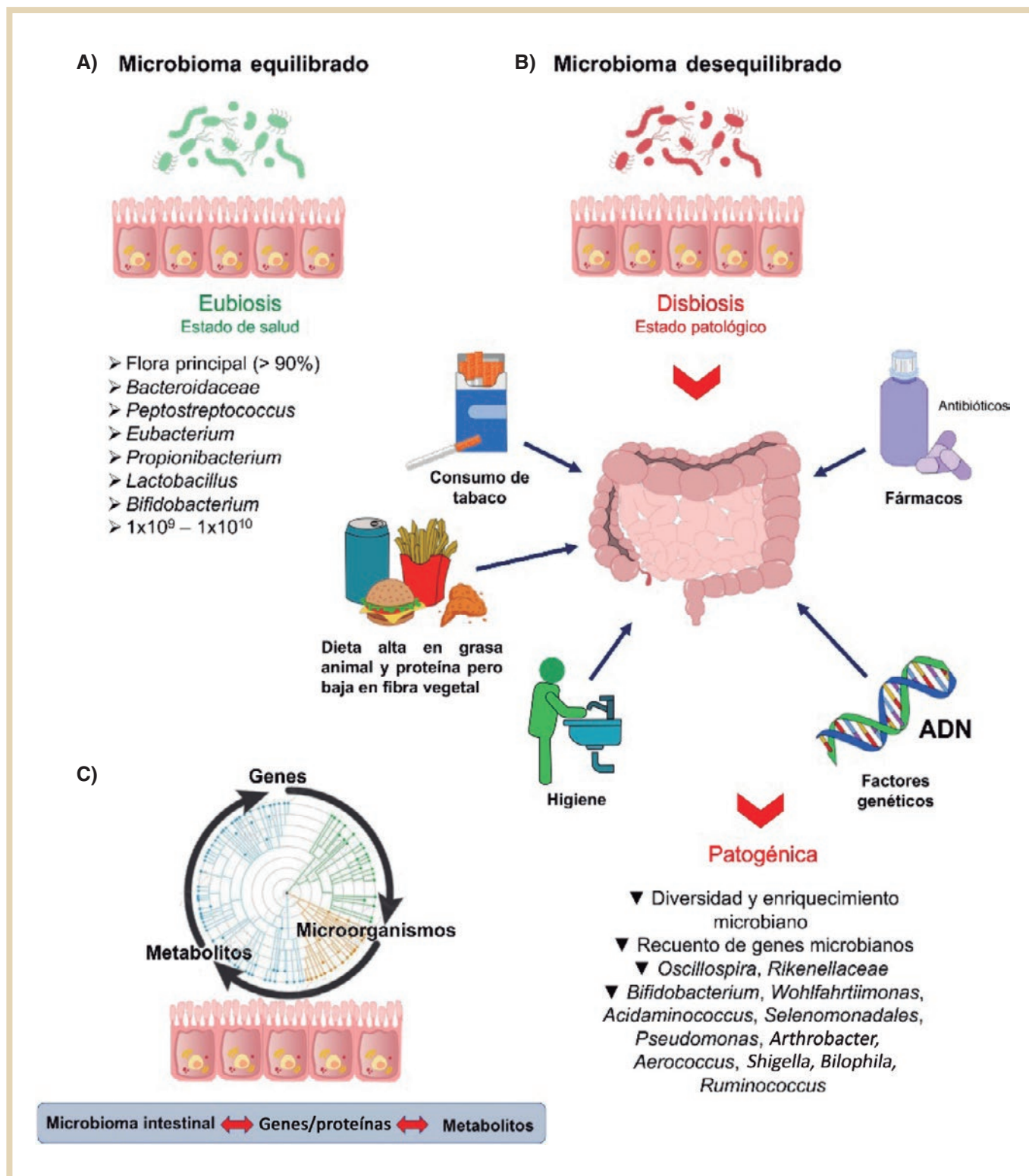


FIGURA 1. Relación del microbioma intestinal humano en estado de eubiosis/disbiosis y el riesgo de desarrollo de nefropatía diabética (ND). **A:** se muestra el estado de eubiosis con un microbioma equilibrado que refleja un buen estado de salud. **B:** estado de disbiosis, microbioma alterado afectado por factores ambientales que favorecen la pérdida de géneros bacterianos necesarios para un buen estado de salud, conduciendo al desarrollo de ND. **C:** interacción entre microbioma intestinal, genes/proteínas y metabolitos.

este modo, tanto en personas delgadas como en personas con obesidad se observa una disminución en la riqueza de genes microbianos que se relaciona con un aumento relativo del tejido adiposo, resistencia a la insulina, inflamación y dislipidemia²². Las causas precisas que conducen a la disminución de la riqueza de genes y diversidad microbiana en países desarrollados son poco claras. Sin embargo, aunado a las condiciones de vida antes mencionadas, es posible que el uso de antibióticos para combatir enfermedades infecciosas pueda estar asociado con el desarrollo de estas comorbilidades²³. Recientes estudios han demostrado que el uso de antibióticos durante el embarazo y en la primera infancia podría modificar la composición del microbioma intestinal de los niños, incluso se ha observado un incremento en la incidencia de la obesidad en etapas tempranas. Por otro lado, el tratamiento en jóvenes y adultos sanos con antibióticos de amplio espectro conduce a la eliminación de bacterias comensales y mutualistas²⁴. Sin embargo no existe evidencia contundente que demuestre que el uso de antibióticos sea la causa principal de alteraciones del microbioma intestinal y el dismetabolismo, ya que los efectos de los antibióticos sobre el microbioma intestinal y el metabolismo también pueden depender de la genética del huésped y otros factores ambientales como la alimentación, la higiene y el consumo de tabaco, entre otros (Fig. 1)²⁵. La ausencia de intervenciones clínicamente controladas, dirigidas a restaurar la riqueza y diversidad de las comunidades microbianas intestinales que se asocian con trastornos crónicos, no se puede evaluar con facilidad, ya que no se sabe si la microbiota intestinal es parte de la causalidad de la enfermedad o una adaptación secundaria en estados de enfermedades crónicas no transmisibles. La evidencia ha demostrado que en personas con obesidad, por medio de intervenciones dietéticas se puede restaurar la baja riqueza de genes microbianos y el metabolismo del huésped²⁶.

MICROBIOMA INTESTINAL Y EL DESARROLLO DE ENFERMEDADES METABÓLICAS

Los mecanismos mediante los cuales el microbioma intestinal influye en el desarrollo de enfermedades metabólicas aún están en desarrollo. Diferentes estudios en modelos animales se han enfocado en la relación microorganismo-huésped, lo que ha permitido analizar el impacto de las intervenciones del microbioma en la patogenia de enfermedades como la obesidad y DM2. Estudios en modelos murinos libres de gérmenes (LG) han mostrado características que indican resistencia al desarrollo de obesidad inducida por el consumo de una dieta alta en calorías, sugiriendo que el microbioma intestinal juega un papel fundamental como agente causal²⁷. En un estudio realizado por Bäckhed et al. en 2004 con ratones convencionales (C57BL/6) y ratones LG que tuvieron acceso a comida ilimitada, estos observaron que los ratones LG mostraron menos grasa corporal (42%) con respecto a los ratones convencionales a pesar de ingerir un consumo diario del 29% más comida. También se observó que el grupo de ratones LG pesaban significativamente menos y eliminaban el doble de calorías en sus heces con respecto al grupo de ratones convencionales, demostrando que los ratones LG obtienen menos energía de sus dietas, lo que sugiere que la presencia del microbioma intestinal aumenta la obtención de energía²⁸. Por otro lado, Turnbaugh et al., en 2006, realizaron un trasplante de microbioma extraído de un grupo de ratones obesos y un grupo de ratones delgados el cual fue transferido a dos grupos de ratones LG (delgados), los cuales recibieron cantidades iguales de comida durante 14 días. Los resultados mostraron que el grupo de ratones LG que recibió la microbiota «obesa» había aumentado su peso corporal total, mientras que el grupo de ratones que recibió la microbiota «delgada» permaneció delgado. Además, se analizó el genoma de los ratones obesos y

descubrieron un incremento significativo de los genes β -galactosidasa (*Glb1*), α -galactosidasa (*meIA*), α -glucosidasa (*Gaa*) y 6-fosfofructocinasa (*Pfkl*), que codifican a enzimas involucradas en la degradación de polisacáridos dietéticos que de otro modo no serían digeribles²⁹. En otros estudios se ha analizado la relación entre los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y el microbioma intestinal. Los AGCC son pequeños ácidos monocarboxílicos orgánicos que constituyen los principales metabolitos microbianos, se producen durante la fermentación anaerobia de carbohidratos en el intestino y se han asociado con reducciones en el peso corporal y adiposidad³⁰. Se ha observado que ratones LG también carecen de AGCC, lo que sugiere la importancia del microbioma intestinal en la producción de estas moléculas³¹. Los AGCC se dirigen a las vías de señalización del metabolismo del huésped por medio del acoplamiento con receptores asociados a la proteína G (GPR41, GPR43, GPR119, GPR109A), que abundan en células del sistema inmunitario, células epiteliales y adipocitos. El acoplamiento de *GPR41* tiene la capacidad de iniciar la expresión de leptina en tejido adiposo, mientras que en ratones deficientes de *GPR41* se observó que los niveles de leptina eran considerablemente más bajos comparados con ratones convencionales. La leptina actúa sobre el hipotálamo, reduciendo la ingesta de alimentos mediante la inhibición del neuropéptido Y, posiblemente porque estimula la liberación de melanocortina y de la hormona liberadora de corticotropina, cuya función principal es participar en la regulación del apetito (principalmente de la saciedad), por lo que en modelos murinos la desregulación de la leptina puede conducir al incremento de grasa corporal³². Por otro lado, los ácidos biliares (AB) son metabolitos derivados del colesterol, sintetizados por el hígado y conjugados a partir de glicina y taurina. Aproximadamente el 95% de los AB alcanzan la circulación enterohepática tras su absorción en el íleon terminal. Los ácidos quenodesoxicólico (AQDC)

y cólico (AC) son ácidos primarios, esenciales para la digestión y absorción de lípidos/vitaminas. Bajas cantidades de AB arriban al colon, donde el microbioma intestinal los convierte en metabolitos secundarios por medio de procesos de desconjugación, deshidroxilación y reconjugación, por ejemplo, el ácido desoxicólico (ADC), ácido ursodesoxicólico y el ácido litocólico (ALC). Una vez en el colon, el AQDC y AC son desconjugados y deshidroxilados en la posición 7 α para la formación de ácidos biliares secundarios (ADC y ALC), este proceso es catalizado por actividad enzimática de hidrolasas de sales biliares (HSB) que se encuentran en el microbioma, principalmente por los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterobacter*, *Bacteroidetes* y *Clostridium*³³. La actividad enzimática de la HSB microbiana se encarga de mejorar la actividad de reabsorción intestinal de los AB, promoviendo la colonización intestinal y proporcionando una fuente de azufre, nitrógeno y carbono. Por otro lado, la enzima 7 α / β deshidroxilasa es producida únicamente por los géneros *Clostridium* y *Eubacterium*, que participan en la conversión de AB primarios a secundarios³⁴. Por lo tanto, alteraciones en el microbioma intestinal pueden afectar el metabolismo de los AB conduciendo a una falla en la conversión de AB primarios y resultando en su acumulación. Los AB primarios y los secundarios ejercen efectos biológicos por medio de la activación de receptores, como el receptor X farnesoide nuclear (FXR) o el receptor acoplado a proteína G (TGR5), los cuales son receptores nucleares y de membrana plasmática que controlan la síntesis y el metabolismo de los AB. Los AB primarios son moléculas que se unen al receptor FXR y los secundarios al receptor TGR5, esta interacción activa cascadas de señalización y la activación de genes implicados en la regulación de la homeostasis de la glucosa, el metabolismo de los lípidos, el gasto energético y la inflamación³⁴. La inflamación es un proceso que se asocia con múltiples enfermedades metabólicas entre las que se encuentra la obesidad,

debido a que la expresión y producción de muchos mediadores inflamatorios se encuentran alterados. Actualmente, se sabe que el tejido adiposo es capaz de expresar el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y se ha observado que en tejido adiposo de ratones la expresión de TNF- α se intensifica³⁵. En este sentido, el microbioma intestinal puede agravar la inflamación por medio de la actividad de los lipopolisacáridos (LPS), un componente esencial de las paredes celulares de las bacterias gramnegativas. Se ha observado que los géneros *Fusobacterium*, *Escherichia-Shigella*, *Pseudomonas* y *Campylobacter* prevalecen en el fenotipo obeso. Por otro lado, los LPS de miembros de la familia *Enterobacteriaceae* y *Desulfovibrionaceae* presentan una actividad enzimática de endotoxinas de hasta 1,000 veces mayor que los LPS de *Bacteroidaceae*³⁶. La grasa que se consume en la dieta se incorpora en los triglicéridos para formar quilomicrones, que son necesarios para el transporte sistémico y tienen alta afinidad por los LPS. Por lo tanto, la absorción intestinal de la grasa promueve el transporte directo de los LPS a la circulación sistémica. Una vez que los LPS están disponibles en la circulación sistémica, son reconocidos por la respuesta innata y local para subsecuentemente liberar moléculas proinflamatorias como TNF- α , interleucina [IL] 1, IL-6 y la enzima óxido-nítrico-sintasa inducible, además se cree que los LPS también desempeñan un papel en el desarrollo de resistencia a la leptina por parte de huésped, lo que provoca hiperfagia y aumento de peso, lo que a su vez produce mayor consumo de grasas, aumento de los LPS y mayor inflamación³⁷. Estudios en grupos de ratones obesos han mostrado niveles significativamente mayores de LPS en plasma e inflamación sistémica con respecto a grupos de ratones delgados. Tras la inyección subcutánea de LPS de *Escherichia coli* en roedores *wild type* que fueron alimentados con comida estándar, desarrollaron inflamación, obesidad, glucemia e insulinemia en ayunas. Un dato interesante es que en un grupo de

ratones *knockout* de CD-14 donde el sistema innato no puede reconocer los LPS, se observó una reducción o incluso falta total de desarrollo de la mayoría de las características de las enfermedades metabólicas inducidas por alimentos altos en calorías o inyección de LPS³⁸.

MICROBIOMA INTESTINAL Y NEFROPATÍA DIABÉTICA

Actualmente se sabe que existe una relación entre la DM2 y alteraciones en el microbioma intestinal. La evidencia de experimentos en modelos humanos y animales sugiere que el microbioma intestinal de pacientes que viven con DM se encuentra significativamente alterada a medida que incrementa el estado de DM y sus complicaciones. En cuanto a la composición del microbioma intestinal de pacientes que viven con DM2 se ha observado una mayor proporción de *Firmicutes/Bacteroidetes* que se han correlacionado positivamente con un incremento de glucosa plasmática y el desarrollo de trastornos metabólicos. La abundancia de *Enterobacterias*, *Collinella*, *Streptococos*, *Lactobacillus* y *Lachnospiraceae* es significativamente mayor en pacientes que viven con DM en comparación con pacientes sanos, además previamente estas bacterias se han asociado con inflamación de bajo grado y pueden inducir la resistencia a la insulina. Un dato interesante es que bacterias productoras de AGCC entre las que se incluyen *Bacteroides*, *Prevotella*, *Lachnospira*, *Roseburia* y *Faecalibacterium* disminuyen su abundancia considerablemente en pacientes que viven con DM con respecto a personas sanas. Uno de los AGCC que actúa como fuente de energía para las células epiteliales del colon es el butirato. Algunos análisis del microbioma intestinal de pacientes que viven con DM2 han revelado una disminución considerable de bacterias productoras de este AGCC, entre las que se encuentran *Akkermansia*, *Bacteroides* y

Faecalibacterium, las cuales participan en la regulación del metabolismo de la glucosa³⁹. Por lo tanto, la disminución de bacterias productoras de butirato puede asociarse con el desarrollo de la patogénesis de la DM. Por otro lado, se ha observado que en una población japonesa que viven con DM2, miembros del género *Blautia* disminuyeron significativamente en comparación con un grupo control. Estos resultados mostraron que el género *Blautia* produce AGCC, cuya abundancia se correlaciona negativamente con la hemoglobina glucosilada y niveles de glucosa plasmática en ayunas⁴⁰. La disminución del microbioma intestinal en la DM suele manifestarse como una disminución de bacterias beneficiosas y un aumento de bacterias perjudiciales. En este sentido, la función del microbioma también cambia en cierta medida. Otros estudios muestran que las funciones microbianas intestinales como la producción de butirato y tirosina se encuentran alterados en la DM2 con respecto a grupos controles. Algunos medicamentos antidiabéticos pueden prevenir la progresión de la DM o aliviar los síntomas mediante la regulación del microbioma y la reducción de la inflamación mediada por endotoxinas y microorganismos. Medicamentos como la metformina pueden controlar la DM por medio de la regulación de la estructura y función del microbioma intestinal, ya que pueden fortalecer las conexiones positivas entre los géneros microbianos, donde se ha observado una disminución de *Intestinibacter* y un aumento en la abundancia de *Escherichia*, *Bifidobacterium* y *Akkermansia muciniphila*. Las *Bifidobacteriaceae* actúan como probióticos y se encargan de mejorar la endotoxemia y la tolerancia a la glucosa, mientras que *Akkermansia muciniphila* disminuye los síntomas de la DM2 al reducir el estrés oxidativo y la inflamación⁴¹. La dapagliflozina es un fármaco que puede mejorar los efectos de la DM2 por medio del ajuste del microbioma intestinal. En modelos murinos se ha observado una disminución en los niveles de glucosa en sangre después del tratamiento con

dapagliflozina y metformina, los resultados muestran que después de un tratamiento con dapagliflozina los géneros dominantes del microbioma fueron *Ruminococcaceae* y *Desulfovibrionaceae* (proteobacteria), además se observó una disminución de *Bacteroidetes/Proteobacteria* y de *Actinobacteria* y *Spirochaetes* en comparación con el tratamiento con metformina, donde se encontró una mayor abundancia de *Ruminococcaceae* y *Muribaculaceae*. Curiosamente, en un estudio realizado con ratas obesas con diabetes se observó que la cirugía gástrica en Y de Roux (CGYR) y la gastrectomía en manga mejoraron considerablemente los perfiles de glucosa y aumentaron la diversidad del microbioma con respecto a grupos con cirugías simuladas. Sin embargo, también se observó que el grupo con CGYR dio como resultado una mayor abundancia de *Proteobacteria*, *Gammaproteobacteria*, *Betaproteobacteria*, *Fusobacteria* y *Clostridium* con respecto a un grupo control y una disminución de los niveles de insulina sérica⁴². Actualmente existen algunos estudios sobre cambios en el microbioma intestinal en la ND. Sin embargo, la relación causa-consecuencia entre las alteraciones de la microbiota intestinal y la enfermedad renal es compleja y difícil de diseccionar, distintos mecanismos están implicados por la alteración de la barrera intestinal y modificaciones en la composición del microbioma; por ejemplo, el factor dietario, ya que se sabe que contribuye sustancialmente en las modificaciones de la composición y el metabolismo del microbioma intestinal. Se ha observado que algunas de las restricciones típicas dietéticas, antes consideradas como obligatorias en el tratamiento conservador de la ND, son la causa del empeoramiento de la disbiosis intestinal. La fibra dietética es el principal sustrato para la fermentación bacteriana colónica. Sin embargo, los pacientes con ND suelen tener una ingesta baja de fibras dietéticas, debido principalmente a la necesidad de controlar la ingesta de potasio. Las principales fuentes de potasio y fibra en la dieta son frutas y

verduras, que según reportes son bajas en la dieta de pacientes con ND. La ingesta reducida de fibras, además de otros factores asociados con el tratamiento de la ND, estilo de vida y comorbilidades, pueden prolongar el tiempo de tránsito gastrointestinal, lo que conduce a un mayor tiempo de fermentación de carbohidratos en los segmentos proximales del intestino, reduciendo la disponibilidad de carbohidratos para las bacterias del colon. Además, la digestión y la absorción de proteínas parecen verse afectadas en pacientes con ND, debido a alteraciones en la motilidad del tracto gastrointestinal, hipoclorhidria y sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, lo que aumenta la cantidad de proteína intacta disponible para las bacterias proteolíticas en el colon. Algunos estudios recientes sobre el manejo nutricional de la ND están ampliando la visión de lo que se conoce como «matrices alimentarias», es decir, asociaciones complejas de diferentes categorías de alimentos a menudo nutracéuticos (antioxidantes, fibras, proteínas, vitaminas, etc.) que se encuentran juntos en un mismo alimento. Algunas de estas matrices alimentarias pertenecen a lo que se le conoce como dieta mediterránea y son especialmente ricas en componentes nutracéuticos, por lo que se está replanteando este esquema dietético como adecuado para este tipo de pacientes⁴³.

CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN DEL MICROBIOMA INTESTINAL ASOCIADOS CON NEFROPATÍA DIABÉTICA

La ND también presentan cambios anormales en el microbioma intestinal. En un estudio realizado en población asiática se reclutaron pacientes diagnosticados con ND por biopsia renal, pacientes con DM2 sin enfermedad renal y un grupo control de pacientes sanos. De cada grupo se obtuvieron muestras

fecales para analizar la composición de su microbioma intestinal, los resultados mostraron que los pacientes con DM presentaron mayor abundancia de *Firmicutes* y *Proteobacterias* con respecto al grupo control y ND. De acuerdo con los autores, las proteobacterias aumentan el nivel de LPS circulantes, lo que conduce a una inflamación persistente⁴⁴. La riqueza del microbioma intestinal está basada en la unidad taxonómica operacional y se refiere al grupo de microorganismos en estudio y permite agrupar organismos por similitud. La riqueza identificada en las muestras procedentes de pacientes con ND fue significativamente menor que en pacientes con DM2 y pacientes del grupo control. *Escherichia-Shigella* aumentaron significativamente en el grupo con ND, *Prevotella* disminuyó y la riqueza de los dos géneros permite una distinción entre pacientes con ND y DM. Adicionalmente, el microbioma intestinal promueve el desarrollo de la ND al inducir o agravar procesos inflamatorios. La evidencia sugiere que durante la ND la barrera de la mucosa intestinal se vuelve más permeable debido a anomalías, alteraciones y funciones estructurales, lo cual puede ocurrir incluso antes de la DM. Las bacterias intestinales son capaces de atravesar la barrera intestinal permeable y actuar como patógenos dietarios o antígenos que inducen una respuesta inmunitaria. Un trabajo realizado por Cani et al. en 2008 utilizó ratones db/db que fueron alimentados con una dieta rica en grasas con el fin de alterar su microbioma intestinal y reducir la expresión de proteínas epiteliales que inducen la adhesión intracelular (ZO-1 y ocludina). Estos cambios aumentan la permeabilidad intestinal y mejoran la absorción de LPS, promoviendo la inflamación del tejido adiposo visceral, el estrés oxidativo y la infiltración de macrófagos⁴⁵. En humanos ocurre un proceso similar, donde las señales bacterianas pueden influir en el tono inflamatorio sistémico permitiendo la infiltración de macrófagos y aumentando la inflamación local en el intestino, lo que lleva a una respuesta inflamatoria

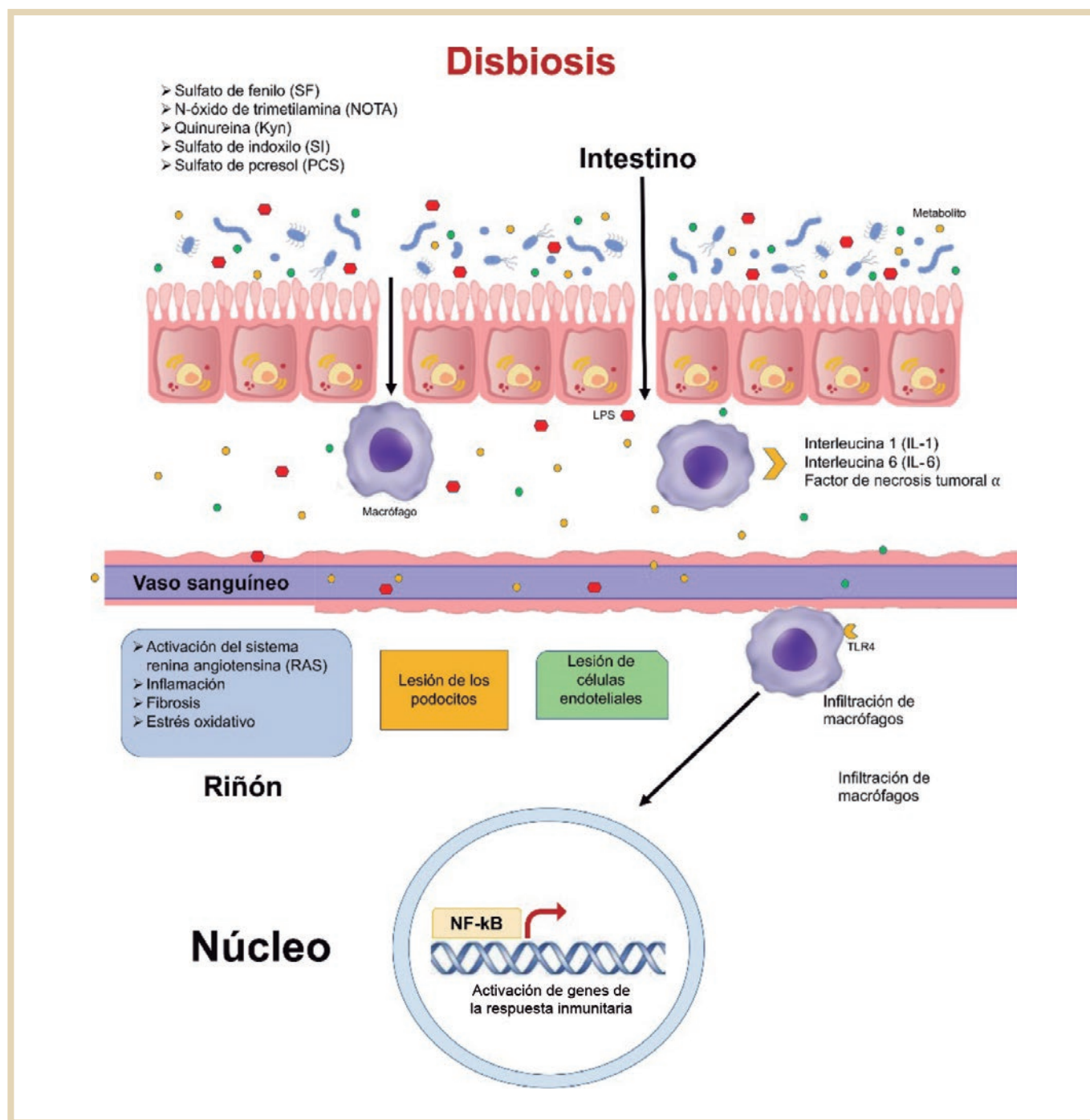


FIGURA 2. Asociación patológica entre la disbiosis intestinal y el desarrollo de nefropatía diabética en el eje intestino-riñón. Las endotoxinas y las toxinas urémicas se acumulan debido a disbiosis de la microbiota intestinal y se filtran a la circulación sistémica a través de una barrera intestinal dañada, lo que produce inflamación y nefrotoxicidad. Por otro lado, la microbiota disbiótica da como resultado una disminución de la microbiota intestinal productora de AGCC. Los AGCC pueden activar los receptores acoplados a la proteína G transmembrana, que estimulan aún más la secreción del péptido 1 similar al glucagón. La estimulación directa de los macrófagos del tejido adiposo con LPS induce fibrosis dependiente de TLR4 y aumenta la expresión de IL-6 y TNF- α que podría anularse con la inhibición de NF- κ B. GCC: ácidos grasos de cadena corta; IL-6: interleucina 6; LPS: lipopolisacáridos; TLR4: receptor tipo *toll* 4; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; NF- κ B: factor nuclear κ B.

generalizada que llega a varios órganos del cuerpo, conduciendo a una inflamación excesiva y una resistencia exponencial a la insulina. Actualmente se sabe que el tejido adiposo, el hígado, el músculo, el tracto gastrointestinal, el páncreas, los riñones y el cerebro juegan un papel importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina y sus secuelas relacionadas, este conjunto de tejidos forma el conocido octeto de DeFronzo, que contribuye al desarrollo de la intolerancia a la glucosa. Se ha sugerido que la inflamación crónica del tejido adiposo es un factor subyacente en la obesidad y la resistencia a la insulina. En los últimos años se ha demostrado que el colon es el primer órgano en responder a una dieta alta en grasas y contribuir a la inflamación del tejido adiposo y resistencia a la insulina. Una dieta rica en grasas conduce a varios cambios morfológicos e inmunológicos en el colon, incluida una mayor infiltración de macrófagos acompañada de una mayor expresión de genes proinflamatorios, incluidos TNF- α e IL-1B. Los efectos directos de señales bacterianas actúan sobre los macrófagos del tejido adiposo con LPS, lo que induce fibrosis del tejido adiposo de manera dependiente del receptor tipo *toll* 4 (TLR4), aumentando la IL-6 y el TNF, que podría anularse con la inhibición del factor de transcripción NF-kB (Fig. 2). Estos cambios producidos por el microbioma pueden ser reversibles con el uso de antibióticos, incluso algunos agentes pueden mejorar la barrera de la mucosa intestinal, disminuir la permeabilidad intestinal, reducir la inflamación y reducir los síntomas de la ND⁴⁶. En otros estudios se ha evaluado el papel del microbioma intestinal modulado por patrones nutricionales sobre la ND. En un estudio realizado por Cai et al. en 2020, los autores evaluaron la administración oral del resveratrol sobre el microbioma intestinal de ratones db/db con ND. Demostraron que el resveratrol mejora la función de barrera intestinal y mejora la permeabilidad intestinal y la inflamación. La composición del microbioma intestinal presentó alteraciones significativas

comparada con la composición del microbioma intestinal de ratones control. Se observó que la disbiosis en ratones db/db caracterizada por bajos niveles de abundancia de los géneros *Bacteroides*, *Alistipes*, *Rikenella*, *Odoribacter*, *Parabacteroides* y *Alloprevotella* se revirtió con tratamiento de resveratrol, sugiriendo un papel potencial del microbioma en la progresión de la ND. Por otro lado, después de un trasplante fecal derivado de los ratones control tratados con resveratrol, se reestructuró la función renal, el reequilibrio del microbioma intestinal y la permeabilidad intestinal, así como la inflamación observada en los ratones db/db receptores. Estos resultados indican que los cambios en el microbioma intestinal mediados por el resveratrol desempeñan un papel importante, lo que proporciona evidencia de respaldo para el eje intestino-riñón en la ND⁴⁷. Por otro lado, Li et al. en 2020 exploraron el efecto de la fibra dietética sobre el microbioma intestinal de ratones C57BL/6 controles y ratones C57BL/6 *knockout* que carecían de los genes que codifican a los receptores acoplados a proteína G (GPR43A o GPR109A) que inducen un fenotipo de ND. Mediante espectrometría de resonancia magnética nuclear de protones se analizó el perfil metabólico y a través de secuenciación de ARNr 16 S se evaluó la composición del microbioma intestinal. Los resultados mostraron que los ratones con diabetes que fueron alimentados con una dieta alta en fibra presentaron menos probabilidad de desarrollar ND, expresando menor cantidad de albuminuria, hipertrofia glomerular, lesión de podocitos y fibrosis intersticial comparado con los ratones control, los cuales fueron alimentados con comida normal. Se observó que la fibra mejoró de manera benéfica la ecología microbiana intestinal y la disbiosis, promoviendo la expansión de bacterias productoras de AGCC de los géneros *Prevotella* y *Bifidobacterium*, lo que aumentó las concentraciones de AGCC fecales y sistémicas. La fibra redujo la expresión de genes que codifican citocinas inflamatorias, quimiocinas y

proteínas promotoras de fibrosis en riñones de ratas con ND. Los autores concluyen que la fibra dietética protege contra la ND por medio de la modulación del microbioma intestinal, el enriquecimiento de bacterias productoras de AGCC y el aumento de la producción de AGCC⁴⁸. En estudios más recientes, Zhang et al. (2022) realizaron un análisis comparativo del microbioma intestinal entre un grupo de pacientes sanos y pacientes con DM2 con o sin ND, las muestras fueron analizadas mediante secuenciación metagenómica. Se estimaron las composiciones y funciones potenciales del microbioma intestinal. Aunque no se observaron diferencias en la diversidad de la microbiota intestinal α y β entre los grupos control, DM2 y ND, las abundancias relativas de bacterias productoras de butirato (*Clostridium*, *Eubacterium* y *Roseburia intestinalis*) y probióticos potenciales (*Lachnospira* e *Intestinibacter*) se redujeron significativamente en pacientes con DM2 y ND. Además, *Bacteroides stercoris* se vio significativamente enriquecido en muestras fecales de pacientes con ND. Con respecto a las posibles funciones bacterianas de la microbiota intestinal, el ciclo del citrato, la reparación por escisión de bases, el metabolismo de histidina, el metabolismo del ácido lipóico y la biosíntesis de ácidos biliares fueron enriquecidos en pacientes con ND, mientras que el metabolismo del selenio y la biosíntesis de aminoácidos de cadena ramificada se redujeron en pacientes con ND⁴⁹. En otro estudio similar realizado por Cai et al. (2022), estos analizaron la composición del microbioma intestinal y los niveles séricos de AGCC por medio del análisis de ARNr 16 S y espectrometría de masas respectivamente. Los autores analizaron el microbioma intestinal de un grupo de ratas control y un grupo de ratas con ND inducida por estreptozotocina. Los resultados mostraron disbiosis microbiana en el grupo de ratas con diabetes y la disminución de AGCC en algunas ratas con ND comparadas con un grupo control. Las concentraciones de butirato sérico fueron más bajas en el

grupo de ratas con ND en comparación con el grupo de ratas control. Los niveles de butirato sérico se correlacionaron positivamente con el receptor del factor de crecimiento epidérmico. El butirato de sodio aumentó los niveles de butirato sérico y fecal, mejorando el agrandamiento del área glomerular y las expresiones de fibronectina y colágeno IV en tejidos renales en ratas con ND. Los autores concluyen que la suplementación oral con butirato puede mejorar la lesión renal en ratas con ND, posiblemente al aumentar la autofagia por medio de la activación de la vía de señalización AMPK/mTOR⁵⁰. El resumen de los estudios descritos en este trabajo se muestra en la tabla 1.

CONCLUSIONES

El microbioma intestinal es un conjunto de microorganismos que viven en el tracto digestivo de los humanos, que presenta el mayor número de bacterias en el cuerpo comparado con otras regiones. Múltiples estudios se han centrado en investigar la relación entre la ND y el microbioma intestinal y han demostrado que el estado de disbiosis del microbioma juega un papel importante en la patogénesis y desarrollo de la ND, ya que como se ha revisado en este trabajo, algunas bacterias producen LPS que inducen procesos de activación o inhibición del apetito, así como procesos inflamatorios. En este sentido podemos concluir que el microbioma intestinal tiene una gran capacidad metabólica, ya que funciona como un modulador central que contribuye al desarrollo de múltiples enfermedades, incluida la ND. Los modelos animales, como los ratones libres de gérmenes o tratados con antibióticos, han sido útiles para examinar las interacciones del microbioma del huésped mediante el control de los efectos de las bacterias individuales o por medio de terapia bacteriana combinada; sin embargo, cada uno viene con advertencias

TABLA 1. Estudios donde se analiza el microbioma intestinal y su asociación con la nefropatía diabética (ND)

Tipo de estudio	Modelo de estudio	Tecnologías empleadas	Resultados obtenidos*	Referencias
Análisis de microbioma intestinal	Población asiática	Pacientes diagnosticados con biopsias renales Secuenciación ARNr 16 S	- <i>Firmicutes</i> , proteobacterias en pacientes con DM	Tao et al., 2019 ⁴⁴
Cambios en el microbioma intestinal inducidos por tratamiento con antibióticos	Ratones C57bl6/J ob/ob	RT-PCR cuantitativa Espectrometría de fluorescencia ELISA	- Intolerancia a la glucosa, inflamación, estrés oxidativo, expresión del ARNm - Peso corporal, desarrollo de masa grasa, permeabilidad intestinal	Cani et al., 2008 ⁴⁵
Evaluación del resveratrol sobre el microbioma intestinal.	Ratones db/db	Secuenciación ARNr 16 S Trasplante fecal	- <i>Bacteroides</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Rikenella</i> , <i>Odoribacter</i> , <i>Parabacteroides</i> y <i>Alloprevotella</i>	Cai et al., 2020 ⁴⁷
Efecto de la fibra dietética sobre el microbioma intestinal	Ratones C57BL/6	Secuenciación ARNr 16 S	- Disbiosis - <i>Prevotella</i> y <i>Bifidobacterium</i>	Li et al., 2020 ⁴⁸
Análisis de microbioma intestinal	Población asiática	Secuenciación metagenómica	- <i>Clostridium</i> , <i>Eubacterium</i> y <i>Roseburia intestinalis</i> , <i>Lachnospira</i> e <i>Intestinibacter</i>	Zhang et al., 2022 ⁴⁹
Análisis de microbioma intestinal y niveles séricos de AGCC	Ratas db/db	Secuenciación ARNr 16 S Espectrometría de masas	- Concentraciones de butirato - Agrandamiento del área glomerular - Expresión de fibronectina - Colágeno IV	Cai et al., 2022 ⁵⁰

* - aumento, - disminución.

AGCC: ácido graso de cadena corta; DM: diabetes mellitus; ELISA: enzoinmunoanálisis de adsorción; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa/en tiempo real.

importantes que a menudo impiden la generalización de los hallazgos a humanos. Se debe tener en consideración que las cepas bacterianas incluso de la misma cepa pueden diferir en hasta un 30% de su estructura genómica cuando se comparan mediante análisis taxonómico, por lo que el microbioma intestinal debe considerarse y analizarse como un sistema. De este modo, los metabolitos microbianos asociados con el microbioma intestinal, la ND y las complicaciones asociadas que actúan de forma sinérgica deben analizarse sus efectos. En este sentido es importante estudiar los cambios que se presentan en el perfil de composición y producción de subproductos metabólicos del microbioma intestinal antes, durante y después de la ND, así como sus complicaciones para determinar los cambios dinámicos durante la progresión de la enfermedad. Actualmente las bacterias que afectan

parámetros característicos de las complicaciones de la diabetes se encuentran en constante aumento y muy pocas se han estudiado con enfoques terapéuticos en estas patologías. Por lo que es necesario generar nuevos estudios enfocados en la identificación de firmas bacterianas y metabolitos que permitan la detección oportuna de riesgos de desarrollar la enfermedad, así como sus mecanismos involucrados, lo que permitirá personalizar la intervención terapéutica según las necesidades del individuo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Universidad Estatal del Valle de Ecatepec, por las facilidades otorgadas en la elaboración de esta revisión.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Yu W, Shang J, Guo R, Zhang F, Zhang W, Zhang Y, et al. The gut microbiome in differential diagnosis of diabetic kidney disease and membranous nephropathy. *Ren Fail.* 2020;42(1):1100-10.
- He X, Sun J, Liu C, Yu X, Li H, Zhang W, et al. Compositional Alterations of Gut Microbiota in Patients with Diabetic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022;15:755-65.
- Jeong KH, Kim JS, Woo JT, Rhee SY, Lee YH, Kim YG, et al. Representing KNOW-CKD Study Group and KNDP Study Group. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for diabetic nephropathy in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Genet.* 2019;96(1):35-42.
- Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. Treatment of Diabetic Kidney Disease: Current and Future. *Diabetes Metab J.* 2021;45(1):11-26.
- Scheithauer TPM, Rampanelli E, Nieuwdorp M, Vallance BA, Verchere CB, van Raalte DH, et al. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Front Immunol.* 2020; 11:571731.
- Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res.* 2017;120(7):1183-96.
- Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine.* 2020;51:102590.
- Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev.* 2017;279(1):70-89.
- Zhao L, Lou H, Peng Y, Chen S, Zhang Y, Li X. Comprehensive relationships between gut microbiome and fecal metabolome in individuals with type 2 diabetes and its complications. *Endocrine.* 2019;66(3): 526-37.
- Zhao F, Liu Q, Cao J, Xu Y, Pei Z, Fan H, et al. A sea cucumber (*Holothuria leucospilota*) polysaccharide improves the gut microbiome to alleviate the symptoms of type 2 diabetes mellitus in Goto-Kakizaki rats. *Food Chem Toxicol.* 2020;135:110886.
- Beli E, Prabakaran S, Krishnan P, Evans-Molina C, Grant MB. Loss of Diurnal Oscillatory Rhythms in Gut Microbiota Correlates with Changes in Circulating Metabolites in Type 2 Diabetic db/db Mice. *Nutrients.* 2019;11(10):2310.
- Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med.* 2016; 375(24):2369-79.
- Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(1):55-71.
- Bested AC, Logan AC, Selhub EM. Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: part III - convergence toward clinical trials. *Gut Pathog.* 2013;5(1):4.
- Harsch IA, Konturek PC. The Role of Gut Microbiota in Obesity and Type 2 and Type 1 Diabetes Mellitus: New Insights into "Old" Diseases. *Med Sci (Basel).* 2018;6(2):32.
- Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature.* 2019;569(7758):641-8.
- Parks DH, Chuvochina M, Waite DW, Rinke C, Skarshewski A, Chaumeil PA, et al. A standardized bacterial taxonomy based on genome phylogeny substantially revises the tree of life. *Nat Biotechnol.* 2018; 36(10):996-1004.
- Korem T, Zeevi D, Suez J, Weinberger A, Avnit-Sagi T, Pompan-Lotan M, et al. Growth dynamics of gut microbiota in health and disease inferred from single metagenomic samples. *Science.* 2015;349(6252): 1101-6.
- Zeevi D, Korem T, Godneva A, Bar N, Kurilshikov A, Lotan-Pompan M, et al. Structural variation in the gut microbiome associates with host health. *Nature.* 2019;568(7750):43-8.
- Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, Kurilshikov A, Korem T, Zeevi D, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature.* 2018;555(7695):210-5.
- Gupta VK, Paul S, Dutta C. Geography, Ethnicity or Subsistence-Specific Variations in Human Microbiome Composition and Diversity. *Front Microbiol.* 2017;8:1162.
- Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, Fornelos N, Haiser HJ, Reinker S, et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol.* 2019;4(2):293-305.
- Wilkins AT, Reimer RA. Obesity, Early Life Gut Microbiota, and Antibiotics. *Microorganisms.* 2021;9(2):413.
- Zhang M, Differding MK, Benjamin-Neelon SE, Østbye T, Hoyo C, Mueller NT. Association of prenatal antibiotics with measures of infant adiposity and the gut microbiome. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2019;18(1):18.
- Reijnders D, Goossens GH, Hermes GD, Neis EP, van der Beek CM, Most J, et al. Effects of Gut Microbiota Manipulation by Antibiotics on Host Metabolism in Obese Humans: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Cell Metab.* 2016;24(1):63-74.
- Hills RD Jr, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients.* 2019;11(7):1613.
- Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(3):979-84.

28. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(44):15718-23.
29. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-31.
30. Cani PD. Metabolism in 2013: The gut microbiota manages host metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(2):74-6
31. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer RJ. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(2):104-19.
32. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(43):16767-72.
33. Shapiro H, Kolodziejczyk AA, Halstuch D, Elinav E. Bile acids in glucose metabolism in health and disease. *J Exp Med*. 2018;215(2):383-96.
34. Grüner N, Mattner J. Bile Acids and Microbiota: Multifaceted and Versatile Regulators of the Liver-Gut Axis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1397.
35. Sethi JK, Hotamisligil GS. Metabolic Messengers: tumour necrosis factor. *Nat Metab*. 2021;3(10):1302-12.
36. Lin S, Zhang H, Wang X, Lin T, Chen Z, Liu J, et al. Abundance of Lipopolysaccharide Heptosyltransferase I in Human Gut Microbiome and Its Association with Cardiovascular Disease and Liver Cirrhosis. *Front Microbiol*. 2021;12:756976.
37. Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Vilariño-García T, Sánchez-Margalet V. Role of Leptin in Inflammation and Vice Versa. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5887.
38. Wang J, Chen WD, Wang YD. The Relationship Between Gut Microbiota and Inflammatory Diseases: The Role of Macrophages. *Front Microbiol*. 2020;11:1065.
39. Song Y, Wu MS, Tao G, Lu MW, Lin J, Huang JQ. Feruloylated oligosaccharides and ferulic acid alter gut microbiome to alleviate diabetic syndrome. *Food Res Int*. 2020;137:109410.
40. Yang M, Shi FH, Liu W, Zhang MC, Feng RL, Qian C, et al. Dapagliflozin Modulates the Fecal Microbiota in a Type 2 Diabetic Rat Model. *Front Endocrinol*. 2020;11:635.
41. Zhang L, Qin Q, Liu M, Zhang X, He F, Wang G. Akkermansia muciniphila can reduce the damage of gluco/lipotoxicity, oxidative stress and inflammation, and normalize intestine microbiota in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pathog Dis*. 2018;76(4):1-15.
42. Guo Y, Liu CQ, Shan CX, Chen Y, Li HH, Huang ZP, et al. Gut microbiota after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy in a diabetic rat model: Increased diversity and associations of discriminant genera with metabolic changes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(3):e2857.
43. Montemurno E, Cosola C, Dalfino G, Daidone G, De Angelis M, Gobetti M, et al. What would you like to eat, Mr CKD Microbiota? A Mediterranean Diet, please! *Kidney Blood Press Res*. 2014;39(2-3):114-23.
44. Tao S, Li L, Li L, Liu Y, Ren Q, Shi M, et al. Understanding the gut-kidney axis among biopsy-proven diabetic nephropathy, type 2 diabetes mellitus and healthy controls: an analysis of the gut microbiota composition. *Acta Diabetol*. 2019;56(5):581-92.
45. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57(6):1470-81.
46. Chakaroun RM, Massier L, Kovacs P. Gut Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders? *Nutrients*. 2020;12(4):1082.
47. Cai TT, Ye XL, Li RR, Chen H, Wang YY, Yong HJ, et al. Resveratrol Modulates the Gut Microbiota and Inflammation to Protect Against Diabetic Nephropathy in Mice. *Front Pharmacol*. 2020;11:1249.
48. Li YJ, Chen X, Kwan TK, Loh YW, Singer J, Liu Y, et al. Dietary Fiber Protects against Diabetic Nephropathy through Short-Chain Fatty Acid-Mediated Activation of G Protein-Coupled Receptors GPR43 and GPR109A. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(6):1267-81.
49. Zhang L, Wang Z, Zhang X, Zhao L, Chu J, Li H, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients with Diabetic Nephropathy. *Microbiol Spectr*. 2022;10(4):e0032422.
50. Cai K, Ma Y, Cai F, Huang X, Xiao L, Zhong C, et al. Changes of gut microbiota in diabetic nephropathy and its effect on the progression of kidney injury. *Endocrine*. 2022;76(2):294-303.