

Journal

OF NEGATIVE & NO POSITIVE RESULTS



Órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la Biomedicina
Órgano oficial del Instituto de Estudios Superiores Elise Freinet, Pachuca,
Hidalgo, México



ISSN: 2529-850X

Órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la Biomedicina
Órgano oficial del Instituto de Estudios Superiores Elise Freinet, Pachuca,
Hidalgo, México

DIRECTOR

JESÚS M. CULEBRAS

De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid y del Instituto de Biomedicina (IBIOMED).
Universidad de León (Spain). Ac. Profesor Titular de Cirugía
culebras@jonnpr.com

Journal of Negative and No Positive Results es una revista internacional, sometida a revisión por pares y Open Access, Órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la Biomedicina, (CIF G24325037) que centra su enfoque en los resultados negativos, neutros o no positivos de las investigaciones en ciencia, salud y farmacia.

Journal of Negative and No Positive Results is an international rapid peer-reviewed journal, open access, official organ of the Association for the Progress of Biomedicine (CIF G24325037), focused in negative, neutral or not positive results from research in science, health and pharma.

NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA:

<http://www.jonnpr.com/Normas%20de%20publicacion%20v02%20Febrero%202019.pdf>

GUIDELINES OF PUBLICATION IN THE JOURNAL:

<http://www.jonnpr.com/Guidelines%20of%20publication%20v02%20Feb%202019.pdf>

Dirección postal

Luis Vicente Vacas
C/ San Emilio 28, Bajo 1
28017 Madrid (España)

Soporte editorial

Luis Vicente Vacas
C/ San Emilio 28, Bajo 1
28017 Madrid (España)

Contacto principal

contacto@jonnpr.com

Contacto de soporte

Responsable editorial

Correo electrónico: luis.vicente@jonnpr.com

Dep. Legal: Exento según R.D. 635/2015

ISSN-L: 2529-850X

DIRECTOR

JESÚS M. CULEBRAS

De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid y del Instituto de Biomedicina (IBIOMED).
Universidad de León (Spain). Ac. Profesor Titular de Cirugía

culebras@jonnpr.com

COMMUNITY MANAGER

ANTONIO CRUZ

Neurólogo de la Unidad de Ictus del Hospital Ramón y Cajal, Madrid. Scientific Advisor Neurologic International.

community@jonnpr.com

COMITÉ EDITORIAL

Roxana Bravo

Centro Nacional de Planeamiento Estratégico (CEPLAN), (Perú).

insgastronomia@gmail.com

Luis Collado Yurrita

Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid (España)

lcollado@ucm.es

Mauricio Di Silvio

Dirección de Educación y Capacitación del Hospital General de México, (México)

disilviomauricio@gmail.com

Abelardo García de Lorenzo

acCatedrático y Director de la Cátedra de Medicina Crítica y Metabolismo-UAM. Jefe de Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz-Carlos III. Madrid. Instituto de Investigación IdiPAZ (España)

agdl@telefonica.net

Javier González Gallego

Institute of Biomedicine (IBIOMED), University of León, (España)

jgonga@unileon.es

Beatriz Jáuregui Garrido

Hospital Virgen del Rocío (Unidad de Arritmias) (España)

beatrizjg86@gmail.com

Ignacio Jáuregui Lobera

Departamento de Biología Molecular e Ingeniería Bioquímica. Área de Nutrición y Bromatología. Universidad Pablo de Olavide. Sevilla (España)

ijl@tcasevilla.com

Francisco Jorquera Plaza

Jefe de Servicio de Aparato Digestivo Complejo Asistencial Universitario de León (España)

fjorqueraplaza@gmail.com

Emilio Martínez de Vitoria

Departamento de Fisiología. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos "José Mataix" (INYTA). Universidad de Granada. Armilla Granada. (España)

emiliom@jonnpr.com

José Luis Mauriz Gutiérrez

Institute of Biomedicine (IBIOMED). University of León. León (España)

jl.mauriz@unileon.es

Juan José Nava Mateos

Medicina Interna. Hospital Ramón y Cajal de Madrid (España)
navamateos@gmail.com

Pedro Luis Prieto Hontoria

Universidad SEK. Facultad de Salud y Ciencias de la Actividad Física. (Chile)
pedro.prieto@usek.cl

Francisco Rivas García

Técnico Promoción de Salud y Consumo
Unidad Municipal de Salud y Consumo.
Excmo. Ayuntamiento de la Muy Noble y Leal Ciudad de Guadix. Granada (España)
f.rivas.garcia@gmail.com

Amelia Rodríguez Martín

Catedrática de Salud Pública de la Facultad de Enfermería y Fisioterapia. Universidad de Cádiz (España)
amelia.rodriquez@uca.es

Francisco J Sánchez Muniz

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia. Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid (España)
frasan@ucm.es

Sergio Santana Porbén

Médico, Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica, Máster en Nutrición en Salud Pública, Profesor Asistente de Bioquímica, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición. La Habana, Cuba
ssergito@jonpr.com

Javier Sanz Valero

Àrea d'Història de la Ciència. Dept. Salut Pública, Història de la Ciència y Ginecologia. Universitat Miguel Hernández. Sant Joan d'Alacant (España)
jsanz@umh.es

Dan Waitzberg

University of Sao Paulo Medical School (Brasil)
dan.waitzberg@gmail.com

Carmina Wanden-Berghe

Hospital General Universitario de Alicante ISABIAL- FISABIO
carminaw@telefonica.net

SUMARIO

Vol. 7 Núm. 02

Abril-Junio 2022

ARTICULO ESPECIAL

En el mes de la concesión de los Premios Nobel, rendimos homenaje a Alfred Nobel y a los galardonados con el Premio de Fisiología y Medicina de 2021 112

Francisco J. Sánchez-Muniz, Jesús M Culebras, Luis Vicente-Vacas

ORIGINAL

Diseño de un programa de prevención de Trastornos de la Conducta Alimentaria en niños 126

Marina Aznar, Griselda Herrero-Martin, Ignacio Jáuregui-Lobera

REVISIÓN

Tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular tras intervención coronaria percutánea, un equilibrio difícil de conseguir 160

Marta Arrufat Sánchez, Miguel Corbír Pascual, Carlos Lafuente Gormaz, Pablo Yago Gimenez, Pedro J. Tarraga López

Diabetes e insuficiencia cardiaca. ¿son los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos el futuro del tratamiento? 209

Beatriz Almero Ballesteros, Loreto Tarraga Marcos, Fatima Madrona Marcos, JM Romero de Avila, Pedro J. Tarraga López

Prevención de amputaciones relacionadas con el pie diabético 235

Emma Talaya Navarro, Loreto Tarraga Marcos, Fatima Madrona Marcos, JM Romero de Avila, Pedro Juan Tarraga López

OBITUARIO

In Memoriam Joseph E Fischer (1937-2021) 266

Jesús M. Culebras

CONTENT

Vol. 7 Num. 02

April-June 2022

ARTICULO ESPECIAL

- In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2021 Prize in Physiology and Medicine** 112
Francisco J. Sánchez-Muniz, Jesús M Culebras, Luis Vicente-Vacas

ORIGINAL

- Design of a prevention program for Eating disorders in children** 126
Marina Aznar, Griselda Herrero-Martin, Ignacio Jáuregui-Lobera

REVISIÓN

- Antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention, a difficult balance to achieve** 160
Marta Arrufat Sánchez, Miguel Corbír Pascual, Carlos Lafuente Gormaz, Pablo Yago Gimenez, Pedro J. Tarraga López

- Diabetes and heart failure. Are type two sodium-glucose cotransporter inhibitors the future of treatment?** 209
Beatriz Almero Ballesteros, Loreto Tarraga Marcos, Fatima Madrona Marcos, JM Romero de Avila, Pedro J. Tarraga López

- Prevention of diabetic foot amputations** 235
Emma Talaya Navarro, Loreto Tarraga Marcos, Fatima Madrona Marcos, JM Romero de Avila, Pedro Juan Tarraga López

OBITUARIO

- In Memoriam Joseph E Fischer (1937-2021)** 266
Jesús M. Culebras



ARTÍCULO ESPECIAL

En el mes de la concesión de los Premios Nobel, rendimos homenaje a Alfred Nobel y a los galardonados con el Premio de Fisiología y Medicina de 2021

In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2021 Prize in Physiology and Medicine

Francisco J. Sánchez-Muniz¹, Jesús M Culebras², Luis Vicente-Vacas³

¹ *Catedrático Emérito de Nutrición. Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid y Académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia, España*

 <https://orcid.org/0000-0002-2660-5126>

² *De la Real Academia de Medicina de Valladolid y del IBIOMED, Universidad de León. Miembro de Número y de Honor de la Academia Española de Nutrición y Dietética. Académico Asociado al Instituto de España. AcProfesor Titular de Cirugía. Director, Journal of Negative & No Positive Results. Director Emérito de NUTRICION HOSPITALARIA, España*

 <https://orcid.org/0000-0003-3234-6957>

³ *Editor de Journal of Negative & No Positive Results. España*

 <https://orcid.org/0000-0002-4701-4149>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: frasan@ucm.es (Francisco J. Sánchez-Muniz).

Recibido el 18 de diciembre de 2021; aceptado el 28 de diciembre de 2021.

Cómo citar este artículo:

Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vicente-Vacas L. En el mes de la concesión de los Premios Nobel, rendimos homenaje a Alfred Nobel y a los galardonados con el Premio de Fisiología y Medicina de 2021. JONNPR. 2021;7(N):nnn-nn. DOI: 10.19230/jonnpr.4650

How to cite this paper:

Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vicente-Vacas L. In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2021 Prize in Physiology and Medicine. JONNPR. 2021;7(N):nnn-nn. DOI: 10.19230/jonnpr.4650



This work is licensed under a Creative Commons
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.



Es este corto artículo una continuación del homenaje que JONNPR dio a Alfred Nobel y a los galardonados con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en previas ediciones de 2017-2020 ⁽¹⁻⁴⁾. Esta iniciativa tiene la finalidad de recordar la importancia que alcanzan en el mundo científico los premios Nobel y poner de manifiesto los méritos que reúnen aquellos a los que el Instituto Karolinska reconoce año a año como merecedores de tan importante galardón. Este año ha recaído sobre los descubrimientos de un aspecto fundamental de la fisiología de los receptores que tiene que ver con aspectos particulares del tacto y del dolor, de importancia indiscutible para la humanidad ⁽⁵⁾.

Este artículo desearía que la información científica no se quede solo en noticia ⁽⁶⁾, y que de alguna forma despierte en nuestros lectores curiosidad y ánimo para profundizar en los descubrimientos que los galardonados con su equipo hicieron en beneficio para la humanidad y la compartan en nuestra revista.

Al igual que en las publicaciones en JONNPR sobre los Premios Nobel de 2019 y 2020 ^(3,4), queremos recordar en la importancia de rescatar del olvido aquellos estudios de Fisiología y Medicina que fueron galardonados con el Nobel entre los años 2000 y el 2016 y queremos anunciar a nuestros lectores que se encuentra en proyecto para su publicación una actualización de la importancia que tuvo y tiene el Premio Nobel concedido en 2016 que recayó en Yoshinori Ohsumi por sus investigaciones sobre la autofagia, un aspecto en el que se encuentran implicados algunos científicos españoles de gran renombre como Ana María Cuervo que hace pensar que en la naturaleza todo tiene un porqué y que el “reciclado”, no es sólo un proceso de limpieza, es un proceso complejo, controlado por genes, que permite la renovación celular y asegurar una vida larga y de calidad ⁽⁷⁾, dando vida a los años más que años a la vida.

La noticia sobre la concesión de los Premios Nobel salió a los medios el primer lunes del mes de octubre, es decir el día 4 pasado y es merecedora de este y otros muchos homenajes. Como en años anteriores resaltaremos la figura de Alfred Nobel y la importancia que tienen estos premios en el contexto de la ciencia de las últimas décadas.

Alfred Nobel nació el 21 octubre de 1833 en Estocolmo (Suecia) y falleció el 10 de diciembre de 1896 en San Remo (Italia) (**Figura 1**).



Figura 1. La medalla del Premio Nobel donde aparece la figura de Alfred Nobel y los años de su nacimiento y defunción

Como hemos señalado de forma repetida en nuestros anteriores homenajes de 2017, 2018, 2019 y 2020 ⁽¹⁻⁴⁾, Nobel, fue ingeniero e inventor, del que se conocen 350 inventos, sobresaliendo por razones evidentes, el de la dinamita, por su enorme importancia en el desarrollo de las vías de comunicación, pero que también por su papel negativo y decisivo originado muchas muertes en las guerras pasadas. A este respecto Alfred fue confundido con su hermano Ludving, y un periódico de la época publicó erróneamente su muerte diciendo que *el mercader de la muerte había muerto*, noticia que posiblemente indujo a Nobel a crear el premio de la Paz, para paliar parcialmente el mal potencial que podía haber generado para la humanidad por el descubrimiento de la dinamita. Alfred Nobel, posibilitó con su fortuna, la creación de un fondo para poder premiar a aquellas personas que sobresalieran de forma determinante en los campos de la Paz, Literatura, Fisiología o Medicina, Física y Química y muy posteriormente en Economía ⁽⁶⁾. A lo largo de su historia, y quizá para intentar alejarse de la polémica, el Nobel de la Paz se ha entregado, desde 1952, también a reconocidos activistas, como Desmond Tutu, Andrei Sajarov o Teresa de Calcuta. Posteriormente, se han dado también a organizaciones, como el Alto Comisionado para los Refugiados de las Naciones Unidas (Acnur). Al interpretar la instrucción de Nobel de manera más abierta, el Comité Noruego ha incluso entregado en ocasiones anteriores el Nobel de la Paz a activistas



medioambientales, como en 2004 a la keniana Wangari Maathai o compartido al vicepresidente estadounidense Al Gore en 2007, por sus "esfuerzos en propagar el conocimiento sobre el cambio climático creado por el hombre" (9). En el año 2020, el Premio Nobel de la Paz recayó en el Programa Mundial de alimentos, un programa de la Organización de las Naciones Unidas que distribuye alimentos para apoyar proyectos de desarrollo, refugiados de larga duración y personas desplazadas. También proporciona comida de emergencia en caso de desastres naturales o provocados por el hombre, por su esfuerzo en impedir que se utilizara al "hambre" como arma de guerra (10).

Los Premios Nobel, instituidos por el químico e inventor Alfred Nobel en su testamento, y organizados y administrados desde hace más de un siglo por la Fundación Nobel (1-4), constituyen uno de los galardones más prestigiosos del mundo y se concede tal como figura en la página oficial del Premio *For the greatest benefits to humankind*" (traducción libre al castellano "Para mayor beneficio de la humanidad" (5) (Figura 2).

Todos los premios llevan incluida una dotación económica, que este año asciende a 10 millones de coronas suecas (prácticamente 1 millón de euros o 1,14 millones de dólares USA), a repartir en caso de que haya más de un galardonado.



Figura 2. Alfred Nobel, inventor y fundador de los Premios Nobel junto a un fragmento de su testamento, donde se hace constar la última voluntad del inventor en relación con los Premios que llevan su nombre (11) <https://www.google.es/search?newwindow=1&client=firefox-b&dc=0&tbm=isch&sa=1&q=Fotos+de+Alfred+Nobel+&oq>

Durante seis días laborables, hemos ido conociendo en 2021, los nombres y las peculiaridades de los científicos y personalidades galardonadas por el Premio Nobel. Así el



lunes 4 de octubre llegó la primera noticia sobre el de Medicina y Fisiología que entrega el Instituto Karolinska de Estocolmo. El martes 5 correspondió al de Física, el miércoles 6 al de Química, el jueves 7 al de Literatura, el viernes 8 el de la Paz, terminando el lunes 11 de octubre con el de Economía. Desafortunadamente, los anuncios han sido virtuales y con una mínima presencia de periodistas acreditados, debido a la inseguridad en temas de salud que está provocando pandemia COVID-19.

Esta reseña de octubre fue un prolegómeno de lo que ha acontecido hace sólo una semana, específicamente el diez de diciembre, en la ceremonia de entrega de los premios Nobel y el reconocimiento oficial de los galardonados y que es además conmemorativa de la muerte de Alfred Nobel (Figura 1). Debido a que Noruega formaba parte del Reino de Suecia y por deseo expreso de Alfred Nobel, el premio de la Paz es el único que se falla y entrega fuera de Suecia

Tradicionalmente, con la excepción de los años de las dos guerras mundiales, a primeros de diciembre tiene lugar la doble ceremonia de los Premios Nobel, la primera con entrega del Premio Nobel de la Paz en el Ayuntamiento de Oslo y, horas más tarde, en el Konserthus de Estocolmo donde se conceden los demás galardones.

No obstante, tal como comentan los medios, por segundo año desde 2020, el diez de diciembre, la entrega del Premio Nobel de la Paz en Oslo se ha realizado en presencia de una muy escasa audiencia en el *Atrium* de la Facultad de Derecho de la Universidad de Oslo, mientras que el resto de ganadores recibirán sus medallas y diplomas en casa y la ceremonia de entrega se realizará por videoconferencia ⁽¹²⁾.

El Premio Nobel de Medicina y Fisiología de 2021. El comienzo de la andadura de los Premios Nobel para el 2021 tuvo lugar en septiembre del año 2020 en el que el Comité Nobel de Fisiología y Medicina (compuesto por cinco miembros elegidos por un período de tres años según los Estatutos de la Fundación Nobel, además del Secretario de la Asamblea Nobel) envió invitaciones confidenciales a personas cualificadas en el ámbito de la Fisiología y la Medicina, para que propusieran los nombres de candidatos para el Premio Nobel de Medicina, con la limitación de que no pueden auto-votarse. Entre estas personas cualificadas se han encontrado aquellas galardonadas previamente con el Premio Nobel de Medicina, los miembros del Instituto Karolinska, los miembros de la Real Academia Sueca de las Ciencias, o profesores universitarios de los países escandinavos de Fisiología y Medicina. Las propuestas de las personas cualificadas han debido ser enviadas al Comité Nobel de Medicina antes del 31 de enero del año 2021. Como otras veces, el Comité durante el mes de febrero examinó los



nombres propuestos para los Premios Nobel de Medicina y posteriormente durante los meses de marzo a mayo, el Comité Nobel de Medicina consultó con diferentes expertos los nombres de estos candidatos preliminares. Posteriormente el Comité Nobel de Medicina realizó un informe recabando todos los antecedentes y lo remitió a la Asamblea Nobel. En dicha Asamblea Nobel se debatió en dos reuniones distintas el informe del Comité, hasta posteriormente en octubre dar a conocer en quién ha recaído.

Predecir los galardonados con un Premio Nobel raya lo imposible, salvo en ciertas ocasiones. Como todos los años hay cientos de investigadores que merecen cada uno de estos galardones y aún no lo han recibido; y cada año se añaden decenas de nuevos candidatos. Todos los años *Clarivate* (Clarivate Citation Laureates), una lista de candidatos considera aproximarse a quién ganará el Premio Nobel dentro de su respectivo campo ^(13,14), añade nuevos candidatos en función de las citas a sus artículos en el Web of Knowledge. El listado va creciendo año a año y se publica completo en el Hall of Citation Laureates. Obviamente, los candidatos de años previos siguen siendo candidatos firmes al galardón, sobre todo porque acumulan nominaciones a sus candidaturas. De hecho, los galardonados con el premio Nobel de Medicina de 2018 James Patrick Allison y Tasuku Honjo, aparecieron en la lista del *Clarivate* del 2016, y David Jay Julius premio en el 2021, en la del 2014.

Este año 2021, la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska ha decidido otorgar el Premio Nobel de Fisiología o Medicina conjuntamente a David Julius y Ardem Patapoutian (Figura 3) por su descubrimiento de los “receptores de la temperatura y el tacto”. Curiosamente David Julius, aparecía por primera vez en las listas del *Clarivate* de 2014, aunque su nombre no se registró posteriormente en las candidaturas de 2015 a 2021.



Figura 3. David Julius, fisiólogo estadounidense de 66 años y Ardem Patapoutian, biólogo estadounidense de origen libanés de 54 años, ambos galardonados con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2021, por sus descubrimientos sobre los receptores de temperatura y tacto ⁽¹⁵⁾.

Fuente.

https://www.google.com/search?q=premios+nobel+2021+ganadores&rlz=1C1CHBD_esES895ES895&oq=premios+nobel+en+2021&aqs=chrome.1.69i57j0i22i30i9.8815j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8

De manera muy breve y basándonos en datos bibliográficos aportados en la página del Premio Nobel ^(12,15) y en otras a las que hemos tenido acceso muy recientemente, comentaremos los principales hitos relacionados con los estudios premiados con el Nobel. Según ha destacado la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska en un comunicado, el trabajo de los investigadores premiados ha desvelado “uno de los secretos de la naturaleza” al explicar la base molecular para sentir el calor, el frío y la fuerza mecánica, fundamental para nuestra capacidad de sentir. Los descubrimientos premiados se enfocan en dilucidar sus funciones en una variedad de procesos fisiológicos. Este conocimiento se está utilizando para desarrollar tratamientos para una variedad de enfermedades, incluido el dolor crónico.

David Jay Julius, es un fisiólogo estadounidense nacido el 4 de noviembre de 1955, en Nueva York (USA). En 1984 recibió el título de Doctor por la Universidad de Berkeley y fue becario postdoctoral en la Universidad de Columbia en Nueva York. Posteriormente, en 1989, fue contratado por la Universidad de California, San Francisco de la que es ahora Profesor. Julius, además, ganó en 2010 el premio Príncipe de Asturias.

Ardem Patapoutian, es un biólogo y neurocientífico que nació en Beirut (Líbano) en 1967, Posteriormente se desplazó desde un Beirut destrozado por la guerra a los Ángeles, EE.



UU., donde se nacionalizó como estadounidense. En 1996 recibió el título de Doctor por el Instituto de Tecnología de California en Pasadena, EE. UU. Fue becario postdoctoral en San Francisco en la Universidad de California. Desde 2000, trabaja en el Centro de Investigación Scripps de La Jolla, California, en el que figura en la actualidad como Profesor. Desde 2014 es investigador en Instituto médico Howard Hughes.

Según el informe razonado del comité del Nobel ⁽¹⁶⁾, a finales de la década de 1990, David Julius de la Universidad de California, San Francisco, EE. UU., comenzó a trabajar con la capsaicina, la molécula presente en guindillas y pimientos que provoca sensación de calor y ardor al gusto ⁽¹⁷⁾. Julius y col. crearon una biblioteca de millones de fragmentos de ADN correspondientes a genes que se expresan en las neuronas sensoriales que pueden reaccionar al dolor, el calor y el tacto. Julius y sus colegas plantearon la hipótesis de que la biblioteca incluiría un fragmento de ADN que codifica la proteína capaz de reaccionar con la capsaicina. Expresaron genes individuales de esta colección en células cultivadas que normalmente no reaccionan a la capsaicina. Después de una búsqueda laboriosa, se identificó un solo gen que podía hacer que las células fueran sensibles a la capsaicina ⁽¹⁸⁾ (Figura 2).

Otros experimentos revelaron que el gen identificado codificaba una nueva proteína de canal iónico y este receptor de capsaicina recién descubierto se denominó más tarde TRPV1 (The transient receptor potential cation channel subfamily V member 1, de su denominación en inglés). Posteriormente comprobaron su importancia en modelos *knockout* de capsaicina e investigaron la capacidad de respuesta al calor, descubriendo que los TRVP1 eran receptores sensibles al calor que se activaban a temperaturas que se perciben como dolorosas ⁽¹⁹⁾ (Figura 4).

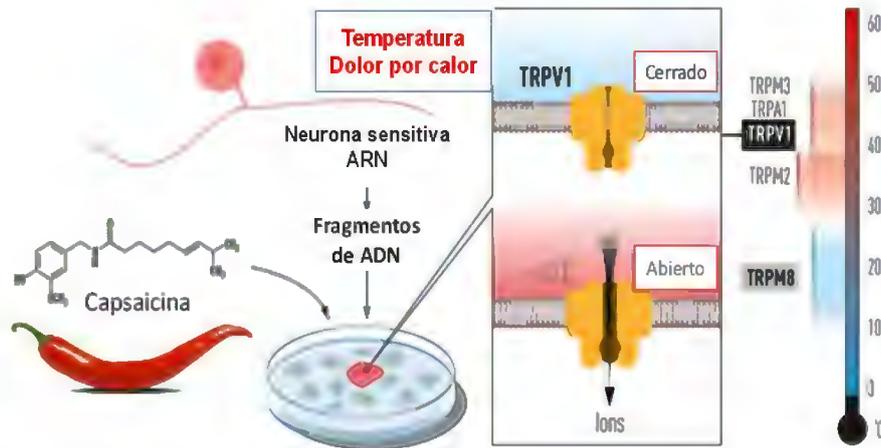


Figure 4. David Julius usó capsaicina de los pimientos picantes para identificar TRPV1, un canal iónico activado por calor que produce sensación dolorosa. Se identificaron adicionales, canales iónicos relacionados que permiten, hoy, entender cómo diferentes temperaturas pueden inducir señales eléctricas en el sistema nervioso. Modificado de The Nobel Committee for Physiology or Medicine. Ilustrador: Mattias Karlén ⁽¹⁶⁾

El descubrimiento de TRPV1 fue crucial y abrió el camino para desentrañar receptores adicionales sensibles a la temperatura (Figura 4). David Julius y Ardem Patapoutian, independientemente, utilizaron mentol para identificar el TRPM8 (Transient receptor potential cation channel subfamily M (melastatin) member 8, de su denominación en inglés) un receptor que se activa por el frío ^(20, 21). Se identificaron canales iónicos adicionales relacionados con TRPV1 y TRPM8 y se descubrió que se activan mediante un intervalo diferente de temperaturas. Estos hallazgos dieron lugar a la identificación de otros receptores involucrados en los diferentes grados de frío, calor y el dolor asociado a ellos. Muchos laboratorios llevaron a cabo programas de investigación para investigar las funciones de estos canales en la sensación térmica mediante el uso de ratones manipulados genéticamente que carecían de estos genes recién descubiertos. El descubrimiento de David Julius del receptor TRPV1 fue el gran avance que permitió comprender cómo las diferencias de temperatura pueden inducir señales eléctricas en el sistema nervioso. En la actualidad, Julius estudia venenos de arañas y reptiles y su conexión con el dolor.

Otro aspecto no esclarecido en aquella época, bajo el punto de vista de la biología molecular era cómo los estímulos mecánicos podían convertirse en potenciales de acción generando la sensación táctil y/o de presión. Los investigadores habían encontrado



previamente sensores mecánicos en bacterias, pero los mecanismos subyacentes al tacto en los vertebrados seguían siendo desconocidos. Patapoutian y col. identificaron por primera vez una línea celular que emitía una señal eléctrica cuantificable cuando se dañaban células aisladas con una micropipeta. Se asumió que el receptor activado por fuerza mecánica era un canal iónico y posteriormente se identificaron 72 genes candidatos que codificaban a posibles receptores. Estos autores fueron inactivándolos hasta descubrir el gen responsable de la mecanosensibilidad en las células estudiadas. El silenciamiento de ese gen provocó que las células se volvieran insensibles a la estimulación con las punciones con la micropipeta. Se había descubierto un nuevo canal iónico mecanosensible al que se le dio el nombre de Piezo1, por su relación con el término griego *píesi* que significa presión. A través de su similitud con Piezo1, se descubrió un segundo gen al que se denominó Piezo2 ⁽²²⁾. Se encontró que las neuronas sensoriales expresaban altos niveles de Piezo2 y estudios posteriores establecieron firmemente que Piezo1 y Piezo2 son canales iónicos que se activan directamente por el efecto de presión sobre las membranas celulares (Figura 5).

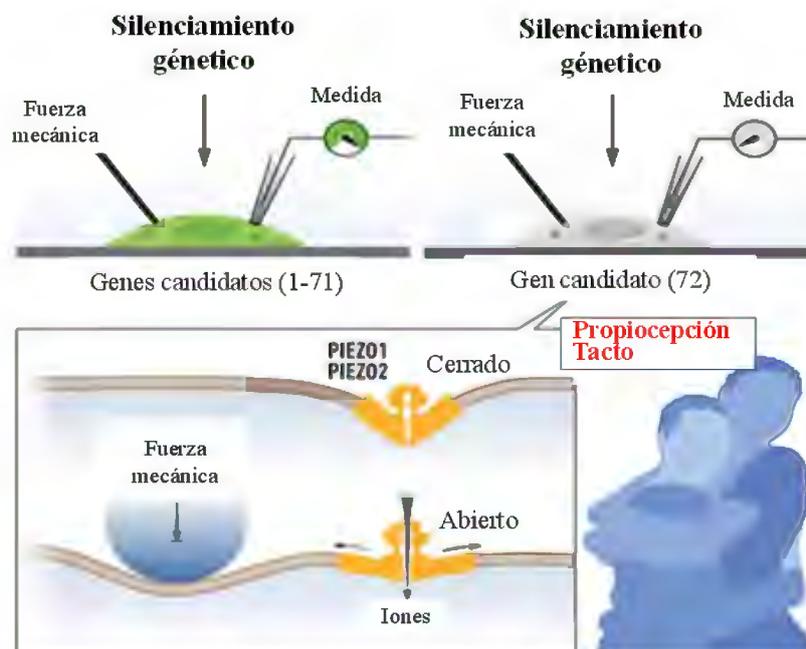


Figure 5. Patapoutian y col. utilizaron células cultivadas sensibles a cambios mecánicos e identificaron un canal que se activaba por fuerzas mecánicas. Después de un trabajo minucioso, identificaron al receptor Piezo1 y posteriormente a otro receptor de canal iónico al que llamaron Piezo2. Modificado de The Nobel Committee for Physiology or Medicine. Illustrator: Mattias Karlén ⁽¹⁵⁾



El avance de Patapoutian dio lugar a una serie de artículos de su grupo y de otros, que demostraban que el canal iónico Piezo2 es esencial para el sentido del tacto ⁽²³⁾. Además, se demostró que Piezo2 desempeña un papel clave en la detección de importancia crítica de la posición y el movimiento del cuerpo, conocida como propiocepción ⁽²⁴⁾. En trabajos posteriores, se ha demostrado que los canales Piezo1 y Piezo2 regulan procesos fisiológicos importantes adicionales, como la presión arterial, la respiración y el control del volumen de orina en la vejiga urinaria.

En la piel y otros órganos hay terminaciones nerviosas conocidas como receptores sensoriales que permiten distinguir selectivamente la intensidad de un estímulo físico o químico. Estos receptores están normalmente cerrados. Cuando hay un estímulo se abren y dejan pasar iones de sodio generando un impulso nervioso que va hasta el cerebro. Estos autores han definido que la sequedad de los ojos se percibe a través del receptor TRPM8, encargado de sentir el frío, lo que permite generar esa señal, de forma que se activa el parpadeo y el lagrimeo” ⁽²⁵⁾.

Hoy además conocemos que en estos receptores se produce un cambio iónico que es transitorio y que está relacionado con la entrada de calcio a la célula y la captación de ese catión por las mitocondrias, retículo endoplásmico y membrana celular y nuclear ⁽²⁶⁾. En algunos casos, cuando el cambio es lesivo se producen sustancias que evitan que el cambio iónico del receptor sea transitorio produciéndose hiperactividad del receptor. Así, tras un episodio de dolor intenso estos receptores pueden quedar afectados por las moléculas que generan inflamación, de forma que siguen generando señales de dolor durante mucho tiempo y la zona afectada queda sensibilizada a largo plazo ^(25, 27, 28).

Según concluye el comunicado del Instituto Karolinska ⁽¹⁶⁾ los descubrimientos revolucionarios de los canales TRPV1, TRPM8 y Piezo1 y 2 por los premiados en 2021 han permitido comprender cómo el calor, el frío y la fuerza mecánica pueden iniciar los impulsos nerviosos que permiten percibir y adaptarnos al mundo que nos rodea. Los canales TRP son fundamentales para nuestra capacidad de percibir la temperatura. El canal Piezo2 nos dota del sentido del tacto y la capacidad de sentir la posición y el movimiento de las partes de nuestro cuerpo. Los canales TRP y Piezo también contribuyen a numerosas funciones fisiológicas adicionales que dependen de la detección de temperatura o estímulos mecánicos. La intensa investigación en curso que se originó a partir de los descubrimientos galardonados con el Premio Nobel de este año se centra en dilucidar sus funciones en una variedad de procesos fisiológicos. Este conocimiento se está utilizando para desarrollar tratamientos para una amplia



gama de enfermedades, incluido el dolor crónico. Por último, señalar que estas investigaciones abren todo un campo para la obtención de compuestos activos que puedan modificarlas y tratar dolencias como el dolor crónico e inflamatorio ^(25, 27, 28).

En un trabajo próximo nos comprometemos a desarrollar con más detalle información referente a los Receptores de potencial transitorio (TRP) con especial mención de los diferentes tipos conocidos, de los mecanismos moleculares que llevan a su activación y de la función fisiológica en el que están implicados, así como las perspectivas futuras en las que su estimulación o silenciamiento puedan tener importancia terapéutica.

Referencias

1. Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vicente Vacas L. In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2017 Prize in Physiology and Medicine. *JONNPR* 2017; 2(11): 577-580.
2. Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vicente Vacas L. In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2018 Prize in Physiology and Medicine. *JONNPR* 2018; 3(11): 857-665.
3. Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vicente Vacas L. We pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2019 Prize in Physiology and Medicine. *JONNPR* 2020; 5(3):236-245.
4. Sánchez-Muniz FJ, Culebras J, Vicente Vacas L. En el mes de la concesión de los Premios Nobel, rendimos homenaje a Alfred Nobel y a los galardonados con el Premio de Fisiología y Medicina de 2020. *JONNPR* 2020; 5(11):1277-1295.
5. Premio Nobel de Medicina 2021: Página Oficial. <https://www.nobelprizemedicine.org/the-nobel-prize-in-physiology-or-medicine-2021/>
6. Mayor Zaragoza F, Bastida Codina S, Sánchez-Muniz FJ. El papel de los medios en la obesidad. En: Monografía XLVI "IV y V Cursos Avanzados sobre Obesidad". Sánchez-Muniz FJ (ed.) Bastida Codina S, Gesteiro Alejos E, Garcimartín Álvarez A (co-ed). Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid. 2018, pp.45-63.
7. Bourdenx M, Martín-Segura A, Scivo A, Rodríguez-Navarro JA, Kaushik S, Tasset I, Diaz A, Storm NJ, Xin Q, Juste YR, Stevenson E, Luengo E, Clement CC, Choi SJ, Krogan NJ, Mosharov EV, Santambrogio L, Grueninger F, Collin L, Swaney DL, Sulzer D, Gavathiotis E, Cuervo AM. Chaperone-mediated autophagy prevents collapse of the neuronal metastable proteome. *Cell*. 2021; 184(10):2696-2714.



8. Rincón del vago <https://www.rincondelvago.com/informacion/premios-nobel/>
9. https://www.elconfidencial.com/mundo/2021-10-08/premio-nobel-de-la-paz-2021_3302898/
10. Iglesias Fortes S, Sánchez-Muniz FJ. El Premio Nobel de la Paz 2020 se concede al Programa Mundial de los Alimentos. Un pequeño reconocimiento de los que amamos la Nutrición y admiramos a los que luchan contra el hambre en el mundo. JONNPR 2020; 5(11):1296-1310.
11. <https://www.google.es/search?newwindow=1&client=firefoxb&dcr=0&tbm=isch&sa=1&q=Fotos+de+Alfred+Nobel+&oq>
12. https://es.wikipedia.org/wiki/Premio_Nobel_de_la_Paz_2021
13. https://en.wikipedia.org/wiki/Clarivate_Citation_Laureates
14. <https://www.prnewswire.com/news-releases/clarivate-unveils-citation-laureates2021--annual-list-of-researchers-of-nobel-class-301382294.html>
15. https://www.google.com/search?q=premios+nobel+2021+ganadores&rlz=1C1CHBD_esES895ES895&oq=premios+nobel+en+2021&aqs=chrome.1.69i57j0i22i30i9.8815j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8
16. Nobelförsamlingen. The Nobel Committee for Physiology or Medicine. Karolinska Institute 2021. pp 1-7.
17. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 1997; 389:816-824.
18. Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, Raumann BE, Basbaum AI, Julius D. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. Neuron 1998; 21:531-543.
19. Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeitz KR, Koltzenburg M, Basbaum AI, Julius D. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. Science 2000; 288:306-313.
20. McKemy DD, Neuhausser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. Nature 2002; 416:52-58.
21. Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM, Earley TJ, Dragoni I, McIntyre P, Bevan S, Patapoutian A. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. Cell 2002; 108:705-715



-
22. Coste B, Mathur J, Schmidt M, Earley TJ, Ranade S, Petrus MJ, Dubin AE, Patapoutian A. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science* 2010; 330: 55-60
 23. Ranade SS, Woo SH, Dubin AE, Moshourab RA, Wetzel C, Petrus M, Mathur J, Bégay V, Coste B, Mainquist J, Wilson AJ, Francisco AG, Reddy K, Qiu Z, Wood JN, Lewin GR, Patapoutian A. Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. *Nature* 2014; 516:121-125.
 24. Woo S-H, Lukacs V, de Nooij JC, Zaytseva D, Criddle CR, Francisco A, Jessell TM, Wilkinson KA, Patapoutian A. Piezo2 is the principal mechonotransduction channel for proprioception. *Nature Neuroscience* 2015; 18:1756-1762
 25. Piña R, Ugarte G, Campos M, Íñigo-Portugués A, Olivares E, Orio P, Belmonte C, Bacigalupo J, Madrid R. Role of TRPM8 channels in altered cold sensitivity of corneal primary sensory neurons induced by axonal damage. *J Neurosci* 2019; 39(41): 8177-8192.
 26. Herrera E, Galindo R, Días IJ, Vargas L. Los canales TRP y su participación en la termotransducción. *Salud UIS* 2008; 40:110-119
 27. Sandri A, Cecchini MP, Riello M, Zanini A, R Nocini R, Fiorio M, Tinazzi M. Pain, smell, and taste in adults: a narrative review of multisensory perception and interaction. *Pain Ther* 2021; 10:245–268
 28. Falcón D, Galeano-Otero I, Calderón-Sánchez E, Del Toro R, Martín-Bórnez M, Rosado JA, Hmadcha A, Smani T. TRP Channels: Current perspectives in the adverse cardiac remodeling. *Front. Physiol.* 2019; 10:159.



ORIGINAL

Diseño de un programa de prevención de Trastornos de la Conducta Alimentaria en niños

Design of a prevention program for Eating disorders in children

Marina Aznar¹, Griselda Herrero-Martin^{1,2}, Ignacio Jáuregui-Lobera^{1,3}

¹ Universidad Pablo de Olavide. Carretera de Utrera s/n 41013 Sevilla. España

² Norte Salud Nutrición. Sevilla. España

³ Instituto de Ciencias de la Conducta. Sevilla. España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ijl@tcasevilla.com (Ignacio Jauregui-Lobera).

Recibido el 2 de octubre de 2021; aceptado el 17 de enero de 2022.

Cómo citar este artículo:

Aznar M, Herrero-Martin G, Jáuregui-Lobera I. Diseño de un programa de prevención de Trastornos de la Conducta Alimentaria en niños. JONNPR. 2022;7(2):126-59. DOI: 10.19230/jonnpr.4536

How to cite this paper:

Aznar M, Herrero-Martin G, Jáuregui-Lobera I. Design of a prevention program for Eating disorders in children. JONNPR. 2022;7(2):126-59. DOI: 10.19230/jonnpr.4536



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

Introducción. En la sociedad actual, la publicidad, las redes sociales, los medios de comunicación bombardean a los usuarios con mensajes que recuerdan cuán importante es mantener una vida saludable para conseguir el cuerpo perfecto. La creciente preocupación por estilos de vida saludables, la presión social para adelgazar; la necesidad de ser aceptado y la preocupación por un ideal estético delgado asociado al éxito social, familiar y profesional podrían ser factores que explicaran esta mayor vulnerabilidad fisiológica a presentar un TCA. Este tipo de enfermedades tienen una etiología multifactorial, es por ello importante centrarnos en corregir estos factores modificables con intervenciones preventivas, tratando patrones de ideales estéticos y culturales, autoestima y autoconcepto, y prácticas dietéticas saludables.

Objetivo. El presente trabajo tiene como principal objetivo disminuir la incidencia de problemas relacionados con la conducta alimentaria en los alumnos y alumnas de un centro educativo



Método. Se realizó un diseño piloto. Primero se estudió la evidencia científica existente, relacionada con los estudios de prevención y se diseñó el programa que se pondría en práctica en un grupo minoritario de alumnos de primaria. Si los resultados obtenidos son satisfactorios, el programa de prevención se extrapolará a todas las clases de sexto de primaria del centro educativo.

Resultados. Los resultados exponen una idea distinta de un programa de prevención

Conclusiones. Algunos de los temas tratados en este programa son comunes en todos los programas de prevención, ya que se ha estudiado cuáles son los factores de riesgo característicos de estas enfermedades y por tanto los que hay que trabajar de forma más directa (como pueden ser autoestima y autoconcepto, habilidades sociales, términos teóricos de las enfermedades, alimentación saludable, etc) pero en esta propuesta se pretende actualizar información, y trabajar de una manera diferente.

Palabras clave

Trastornos de la conducta alimentaria; programas de prevención; adolescencia; prevención primaria

Abstract

Introduction. We live in a society where advertising, social networks, the media bombard us with messages that remind us how important it is to maintain a healthy life to achieve the perfect body. The growing concern for healthy lifestyles, social pressure to lose weight, the need to be accepted and the concern for a slim aesthetic ideal associated with social, family and professional success could be factors that explain this greater physiological vulnerability to present an ED. This type of disease has a multifactorial etiology, it is therefore important to focus on correcting these modifiable factors with preventive interventions, treating patterns of aesthetic and cultural ideals, self-esteem and self-concept, and healthy dietary practices.

Aim. The main objective of this work is to reduce the incidence of problems related to eating behavior in students of an educational center

Method. The design was a pilot design. First, the existing scientific evidence related to prevention studies was studied and the program was designed, which will be put into practice in a minority group. If the results obtained are satisfactory, the prevention program will be extrapolated to all sixth grade classes of the educational center.

Results. The results expose a different idea of a prevention program

Conclusions. Some of the topics covered in this program are common in all prevention programs, since it has been studied which are the characteristic risk factors of these diseases and therefore those that must be worked on more directly (such as self-esteem and self-concept, social skills, theoretical terms of diseases, healthy eating ...) but in this work proposal it is intended to update information, and in a different way.

Keywords

eating disorders; prevention program; adolescence; primary prevention



Aportación a la Literatura Científica

El análisis de diferentes programas de prevención llevados a cabo en España y en otras partes del mundo, ha permitido evaluar y analizar fortalezas y debilidades de dichos programas, para así crear una propuesta que complemente y adecue a la realidad dichas limitaciones.

Además, al ser un programa presencial teórico-práctico, permite generar una interacción continua con los participantes, lo que ayuda de forma notable en la adquisición de los conocimientos propuestos.

Algunos de los temas tratados en este programa son comunes en todos los programas de prevención, ya que se ha estudiado cuales son los factores de riesgo característicos de estas enfermedades y por tanto los que hay que trabajar de forma más directa (como pueden ser autoestima y autoconcepto, habilidades sociales, términos teóricos de las enfermedades, alimentación saludable...) pero en esta propuesta se pretende actualizar información, y trabajar de una manera diferente.

Introducción

Los trastornos de la conducta alimentaria están recogidos en el DSM-5 como enfermedades complejas, multifactoriales, que resultan de la interacción de factores psicológicos, genéticos y socioculturales. Como su nombre indica, la enfermedad se manifiesta principalmente en alteraciones persistentes en la propia conducta alimentaria, es decir; alteraciones en la alimentación o en el comportamiento relacionado con la alimentación. Los tipos de TCA que recoge el manual DSM-5 son: anorexia, bulimia, trastorno por atracón, pica, trastorno por rumiación, trastorno por evitación/restricción de alimentos y trastorno de conducta alimentaria no especificado (TCANE) como vigorexia y ortorexia. Los más conocidos, por ser los más comunes, son anorexia y bulimia. ⁽¹⁾

Actualmente se podría decir que en la última década los casos de trastornos de la conducta alimentaria no han dejado de aumentar, debido al incremento en la preocupación excesiva por los estilos de vida saludable ^(2,3). Es muy difícil cuantificar de forma exacta el número de casos, ya que muchos de ellos no son diagnosticados o simplemente no son documentados. Pero se puede afirmar que en conjunto los TCA representan la tercera enfermedad crónica más común entre la población de pacientes adolescentes. ⁽⁴⁾.

Además, cabe añadir que la crisis sanitaria derivada por la pandemia mundial ha afectado de forma negativa en el desarrollo de estos trastornos ⁽⁵⁾. Los casos y las cifras han



empeorado desde el comienzo de la pandemia. Existe una relación entre niveles bajos de habilidades sociales y el seguimiento de dietas restrictivas en chicas adolescentes. De esta manera, vemos que un déficit en las habilidades sociales supone un riesgo para el desarrollo de TCA ⁽⁶⁾

Las causas y las consecuencias de estas enfermedades varían mucho según el tipo de TCA que se esté padeciendo. De forma general podríamos decir que no existe ninguna causa única o concreta. Los TCA-s son enfermedades complejas, con etiologías múltiples y donde se encuentran involucrados factores biológicos (como la genética, la pubertad y el cambio del cuerpo y la tendencia a sufrir sobrepeso-obesidad); factores socioculturales (presión social por conseguir el cuerpo perfecto, influencia de los medios, influencias impersonales y aspectos transculturales) y factores psicológicos (baja autoestima, preocupación excesiva por el peso derivada de la presión social, insatisfacción con la imagen corporal). ^(7,8)

Al igual que las causas, las consecuencias son muy variables, dependiendo del tipo de TCA que se esté padeciendo. Las más graves se dan en la anorexia, derivadas de ese estado continuado de desnutrición; pueden darse desde complicaciones fisiológicas como amenorrea, irregularidades cardíacas, osteopenia, alteraciones digestivas y alteraciones endocrinometabólicas. Además de estas complicaciones fisiológicas también se dan complicaciones psicológicas como: humor depresivo, irritabilidad, ansiedad, retiro social, pérdida de la libido sexual, en los peores casos pueden darse incluso conductas autolesivas y de suicidio. ^(9,10)

Por lo general, el tratamiento de los TCA suele comprender una combinación de tratamiento psicológico, tratamiento médico, tratamiento dietético nutricional y a veces tratamiento fisioterapéutico. ⁽¹¹⁾ Como hemos dicho anteriormente este tipo de enfermedades son enfermedades muy complejas, por lo que se necesita de un equipo multidisciplinar para tratarlas.

Entre los objetivos del tratamiento se encuentran: corregir la malnutrición y sus secuelas, actuar sobre la problemática psicológica, comportamental, social y familiar que se da en el proceso, restablecer pautas de alimentación y reeducar y adecuar el peso a la talla.

Con los crecientes estudios se ha visto que disciplinas como la neurofisioterapia y el mindfulness ayudan en el tratamiento de estas enfermedades. ^(12,13)

Tras el análisis de los TCA, y entendida ya su complejidad no cabe duda que una de las soluciones más eficaces sería centrarse en la prevención.



Esta prevención debe ir encaminada a reducir o eliminar los factores de riesgo que conducen a trastornos de la alimentación; debe facilitar herramientas para una identificación temprana de la enfermedad. Como dice el dicho español, *“Más vale prevenir que curar”*

Los programas de prevención deben centrarse en los factores de riesgo más importantes que son:

- Presión sociocultural, cultura de la dieta y cuerpo ideal
- Mala educación nutricional
- Baja autoestima y desarrollo habilidades sociales

La prevención resultará más eficaz si se aplica en poblaciones de riesgo ^(14,15) en sesiones interactivas y múltiples, principalmente en personas jóvenes de sexo y ofertada por profesionales cualificados. Debe centrar en la capacidad de desarrollar en la persona diferentes habilidades para hacer frente a la presión social, para la resolución de problemas, para la crítica del modelo estético, para desarrollar una buena relación con la comida, para la mejora de autoestima, etc.

Este panorama señala la necesidad de llevar a cabo estudios en la prevención de los trastornos alimentarios, con un enfoque amplio y centrado en población adolescentes antes de que la enfermedad o los hábitos alimentarios disfuncionales se instauren de forma definitiva. Esta guía, por tanto, pretende ser un modelo práctico y sustentado en los modelos teóricos actuales para la realización de programas preventivos en relación con los trastornos de la conducta alimentaria.

El presente trabajo tiene como objetivo principal disminuir la incidencia de problemas relacionados con la conducta alimentaria en los alumnos y alumnas de un centro educativo en la localidad de Andorra (Teruel) con la ayuda de un programa de prevención, desarrollado como una herramienta sencilla, útil, didáctica y práctica.

Para cumplir dicho objetivo general definiremos algunos de los objetivos secundarios como son:

- Valorar y mejorar el conocimiento previo de los participantes, en cuanto a trastornos de la conducta y alimentación saludable.
- Promover una alimentación y estilos de vida saludable
- Erradicar falsas creencias relacionadas con la nutrición y los hábitos de vida saludables.
- Facilitar el desarrollo de un pensamiento crítico sobre los cánones de belleza impuestos por la sociedad.



-Conocer las enfermedades principales que forman parte de los trastornos de la conducta alimentaria, sus causas y sus consecuencias.

-Potenciar herramientas de protección frente a estas enfermedades e identificar grupos y factores de riesgo.

-Mejorar las habilidades sociales y la autoestima de los participantes

-Trabajar y desarrollar el autoconcepto, y la aceptación de la propia imagen corporal.

Métodos

Para poder asegurar unos mejores resultados, trabajaremos con el concepto *estudio piloto*. El programa se divide en 8 sesiones, dirigidas a padres y alumnos de forma conjunta o bien de forma separada. En cada sesión se trata un tema diferente (distintos aspectos a tratar relacionados con la prevención de TCA) y se divide en dos partes: una parte teórica y otra práctica.

El criterio de inclusión ha sido pertenecer a la clase de primaria seleccionada, por lo tanto, quedan excluidas las otras clases del colegio público. La participación en el programa es totalmente voluntaria, este cuenta con la autorización de los centros educativos y de los tutores legales que deberán rellenar un formulario (*Anexo 1*) donde otorgan su consentimiento para que tanto ellos, como sus hijos puedan participar en él.

El programa se dirige a un grupo minoritario de 21 alumnos de una clase de 6º de primaria y sus correspondientes padres, un máximo total de 42 participantes. Si los resultados obtenidos son satisfactorios el programa de prevención se extrapolará a todas las clases de sexto de primaria del centro educativo.

El colegio donde se va a llevar a cabo el programa es un *colegio público* de la localidad de Andorra (Teruel), Aragón.

Como aparece reflejado en el cronograma (*Anexo 2*), el programa se desarrollará durante 8 semanas, divididas en 8 sesiones (una por semana) de 2 horas de duración. Estas sesiones se impartirán por profesionales sanitarios como son Dietistas-Nutricionistas y Psicólogos. En cada sesión se expondrán temas diferentes, todos relacionados con los TCA-S, mediante una parte teórica y otra práctica.

Como método de evaluación; se llevarán a cabo varias evaluaciones. Una global que permita evaluar de forma conjunta el programa con un cuestionario inicial (*Anexo 3*), que evaluará los conocimientos de partida y uno final (*Anexo 4*) que evaluará los conocimientos fijados tras la intervención. Además, cada una de las sesiones será evaluada con la ayuda de



preguntas, debates y actividades interactivas, al finalizar cada sesión el responsable tendrá que hacerse cargo de realizar un informe de evaluación detallando la sesión, objetivos cumplidos, posibles dudas que surgieron, etc. (*Anexo 5*)

Como recursos materiales se necesita un aula del propio colegio, un proyector y folletos (*Anexo 6 y 7*) o impresos varios. Por otro lado, necesitaremos la presencia de Dietista-Nutricionista y psicólogo; así como, un paciente que haya sufrido TCA.

Resultados

Sesión 1: En la primera sesión, se tratan de manera conjunta (familiares y alumnos) temas relacionados con alimentación y hábitos de vida saludables, valorando los conocimientos de partida y dando a conocer nuevas herramientas y conceptos prácticos relacionados con los temas principales



SESION 1 ALIMENTACION Y HABITOS DE VIDA SALUDABLES

Sesión conjunta

Objetivos

- Reflexionar sobre resultados del cuestionario alimentación saludable y evaluar los conocimientos de partida
- Dar a conocer las herramientas necesarias para llevar a cabo unos hábitos de vida y una alimentación saludable
- Explicar la función e importancia de los distintos nutrientes en el cuerpo para recalcar cuan necesario es una dieta variada y equilibrada
- Considerar y reflexionar acerca de los cambios en los estilos de vida en los últimos años, antropología social de la alimentación.

Contenido

1. Realización cuestionario alimentación saludable (*Anexo 3*)
2. Reparto folleto informativo, resumen claro y ordenado alimentación saludable. (*Anexo 6*)
3. Plato Harvard, frecuencia consumo grupos de alimentos. Explicación del plato de Harvard y su composición, grupos alimentarios (proteínas, grasas, hidratos y ejemplos de alimentos pertenecientes a cada grupo), frecuencia de consumo ideal de cada grupo elaborando un menú semanal como ejemplo práctico.
4. Función general de cada macronutriente y micronutriente en el cuerpo, recalcar la importancia de llevar una dieta variada y equilibrada para poder aportar al cuerpo lo que necesita. ¿Qué función general cumplen las grasas, los hidratos y las proteínas en el cuerpo?, ¿Y las/los principales minerales y vitaminas?
5. Introducir el término densidad nutricional, cantidad vs calidad. ¿Qué quiere decir que un alimento tenga una alta densidad nutricional?, ¿Qué es más importante: la cantidad o la calidad del alimento?
6. Antropología de la alimentación, evolución cultural. Evaluación de los cambios que se han dado en la alimentación, y en los estilos de vida en los últimos años (el nivel de vida en el que nos encontramos nos hace ir corriendo a todos los sitios, lo que nos incapacita para realizar las comidas como las realizábamos antaño), evaluar el acto social de comer en diferentes países (acto de disfrute, de compartir con tu familia, acto de agradecer...). Reflexionar sobre qué es alimentarse, "Alimentarse no es solo nutrirse".



Desarrollo sesión: (2 horas)

- Entrega folleto informativo y cuestionario alimentación saludable (10 minutos para contestarlo)
- Presentación guiada power-point y explicación del temario (1 hora, 10 min aprox por tema a tratar)
- Corrección conjunta del cuestionario inicial (15 minutos)
- Ejemplos prácticos sobre planificaciones semanales con las pautas de frecuencia de consumo, de platos saludables en días especiales como picnics. (15-20 minutos)
- Discusión y resolución de dudas con respecto a las explicaciones (10-15 minutos)
- Completar evaluación por parte del profesional (10 minutos al acabar la sesión)

Recursos necesarios: Proyector, Dietista-Nutricionista, impresión folletos y cuestionarios

Sesión 2: En la segunda sesión, se tratan de manera conjunta (familiares y alumnos), los principales mitos alimentarios y las falsas creencias con la explicación del profesional y ejemplos prácticos



SESION 2: FALSOS MITOS

Sesión ~~continúa~~

Objetivos

- Desmitificar de forma argumentada todos los mitos más comunes entre la población
- Enseñar a leer etiquetas de productos alimentarios
- Familiarizarse con el concepto realfooding

Contenido

1. Mitos alimentarios más comunes: Huevo- colesterol (el consumo de huevo eleva el colesterol), la fruta engorda, no a los hidratos por la noche, productos light o 00 (¿son más sanos los productos light o 00?, estudiar su composición y explicar importancia de las grasas en productos como los lácteos), dietas restrictivas y efecto revote (qué ocurre con las dietas restrictivas y cómo se da el efecto revote), ¿son más sanos los productos ecológicos, bio, para vegetarianos/veganos...?
2. Cómo leer una etiqueta: Explicar parte de los ingredientes (y la disposición de estos con respecto a la cantidad) y la parte de la tabla de composición nutricional, con ejemplos prácticos.
3. Introducción concepto realfooding, ¿Qué es este movimiento?, ¿Cuáles son sus ventajas e inconvenientes?

Desarrollo de la sesión: (2 horas)

-Presentación powerpoint del contenido por parte del profesional 1 hora: (35-40 minutos mitos, 10 minutos lectura etiquetas, 10 min concepto realfooding)

-Discusión y resolución de dudas con respecto a las explicaciones (10-15 minutos)

-Lectura etiquetas productos entendidos como sanos: galletas digestive, productos 0% grasa, productos sin azúcar. (15 minutos)

-Crear un debate acerca del realfooding, productos procesados/ ultraprocesados. (20-30 minutos):
¿Todos los productos procesados son insanos? ¿Todos los productos eco/ vegetarianos/veganos son sanos? ¿Toda la comida fit es saludable?. Reflexionar sobre el término sano/insano, no existe ningún alimento insano (ninguno lleva veneno que pueda matarnos al consumirlo), depende de la cantidad que se consuma, de la situación de cada individuo, etc.

-Completar evaluación por parte del profesional(10 minutos al acabar la sesión)

Recursos necesarios: Proyector, Dietista-Nutricionista, distintos productos alimentarios para lectura etiquetas



Sesión 3: En la tercera sesión, impartida de manera conjunta (familiares y alumnos), se tratan los conceptos base relacionados con los trastornos de la conducta alimentaria. Es una sesión más teórica que cuenta con testimonios reales.

SESION 3: INTRODUCCIÓN TCA <i>Sesión conjunta</i>	
Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> • Conocer que es un trastorno de la conducta alimentaria, tipos, causas y consecuencias. • Poder identificar los grupos de riesgo, y las situaciones con mayor vulnerabilidad.
Contenido	<ol style="list-style-type: none"> 1. Introducción general a los trastornos de la conducta alimentaria: Tipos, causas, consecuencias derivadas, incidencia, grupos de riesgo, señales de alarma, cómo se debe actuar. 2. Anorexia y bulimia nerviosa 3. Cómo identificar señales de alarma
Desarrollo de la sesión: (2 horas)	<p>-Entrega tríptico informativo TCA. (<i>Anexo 7</i>)</p>

<p>-Presentación powerpoint del contenido por parte del profesional (40 minutos). ¿Qué son los TCA? ¿Cuál es su incidencia?, tipos y cuáles son los más comunes, señales de alarma, ¿Cómo actuar?</p> <p>-Discusión y resolución de dudas con respecto a las explicaciones (10-15 minutos)</p> <p>-Visualización un video, comentamos ese video (15 min) (16)</p> <p>-Testimonio paciente que haya sufrido TCA. (40-50 minutos)</p> <p>- Completar evaluación por parte del profesional (10 minutos al acabar la sesión)</p>
<p>Recursos necesarios: Folleto informativo, Proyector, Psicologo, paciente que haya sufrido TCA</p>

Sesión 4: En la cuarta sesión, se trata de forma separada (familiares y alumnos), el uso y funcionamiento de redes sociales y publicidad. Se reflexiona acerca de las consecuencias y el alcance que pueden tener



SESION 4 a : REDES SOCIALES Y PUBLICIDAD

Sesión NIÑOS

Objetivos

- Concienciar sobre la importancia del correcto uso de las redes sociales e informar de los peligros potenciales debidos a su uso incorrecto.
- Explicar cómo funcionan las redes sociales y sus algoritmos
- Evaluar el modelo estético en la publicidad, y proporcionar un modelo estético corporal saludable frente al culto a la delgadez

Contenido

1. ¿Cómo funcionan las redes sociales? Explicación algoritmos que usan las redes sociales y como esto nos puede afectar en nuestra capacidad crítica. (ejemplo persona interesada en el mundo fitness, continuamente recibe información relacionada con ese mundo, lo que no le permite ver más allá)
2. Evaluar la imagen perfecta en redes sociales, anuncios, televisión: comparar distintas imágenes que se muestran en anuncios, chicos musculados/mujeres delgadas)
3. Introducir páginas porana y promia, mostrar este tipo de páginas y en qué consisten
4. Comentarios ofensivos en redes sociales, libertad de opinión: Debatir acerca de la libertad de opinión en redes sociales y el daño que esto puede generar.

Desarrollo de la sesión: (2 horas)

-Presentación powerpoint del contenido por parte del profesional (1 hora)

-Discusión y resolución de dudas con respecto a las explicaciones (10-15 minutos)

-Video

Opinión en redes sociales: (17)

-Actividad practica de reflexión: Los participantes se dividirán el cuatro grupos, cada uno de esos grupos tendrá que diseñar el modelo estético que será portada del nuevo libro “nutrición y entrenamiento”. A continuación se mostrarán los modelos de cada grupo y se debatirá al respecto (¿Por qué se ha elegido ese modelo? . características comunes entre los modelos, ¿Crees que alguien por estar más o menos delgado es más profesional en su campo?, ¿Sólo las personas que tengan el cuerpo de anuncio son las únicas que pueden estar agusto consigo mismos?) (30-40 minutos)

-Completar evaluación por parte del profesional (10 minutos al acabar la sesión)

Recursos necesarios: Proyector, Psicologo, folios en blanco.



SESION 4 b : REDES SOCIALES Y PUBLICIDAD

Sesión PADRES

Objetivos

- Concienciar sobre la importancia del correcto uso de las redes sociales e informar de los peligros potenciales debidos a su uso incorrecto.
- Explicar cómo funcionan las redes sociales y sus algoritmos
- Evaluar el modelo estético en la publicidad

Contenido

1. ¿Cómo funcionan las redes sociales? ¿Cómo los adolescentes usan las redes sociales? Explicación algoritmos que usan las redes sociales y como esto nos puede afectar en nuestra capacidad crítica. (ejemplo persona interesada en el mundo fitness, continuamente recibe información relacionada con ese mundo, lo que no le permite ver más allá)
2. Evaluar la imagen perfecta en redes sociales, anuncios, televisión: comparar distintas imágenes que se muestran en anuncios, chicos musculados/mujeres delgadas)
3. ¿Cómo puedo controlar de forma segura el contenido que los adolescentes consumen en internet? Ejemplos de recursos bloqueo ciertas páginas webs
4. Introducir páginas porana y promia: mostrar este tipo de páginas y en qué consisten

Desarrollo de la sesión: (2 horas)

- Presentación powerpoint del contenido por parte del profesional (1 hora)
- Discusión y resolución de dudas con respecto a las explicaciones (10-15 minutos)
- Visualización videos internet en adolescentes, comentamos esos videos (30-40 min)

Uso internet (18)

Ana y mia : (19)

- Completar evaluación por parte del profesional (10 minutos al acabar la sesión)

Recursos necesarios: Proyector, Psicólogo

Sesión 5: En la quinta sesión, se trata exclusivamente con alumnos el concepto asertividad, y cómo mejorar las relaciones sociales con ejercicios prácticos.



SESION 5: ASERTIVIDAD-HABILIDADES SOCIALES

Sesión NIÑOS

Objetivos

- Introducir el término asertividad y favorecer el desarrollo del mismo, aprender a relacionarse de forma más hábil y eficaz con los demás.
- Evaluar comentarios comunes que pueden ser ofensivos
- Adquirir seguridad en sí mismo

Contenido

1. Concepto asertividad y desarrollo del mismo
2. Comentarios típicos que se realizan sobre el aspecto físico de las personas. Piropos, alagos.
3. Desarrollar estrategias personales que favorecen la asertividad

Desarrollo de la sesión (2 horas)

-Presentación powerpoint del contenido por parte del profesional (30 minutos)

-Discusión y resolución de dudas con respecto a las explicaciones (10 minutos)

-Compartir “piropos”: Nos ponemos en parejas, y cada uno debe hacer un cumplido o elogio sincero verdadero y en segunda persona de alguna conducta, apariencia o pertenencia, cualidad física, aspecto



estético, peinado, ropa etc. Se explica que los piropos deben de ser sinceros, siempre es mejor elogiar cualidades no físicas. (15-20 minutos)

-Juego de roles: Se dividen en cinco subgrupos para representar primero dos personas de cada grupo una situación y posteriormente ser corregidos por el/la monitor/a explicando las técnicas asertivas. Después de explicarlas vuelven a representarla las mismas personas, pero esta vez aplicando cada una de las técnicas que se indican. (40-50 minutos)

Cinco situaciones:

-Expresión de desacuerdo y sentimientos negativos: Un amigo expresa una opinión con la que estoy muy en desacuerdo: "Hay que ser perfecto para tener éxito y ser feliz". Al decirle que estoy muy en desacuerdo me llama estúpido por no compartir su opinión.

-Iniciar interacciones con el otro sexo: Le pido a un chico/a que me gusta ir juntos al cine.

-Autoafirmación ante extraños y defensa de derechos: Al salir de la tienda descubro que me han dado mal la vuelta.

-Autoafirmación ante cercanos. Saber decir no: (2 situaciones)

1. Me disgusta prestar mis discos compactos. Un compañero de clase me los pide con insistencia.
2. Me enfrento a un error y a las críticas de él derivadas: no he traído el trabajo que debía entregar hoy en clase.

Técnicas asertivas:

- **Aserción negativa:** Dejar de lado el hábito de decir "lo siento" o "perdona" a fuerza de repetirlos no significan nada y utilizar frases del tipo: "Ha sido una tontería por mi parte", "No debería haber dicho/hecho", "Tienes toda la razón".
- **Autorrevelación:** Proporciona información de lo que uno siente y piensa y facilita el diálogo con otra persona. Se pueden emplear mensajes "Yo": "Yo siento...", "pienso que...".
- **Banco de niebla:** Se utiliza cuando alguien te critica por algo con lo que tú no estás demasiado desacuerdo, pero no puedes demostrar que lo que tú crees o piensas es correcto. Se utilizan los argumentos de la persona que nos critica, pero sin enfrentarnos a ella. Se utilizan expresiones del tipo: "Es posible", "Seguramente a ti te lo parece", "Seguramente tienes razón, pero...".
- **Compromiso viable:** Trata de conseguir que las dos personas obtengan parte de lo que desean. No se trata de ganar siempre; es preferible llegar a un acuerdo cuando sea posible. La única limitación es el respeto a lo que uno cree correcto porque entonces ceder no es ser asertivo sino todo lo contrario.
- **Disco rayado:** Se reduce a repetir una y otra vez lo que se quiere decir hasta que el otro se convenza de que la manipulación no le sirve contigo. La insistencia es fundamental para hacer prevalecer la propia opinión. Para que no parezca tan mecánico el repetir siempre lo mismo se pueden usar frases tipo: "Entiendo lo que me dices pero".
- **Interrogación negativa:** Está pensada para enfrentarse a los juicios que otras personas hacen de nosotros. Obliga al otro a explicar su opinión y deja claro que no la aceptaremos porque sí. Ante la afirmación de la otra persona respondemos preguntando "¿Qué tiene de malo / de raro / de estúpido?...".



Técnicas a emplear en cada situación:

En la situación 1, la técnica a usar es la Autorrevelación y el Banco de niebla.
En la situación 2, la Autorrevelación y el Compromiso viable.
En la situación 3, la Autorrevelación, el Disco rayado y la Interrogación negativa.
En la situación 4, la Autorrevelación y el Disco rayado.
En la situación 5, la Aserción negativa y el Compromiso viable.
Al terminar hacer una puesta en común de cómo se han sentido.

-Completar evaluación por parte del profesional (10 minutos al acabar la sesión)

Recursos necesarios: Proyector, Psicólogo

Sesión 6: En la sexta sesión, se trata exclusivamente con alumnos los temas de: imagen corporal, autoestima y autoconcepto. Se llevan a cabo varios ejercicios para poner en práctica los conceptos aprendidos



SESION 6: IMAGEN CORPORAL, AUTOESTIMA Y AUTOCONCEPTO
Sesión niños

Objetivos

- Crear una aceptación a la propia imagen corporal
- Conocer qué es la autoestima y autoconcepto, y mejorarlo.
- Reconocer las cualidades propias no físicas, tomar conciencia de las cualidades y logros de los que poder sentirse orgulloso.

Contenido

1. Diversidad de cuerpos y figuras, imagen corporal
2. Explicación qué es la autoestima y cómo nos afecta en nuestra vida (con ejemplos sobre como reaccionamos ante distintas situaciones cuando la autoestima es baja o alta), explicación de autoconcepto; No podrían entenderse uno sin la presencia del otro. *“La autoestima es como nos evaluamos a nosotros mismos y el autoconcepto es la opinión que cada uno de nosotros tenemos sobre nosotros”*



Desarrollo de la sesión: (2 horas)

- Presentación powerpoint del contenido por parte del profesional (30-40 minutos)
- Discusión y resolución de dudas con respecto a las explicaciones (10 minutos)
- Dibujo de las tortugas: El/la monitor/a explica la teoría de la autoestima con la ayuda del dibujo con las dos tortugas más ampliada que se muestra en (Anexo 8) Se empieza preguntando a los participantes su punto de vista, qué les parece, qué representa... para posteriormente explicar y analizar el concepto de autoestima. Un cociente, relación o razón entre el éxito que alcanzamos en las actividades, actuaciones vitales y las expectativas que tenemos sobre ellas". "Es una evaluación, una nota que nos ponemos a nosotros mismos. Expresa una actitud de aprobación o de rechazo". Se escribe en la pizarra la fórmula de JAMES. (20-30 minutos)

William JAMES

$$\text{Autoestima} = \frac{\text{Éxito (lo que uno consigue)}}{\text{Expectativas (lo que uno espera)}}$$

Se explica que en el dibujo aparece una tortuga pequeña que parece alegre, segura de sí misma. Está pensando en llegar a ser más grande y sus ambiciones son realistas, adecuadas a lo que puede llegar a ser cuando crezca. Su autoestima está bien, está contenta consigo misma.

Por otro lado, se ve una tortuga mucho más grande con cara tristonera. Es una gran tortuga, pero sueña con algo inalcanzable: correr como un caballo. No puede lograr ese éxito pues sus expectativas son excesivas, lo que espera de sí misma es demasiado y por eso sufre, su autoestima es baja, no se acepta a sí misma. Y es que una tortuga debe ser una tortuga, una estupenda tortuga, una magnífica tortuga, pero no tiene por qué ser un caballo.

- Espejo mágico: El grupo está de pie en círculo y se les pasa un espejo imaginario, explicándoles que es de Blancanieves y que si se contemplan en él les responde a la siguiente pregunta: Espejito mágico ¿qué es lo que más te gusta de mí?. El adolescente se responde en voz alta con una cualidad física o espiritual: "Lo que más me gusta de ti es..." y pasa el espejo imaginario al compañero de grupo de la derecha. Si no le salen las palabras se le anima hasta que le salgan "Es un espejo mágico y siempre responde". Después hacer puesta en común de cómo se han sentido. (20-30 minutos)

- Completar evaluación por parte del profesional (10 minutos al acabar la sesión)

Recursos necesarios: Proyector, Psicólogo, dibujo tortugas

Sesión 7: En la séptima y última sesión, se tratan de manera conjunta (familiares y alumnos), los conceptos mindfulness y mindful eating, tratando de establecer una relación con los trastornos de conducta alimentaria



SESION 7: MINDFULEATING

Sesión conjunta

Objetivos

- Introducción término mindfulness y mindful eating
- Relacionar dichos conceptos con los TCAS y evaluar su utilidad en el tratamiento de tca

Contenido

1. Introducción al mindfullnes, ¿Qué es?, ¿Cuáles son sus ventajas? ¿Cómo llevarlo a acabo?
2. Importancia de las comidas conscientes, mindful eating ¿Cómo ponerlo en práctica?
3. Diferencias entre hambre emocional y hambre fisiológica
4. Mindfulness y mindful eating en TCA: Papel de estos en los TCA, como pueden ayudar a prevenir y a tratar.

Desarrollo de la sesión (2 horas)

- Presentación powerpoint del contenido por parte del profesional (1 hora)
- Discusión y resolución de dudas con respecto a las explicaciones (10-15 minutos)
- Actividad practica de reflexión: Debate y reflexión acerca de cómo comemos, ¿Lo hacemos de forma consciente?, ¿El nivel de estrés en nuestra vida actual nos permite comer de forma consciente? (30-40 min)

Practica mindful eating con manzana :

Primero toma un trozo de manzana (la manzana es un alimento que no estimula el deseo de comer en exceso, por ello es una buena opción para introducir el mindful eating). A continuación mira el alimento, observando su forma, su color, sus matices, tócalo siente su textura con los ojos cerrados, huelelo nota su aroma y siente que te transmite. Observa todos tus pensamientos y emociones que pueden surgir (sensación de decepción por esperar otro alimento para la práctica, sensación de satisfacción...), saborea la manzana, notando como responde tu lengua y como empiezan a funcionar las glándulas salivares

Muerde el alimento notando la textura y los sonidos al masticar, nota la explosión de sabor, acidez, frescor. Puede que surja el deseo de otra pieza, aun cuando todavía estés comiendo, prueba a relajarte y a disfrutar de ese bocado. Traga el alimento, sintiendo su paso hacia el estómago.

Nombra al alimento y aprécialo.

- Completar evaluación por parte del profesional (10 minutos al acabar la sesión)

Recursos necesarios: Proyector, Psicólogo, manzanas para los participantes



Discusión

El análisis de diferentes programas de prevención llevados a cabo en España y en otras partes del mundo, ha permitido evaluar y analizar fortalezas y debilidades y así crear una propuesta que complemente y adecue a la realidad dichas limitaciones. Para poder asegurar unos mejores resultados, trabajaremos con el concepto *estudio piloto*. El diseño del programa se pondrá en práctica en un grupo minoritario, concretamente una clase de 6º de primaria de 21 alumnos y sus correspondientes padres. Si los resultados obtenidos son satisfactorios el programa de prevención se extrapolará a todas las clases de sexto de primaria del centro educativo.

Además, al ser un programa presencial teórico-práctico, permite generar una interacción continua con los participantes, lo que ayuda de forma notable en la adquisición de los conocimientos propuestos.

Algunos de los temas tratados en este programa son comunes en todos los programas de prevención, ya que se ha estudiado cuales son los factores de riesgo característicos de estas enfermedades y por tanto los que hay que trabajar de forma más directa (como pueden ser autoestima y auto concepto, habilidades sociales, términos teóricos de las enfermedades, alimentación saludable..) pero en esta propuesta se pretende actualizar información, y trabajar de una manera diferente.

- Se han introducido temas a tratar como la antropología social alimentaria, la cultura de la dieta. Se considera de vital importancia entender la evolución que ha sufrido la sociedad en cuanto a cómo nos hemos alimentado y cómo nos alimentamos ahora, no solo con la clase de alimentos si no el modo en el que lo hacemos. Evaluar las diferencias de incidencia en los distintos países y continentes, como en países industrializados la incidencia crece notablemente a la par que la disponibilidad alimentaria.

- Se han introducido debates y reflexiones sobre los nuevos movimientos relacionados con los estilos de vida saludables, como realfooding, dietas veganas/vegetarianas, *bio*, etc y cómo estas pueden afectar y enmascarar un trastorno de la conducta alimentaria. También se ha estudiado la influencia de las redes sociales en la sociedad actual y cómo pueden pasar de ser una herramienta de divulgación a una sobrecarga informativa que crea ideas y creencias contradictorias que confunden a la población. De ahí que también se trabaje de fondo el tema de los mitos alimentarios.



- Se trabaja la imagen corporal a través de las redes sociales, teniendo en cuenta que hoy en día los adolescentes pasan la mayor parte del día conectados a sus redes sociales, expuestos constantemente a información, vidas, cuerpos ideales, que la mayoría de las veces pueden estar modificados con filtros y retoques. Por ello se explica cómo funcionan estas redes sociales y los algoritmos que utilizan, para así intentar disminuir la exposición continuada a una vida ideal fuera de la realidad.

- Se introduce el concepto mindfulness y mindful eating, conceptos no utilizados anteriormente. Se ha estudiado que dichas técnicas pueden ayudar en los tratamientos de TCA⁽¹³⁾, se sabe que uno de los aspectos centrales en los TCA es la escasa conciencia interoceptiva, la incapacidad para identificar sensaciones fisiológicas como el hambre y la saciedad, confusión hambre fisiológica o emocional. Estas técnicas mejoran el control atencional, la capacidad de regulación emocional e incrementan el nivel de conciencia del cuerpo

- Varios talleres y sesiones propuestos en esta guía se realizarán de forma conjunta (adultos y niños). Es imprescindible para enfermos de TCA contar con el apoyo de sus familiares y amigos, ya que la mayoría de pacientes sufren un aislamiento social. Por ello, realizando las sesiones conjuntamente se pretende dar importancia al apoyo entre familiares, acompañar y ayudar a los enfermos. Tomar conciencia de la cooperación y la unidad familiar.

- La mayoría de las guías y propuestas de prevención son impartidas por docentes del ámbito escolar, estos profesionales puede que no estén lo suficientemente cualificados y formados para impartir algunos talleres y/o resolver posibles dudas o cuestiones de los mismo, por ello esta propuesta aboga por profesionales expertos en el sector con la capacidad de impartir las distintas sesiones y poder solucionar todo tipo de dudas o cuestiones que puedan surgir.

No hay que olvidar que este tipo de enfermedades son enfermedades muy complejas, que van evolucionando con los años a la par que va evolucionando la sociedad, de ahí la importancia de ir adaptándose a estos cambios.

Se necesita estudiar más este tipo de enfermedades, desde perspectivas diferentes, aunque bien es cierto que en los últimos años se han dado nuevos hallazgos relacionados con la predisposición genética a sufrir un TCA, y se ha estudiado más a fondo la neurofisiología de estos trastornos, por lo que, en cierto modo, no hay que perder la esperanza.

No debemos dejar de lado las posibles debilidades, que pueden surgir en el desarrollo de este estudio piloto; Entre ellas pueden estar:

- Mayor vulnerabilidad en personas con un TCA previo a la intervención



-Malas relaciones interfamiliares, que conlleven la no participación



ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO



PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA:

Consentimiento informado a los padres/madres/tutores legales

En Sevilla, a marzo de 2021

Estimados padres/madres o tutores/as legales: Durante los meses de septiembre, octubre y noviembre se va a llevar a cabo un Proyecto de prevención de trastornos de la conducta alimentaria (TCA) en la localidad de Andorra (Teruel). Dicha actividad tiene como finalidad prevenir el desarrollo de problemas de alimentación y población infantojuvenil desarrollando las habilidades necesarias. Para evaluar todas las actividades de dicho proyecto se llevarán a cabo varios cuestionarios, que deberán ser completados por los participantes.

Se le informa de que:

Se guardará el anonimato de toda la información recopilada de su hijo/a. Los padres/madres o tutores/as legales podrán ser informados de cualquier actividad realizada en el programa de prevención integrada. Su hijo/a podrá abandonar el programa en cualquier momento, puesto que la participación es voluntaria.

Los padres/madres o tutores/as legales podrán ser informados de los resultados finales del programa de prevención integrada.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, solicitamos su consentimiento para que tanto ud como su hijo/a pueda participar en el proyecto.

.....
.....
PROYECTO DE PREVENCIÓN INTEGRADA DE OBESIDAD Y TCA

Sr./Sra.....

Con DNI..... Como padre/madre o tutor/a legal del
alumno/a.....

perteneciente al colegio..... y curso

..... comunico que habiendo sido informado previamente de las bases del
proyecto y aceptándolas, doy mi consentimiento para que mi hijo/a pueda participar en
dicho programa

Firma:

Nombre



ANEXO 2: CRONOGRAMA

SESIONES	CONTENIDOS	ACTIVIDADES
SESION 1: ALIMENTACION Y HABITOS SALUDABLES <i>Sesión conjunta</i> 21/09/2021	Plato Harvard y frecuencia consumo alimentos Función general micro y macronutrientes Término densidad nutricional Antropología de la alimentación	Cuestionario dietético Charla explicativa Discusión y ejemplos prácticos
SESION2: FALSOS MITOS <i>Sesión conjunta</i> 28/09/2021	Mitos alimentarios más comunes Lectura etiquetas Introducción realfooding	Charla explicativa Discusión y ejemplos prácticos de lectura de etiquetas Debate realfooding
SESION 3: INTRODUCCION. TCA <i>Sesión conjunta</i> 05/10/2021.	Introducción general TCA (Tipos, causas, consecuencias, incidencia, grupos de riesgo, señales de alarma, cómo actuar)	Entrega tríptico informativo Charla explicativa Visualización videos explicativos Testimonio paciente TCA
SESION 4a: REDES SOCIALES Y PUBLICIDAD <i>Sesión niños</i> 18/10/2021	Cómo funcionan las redes sociales, algoritmos que utilizan Imagen ideal en redes sociales, medios de comunicación, anuncios Páginas webs proana y promia Comentarios ofensivos en redes sociales, libertad de opinión	Charla explicativa Actividad práctica de reflexión diseño modelo para anuncio de un nuevo libro "nutrición y entrenamiento".
SESION 4b: REDES SOCIALES Y PUBLICIDAD <i>Sesión Adultos</i> 26/10/2021	Cómo funcionan las redes sociales, algoritmos que utilizan Imagen ideal en redes sociales, medios de comunicación, anuncios Páginas webs proana y promia Cómo controlar de forma segura el contenido que los adolescentes consumen en internet	Charla explicativa Visualización videos adolescentes y redes sociales
SESION 5: ASERTIVIDAD Y HABILIDADES SOCIALES <i>Sesión niños</i> 02/11/2021	Concepto y desarrollo del término asertividad Evaluación comentarios, piropos o halagos Desarrollar estrategias personales que favorezcan el asertividad	Charla explicativa Actividad "compartir piropos" Juego de roles
SESION 6: IMAGEN CORPORAL, AUTOESTIMA Y AUTOCONCEPTO <i>Sesión niños</i> 09/11/2021	Diversidad cuerpos y figuras, imagen corporal Explicación autoestima y como nos afecta en nuestra vida	Charla educativa Dibujo tortugas Espejo mágico
SESION 7: Mindfulness y MINDFUL EATING <i>Sesión conjunta</i> 16/11/2021	Introducción minfullnes Importancia comidas conscientes Mindful eating Aplicación conceptos en TCA	Charla educativa Actividad práctica ejercitando mindful eating con manzana



1. ¿Qué tipo de alimentos hay que comer más o con más frecuencia?
 - a) Hidratos de carbono
 - b) Proteínas
 - c) Grasas
 - d) Vitaminas
 - e) Todos son importantes
2. ¿Cuántas comidas deben hacerse al día?
 - a) Cinco: Desayuno, almuerzo, comida, merienda y cena
 - b) Tres: Desayuno, comida y cena
 - c) Con hacer una comida principal es suficiente
 - d) Dos: comida y cena
 - e) Ninguna de las anteriores
3. Las frutas y verduras han de consumirse
 - a) Con poca frecuencia
 - b) Lo menos posible, pues son de mal sabor
 - c) Sin lavar
 - d) Varias veces al día
 - e) Solo durante el día
4. Las grasas en el la dieta
 - a) Son perjudiciales
 - b) Son necesarias
 - c) No cumplen ninguna función, solo nos hacen engordar
 - d) Debemos evitarlas
 - e) Ninguna de las anteriores
5. Si quiero adelgazar debo
 - a) Restringir todo tipo de alimentos en mi dieta, especialmente las grasas
 - b) Realizar ejercicio físico por encima de mis posibilidades, complementándolo con batidos sustitutivos.
 - c) Seguir comiendo igual y compensarlo posteriormente con ayunos o con ejercicio físico
 - d) Analizar mis hábitos de vida, y mis hábitos alimentarios y valorar donde se encuentra el problema, actuar realizando cambios conscientes que estén dentro de mis posibilidades.
 - e) Ninguna de las anteriores
8. Lo más importante a la hora de consumir un alimento es
 - a) Basarse únicamente en sus calorías, que tenga las menos posibles
 - b) Que no tenga ningún producto insano, que no sea ultra procesado
 - c) Que tenga poca grasa
 - d) Que sea rico nutricionalmente, que nos aporte nutrientes de calidad
 - e) Ninguna de las anteriores
9. Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA)
 - a) Son enfermedades prácticamente inexistentes, cuya incidencia es baja
 - b) Se curan fácilmente, con un tratamiento correcto los enfermos pueden recuperarse en dos semanas
 - c) Son enfermedades muy complejas, que requieren de una atención especializada y un tratamiento multidisciplinar
 - d) No necesitan tratamiento, es algo que se acaba curando con el tiempo
 - e) Ninguna de las anteriores
10. Los TCA
 - a) Son anorexia y bulimia
 - b) Recogen trastornos como anorexia, bulimia, trastorno por atracón, y trastornos no especificados
 - c) En todos se dan las mismas características, evitar comer
 - d) A y b son correctas



e) Ninguna de las anteriores

11. Para que un anuncio deportivo sea más creíble las modelos femeninas de ropa deportiva

- a) Deben ser muy delgadas
- b) Deben ser muy musculadas, para que se note que realizan ejercicio físico
- c) Deben ser con distintos cuerpos, fomentando la diversidad corporal
- d) Deben ser con curvas
- e) Ninguna de las anteriores

12. A la hora de piropear a alguien es mejor que:

- a) Le haga comentarios sobre su aspecto físico, sin importar si realmente lo pienso o no
- b) Le haga comentarios que puedan herirle, pero siempre siendo sincero y honesto
- c) Le haga comentarios acerca de sus habilidades sociales y su inteligencia emocional, desde la sinceridad y el respeto
- d) No le piropée, cuanto más piropéo más crece la autoestima de la gente, llegándose a volver egocéntricos
- e) Ninguna de las anteriores

13. Cuando comemos:

- a) Debemos ser conscientes de lo que comemos, saborear y disfrutar cada bocado. Y hacerlo en un lugar relajado sin distracciones
- b) Debemos de hacerlo rápido, sin prestar atención, para terminar cuanto antes
- c) Hacerlo de pie, para que la digestión sea más eficaz
- d) Todas son correctas
- e) Ninguna de las anteriores



1. ¿Qué tipo de alimentos hay que comer más o con más frecuencia?
 - f) Hidratos de carbono
 - g) Proteínas
 - h) Grasas
 - i) Vitaminas
 - j) Todos son importantes
2. ¿Cuántas comidas deben hacerse al día?
 - f) Cinco: Desayuno, almuerzo, comida, merienda y cena
 - g) Tres: Desayuno, comida y cena
 - h) Con hacer una comida principal es suficiente
 - i) Dos: comida y cena
 - j) Ninguna de las anteriores
3. Las frutas y verduras han de consumirse
 - f) Con poca frecuencia
 - g) Lo menos posible, pues son de mal sabor
 - h) Sin lavar
 - i) Varias veces al día
 - j) Solo durante el día
4. Las grasas en el la dieta
 - f) Son perjudiciales
 - g) Son necesarias
 - h) No cumplen ninguna función, solo nos hacen engordar
 - i) Debemos evitarlas
 - j) Ninguna de las anteriores
5. Si quiero adelgazar debo
 - f) Restringir todo tipo de alimentos en mi dieta, especialmente las grasas
 - g) Realizar ejercicio físico por encima de mis posibilidades, complementándolo con batidos sustitutivos.
 - h) Seguir comiendo igual y compensarlo posteriormente con ayunos o con ejercicio físico
 - i) Analizar mis hábitos de vida, y mis hábitos alimentarios y valorar donde se encuentra el problema, actuar realizando cambios conscientes que estén dentro de mis posibilidades.
 - j) Ninguna de las anteriores
8. Lo más importante a la hora de consumir un alimento es
 - f) Basarse únicamente en sus calorías, que tenga las menos posibles
 - g) Que no tenga ningún producto insano, que no sea ultra procesado
 - h) Que tenga poca grasa
 - i) Que sea rico nutricionalmente, que nos aporte nutrientes de calidad
 - j) Ninguna de las anteriores
9. Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA)
 - f) Son enfermedades prácticamente inexistentes, cuya incidencia es baja
 - g) Se curan fácilmente, con un tratamiento correcto los enfermos pueden recuperarse en dos semanas
 - h) Son enfermedades muy complejas, que requieren de una atención especializada y un tratamiento multidisciplinar
 - i) No necesitan tratamiento, es algo que se acaba curando con el tiempo
 - j) Ninguna de las anteriores
10. Los TCA
 - f) Son anorexia y bulimia
 - g) Recogen trastornos como anorexia, bulimia, trastorno por atracón, y trastornos no especificados
 - h) En todos se dan las mismas características, evitar comer
 - i) A y b son correctas



-
- j) Ninguna de las anteriores
11. Para que un anuncio deportivo sea más creíble las modelos femeninas de ropa deportiva
- f) Deben ser muy delgadas
 - g) Deben ser muy musculadas, para que se note que realizan ejercicio físico
 - h) Deben ser con distintos cuerpos, fomentando la diversidad corporal
 - i) Deben ser con curvas
 - j) Ninguna de las anteriores
12. A la hora de piropear a alguien es mejor que:
- f) Le haga comentarios sobre su aspecto físico, sin importar si realmente lo pienso o no
 - g) Le haga comentarios que puedan herirle, pero siempre siendo sincero y honesto
 - h) Le haga comentarios acerca de sus habilidades sociales y su inteligencia emocional, desde la sinceridad y el respeto
 - i) No le piropee, cuanto más piropeo más crece la autoestima de la gente, llegándose a volver egocéntricos
 - j) Ninguna de las anteriores
13. Cuando comemos:
- f) Debemos ser conscientes de lo que comemos, saborear y disfrutar cada bocado. Y hacerlo en un lugar relajado sin distracciones
 - g) Debemos de hacerlo rápido, sin prestar atención, para terminar cuanto antes
 - h) Hacerlo de pie, para que la digestión sea más eficaz
 - i) Todas son correctas
 - j) Ninguna de las anteriores



ANEXO 5: EVALUACIÓN DE LA SESIÓN

Esta es la documentación a rellenar por parte del profesional al finalizar cada taller a impartir, debe ser valorada del 0 al 10, contando el 0 como nada y el 10 como mucho

	<i>Valor 0-10</i>
1. Todos los presentes han participado en la actividad	
2. El contenido ha sido claro y conciso para todos	
3. Todos los participantes se han involucrado en las partes prácticas	
4. El tiempo dedicado a la sesión ha sido adecuado	
5. Los materiales utilizados ha sido correctos	
6. Los participantes han declarado dicha sesión útil	
7. Se han cumplido los objetivos de la sesión	

Observaciones por parte del profesional:



ANEXO 6: FOLLETO ALIMENTACIÓN SALUDABLE





ANEXO 7: TRIPTICO INFORMATIVO TCA

¿QUE ES UN TCA?

"Un TCA no es un problema con la comida, es un problema que se refleja en la comida"

-Un TCA es un trastorno de la conducta alimentaria, es reconocido como una enfermedad mental grave y muy compleja que afecta a millones de personas en el mundo. En España se calcula que afecta a 400.000 personas (300.000 entre los 12 y 24 años)

-La anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa son las más conocidas

-El origen de los TCA es multifactorial, es decir, en él intervienen diferentes causas de origen biológico, psicológico, familiar y sociocultural

El trastorno alimentario es solo la punta del iceberg: El 10% es lo visible (el comportamiento, los síntomas) y el 90% está sumergido (las emociones) y las inseguridades que originan la enfermedad: miedo, culpa, impotencia, auto crítica, soledad, frustración, pánico al rechazo, tristeza, ansiedad...)

AGENCIAS DE AYUDA:

- CEDEP
- PARO CLAVIDE
- Aznar Blanca Miriam

TIPOS DE RECURSOS

ASOCIACIONES Y CENTROS DE APOYO TERAPÉUTICOS: TCA Aragón, Zaragoza

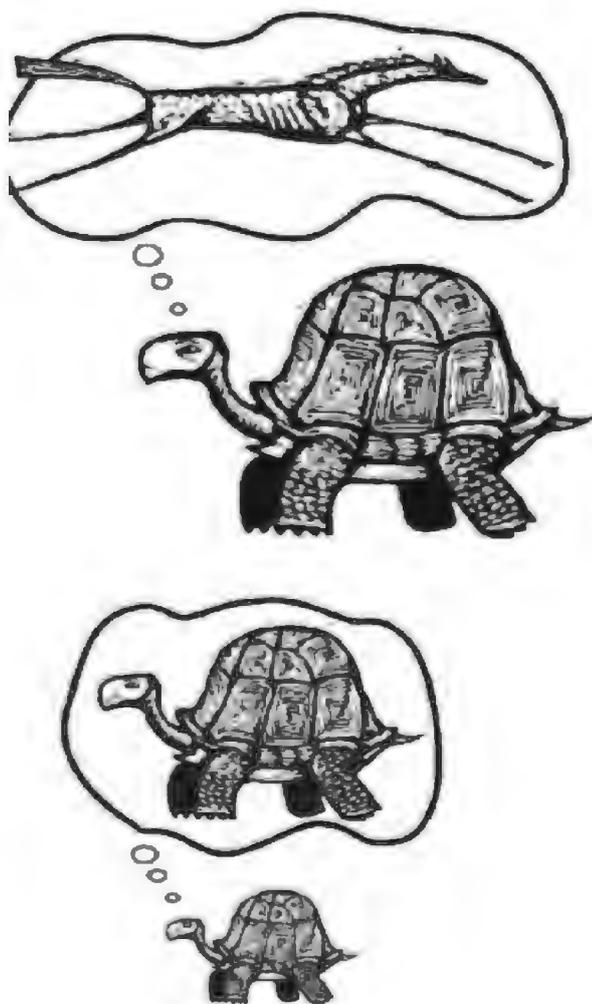
-Cada comunidad autónoma cuenta con asociaciones de apoyo, concretamente en el territorio de Aragón contamos con "Asociación TCA Aragón, Zaragoza"

-**Servicio público:** Acudir a atención primaria para que se realice una evaluación previa, con posible derivación a la unidad de trastornos de la conducta alimentaria del Hospital clínico. (UTCA - Hospital Clínico Universitario Laszaro (Hes), UTCA Hospital Wms. Sra. De Guadalupe)

-**Servicio privado:** Unidad Tratamiento TCA - ITA Palma



ANEXO 8: DIBUJO TORTUGAS SESIÓN 6





Referencias

1. M. Olesti Baiges JLPMMVMdIFGARSJM^aBBGRdC. Prevalencia de anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y otros TCA en adolescentes femeninas de Reus. *anales de pediatria. Asociación Española de Pediatría*. 2008; 68(1).
2. Wu J LJLSMHWY. Trends in the prevalence and disability-adjusted life years of eating disorders from 1990 to 2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2020; 7(29).
3. Kotwas A, Karakiewicz-Krawczyk K, Zabielska P, Jurczak A, Bażydło M, Karakiewicz B. The incidence of eating disorders among upper secondary school female students. *Psychiatr Pol*. 2020 Apr 30;54(2):253-263. English, Polish. doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/991.
4. (SEMG) SedMGydF
5. Weissman RS BSTJ. Access to evidence-based care for eating disorders during the COVID-19 crisis.. *Int J Eat Disord*. 2020; 27: p. 369-376.
6. Richardson C PMPSPG. The impact of the COVID-19 pandemic on help-seeking behaviors in individuals suffering from eating disorders and their caregivers.. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020; 10(1016).
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statical Manual of Mental Disorders 4eWDAPA2*.
8. Basurte Villamor I SVMHOSea. *Tastornos de la conducta alimentaria. Medicina* 2011; 10(86): 5817-5824; 2011.
9. Lic. Martha Bravo Rodríguez 1DAPHyDRPB. *Anorexia nerviosa: características y síntomas. Rev Cubana Pediatr v.72 n.4 Ciudad de la Habana*. 2000.
10. Dr.GuillermoGablerDr.PabloOlguínDr.AlejandraRodríguez. *COMPLICACIONES MÉDICAS DE LOS TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIAMEDICAL COMPLICATIONS OF EATING DISORDERS. Revista Médica Clínica Las Condes*. 2017; 28(6).
11. Mairs R ND11d1123E2J2P. Assessment and treatment of eating disorders in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2016; 101(12): p. 1168-1175.
12. 2018 DJMiANAIrRotLJAPNA, 28569093 21d11E2J1P. *Anorexia Nervosa: An Integrated Review of the Literature.. J Am Psychiatr Nurses Assoc.. 2018; 24(2)*.



13. Dunne JP SRJWLLCWB. Mindfulness in persons with anorexia nervosa and the relationships between eating disorder symptomology, anxiety and pain.. *Eat Disord.* 2019; 3: p. 1-12.
14. Keski-Rahkonen A ML. Epidemiology of eating disorders in Europe: prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors.. *Curr Opin Psychiatry.* 2016; 26(6).
15. Jan-Feb LMPoed2irED2, 32138637. 22d1121P. Prevention of eating disorders: 2019 in review.. *Eat Disord.* 2020; 28(1): p. 6-20.
16. TeleMadrid. ¿Qué es lo más duro en el tratamiento de los trastornos de conducta alimentaria? [video en internet]. Youtube. 23 de Abril de 2019. [citado 9 de Septiembre 2021]. Recuperado a partir de:
https://www.youtube.com/watch?v=tsco2bU7lc0&t=116s&ab_channel=Telemadrid
17. Orange. ¿Eres la misma persona en redes sociales? [video en internet]. Youtube. 20 de Marzo de 2019. [citado 13 de Septiembre de 2021]. Recuperado a partir de:
https://www.youtube.com/watch?v=6K0wtyDI2u4&ab_channel=OrangeEspa%C3%B1a
18. Santaromita H. Dramático mensaje animado que revela la indiferencia provocada por el teléfono y las redes sociales. [video en internet]. Youtube. 7 de Mayo de 2017. [citado 13 de Septiembre de 2021]. Recuperado a partir de:
https://www.youtube.com/watch?v=Up-6efSZ3Jw&ab_channel=HugoSantaromita
19. Orange. ¿Conoces a las amigas que aconsejan a tus hijos? [video en internet]. Youtube. 25 de Septiembre de 2019. [citado 13 de Septiembre de 2021]. Recuperado a partir de:
https://www.youtube.com/watch?v=XCJQjwbqobk&t=118s&ab_channel=OrangeEspa%C3%B1a
20. Weissman RS, Bauer S, Thomas JJ. Access to evidence-based care for eating disorders during the COVID-19 crisis. *Int J Eat Disord.* 2020 May;53(5):369-376. doi: 10.1002/eat.23279. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32338400; PMCID: PMC7267278.



REVISIÓN

Tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular tras intervención coronaria percutánea, un equilibrio difícil de conseguir

Antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention, a difficult balance to achieve

Marta Arrufat Sánchez¹, Miguel Corbír Pascual¹, Carlos Lafuente Gormaz¹, Pablo Yago Gimenez², Pedro J. Tarraga López¹

¹ Facultad de Medicina de Castilla la Mancha. España

² Médico Residente Hospital General Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ptarraga@sescam.jccm.es (Pedro Juan Tarraga López).

Recibido el 23 de julio de 2021; aceptado el 13 de agosto de 2021.

Cómo citar este artículo:

Arrufat Sánchez M, Corbír Pascual M, Lafuente Gormaz C, Tarraga López PJ. Tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular tras intervención coronaria percutánea, un equilibrio difícil de conseguir. JONNPR. 2022;7(2):160-208. DOI: 10.19230/jonnpr.4435

How to cite this paper:

Arrufat Sánchez M, Corbír Pascual M, Lafuente Gormaz C, Tarraga López PJ. Antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention, a difficult balance to achieve. JONNPR. 2022;7(2):160-208. DOI: 10.19230/jonnpr.4435



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

La combinación de tratamiento antitrombótico (anticoagulante/antiagregante) que deben llevar aquellos pacientes con FA que sufren un SCA y/o deben someterse a ICP no está claro. La asociación de anticoagulación oral con un inhibidor de P2Y₁₂ y aspirina, lo que se denomina triple terapia antitrombótica (TAT) asocia un elevado riesgo de hemorragia. Por otro lado, la terapia antitrombótica dual (DAT) sin aspirina conlleva un riesgo todavía desconocido de eventos isquémicos.⁽¹⁾ El tratamiento debe equilibrar el riesgo isquémico y hemorrágico alcanzando un beneficio clínico neto óptimo. El objetivo de esta revisión



es establecer unas pautas más claras de tratamiento en estos pacientes. Analizamos 2 estudios observacionales previos para sentar el punto de partida y 5 ECA que incluían un total de 11532 pacientes. En ellos se comparó la DAT vs. TAT, en pacientes con FA que sufren un SCA y/o son sometidos a ICP. La DAT asoció menor tasa de sangrados frente a la TAT sin aumentar los eventos isquémicos. Sin embargo, ningún ensayo consiguió la suficiente potencia estadística para evaluar de forma consistente los resultados isquémicos de eficacia. De las distintas terapias, mostraron mejores resultados de eficacia aquellas que emplearon DAT frente a TAT y ACOD frente a AVK. Conclusión: En pacientes con FA que sufren un SCA y/o deben someterse a ICP, el régimen de DAT asocia menos eventos hemorrágicos, sin diferencias significativas en cuanto a eventos isquémicos; El uso de ACOD muestra un mejor perfil de beneficio frente a los AVK, por lo que son de preferencia.

Palabras clave

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO; FIBRILACIÓN AURICULAR; INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

Abstract

The combination of antithrombotic treatment (anticoagulant / antiplatelet) that those who AF patients who have ACS and / or must undergo PCI is unclear. The association of oral anticoagulation with a P2Y 12 inhibitor and aspirin, called triple antithrombotic therapy (TAT) is associated with a high risk of bleeding. On the other hand, dual antithrombotic therapy (DAT) without Aspirin carries a still unknown risk of ischemic events. (1) Treatment must balance the ischemic and hemorrhagic risk reaching an optimal net clinical benefit. The purpose of this review is to establish clearer treatment guidelines in these patients. We analyzed 2 previous observational studies to establish the starting point and 5 RCTs that included a total of 11,532 patients. In them, DAT vs. TAT, in patients with AF who suffer from ACS and / or undergo PCI. DAT was associated with a lower rate of bleeding compared to TAT without increasing ischemic events. Without However, no trial achieved sufficient statistical power to consistently assess the ischemic efficacy results. Of the different therapies, they showed better efficacy results those that used DAT versus TAT and ACOD versus VKA. Conclusion: In patients with AF who suffer an ACS and / or must undergo PCI, the DAT regimen associates fewer bleeding events, without significant differences regarding ischemic events; The use of ACOD shows a better profile of benefit versus AVK, so they are preferred.

Keywords

antithrombotic treatment; atrial fibrillation; coronary intervention percutaneous



Introducción

La cardiopatía isquémica y la fibrilación auricular (FA) son dos patologías muy prevalentes en la población. Con frecuencia, ambas patologías coinciden en un mismo paciente (la FA se presenta entre un 2-23% de los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) y el riesgo de aparición de FA se eleva en un 60 - 77% en pacientes con infarto de miocardio (IM)). El tratamiento de la FA se basa en la prevención de eventos tromboembólicos mediante la anticoagulación. A su vez, los pacientes con cardiopatía isquémica deben recibir tratamiento antiagregante. Entre un 10-15% de los pacientes con FA se someten en algún momento a ICP, procedimiento tras el cual las guías de práctica clínica actuales recomiendan doble terapia antiagregante. En aquellos pacientes en los que coinciden ambas patologías, será necesario optimizar ambos tratamientos, anticoagulación y antiagregación, equilibrando el riesgo trombótico y el hemorrágico.⁽²⁾

Fibrilación auricular

La fibrilación auricular se caracteriza por activación auricular desorganizada, rápida e irregular, con pérdida de la contracción auricular y con una frecuencia ventricular irregular que está determinada por la conducción del nódulo auriculoventricular ⁽³⁾.

A nivel mundial, la fibrilación auricular es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente y es un grave problema de salud pública^(3,4). Es, además, la arritmia más frecuente con repercusión clínica y la que genera mayor número de consultas a los servicios de urgencias, así como más días de ingreso hospitalario⁽⁵⁾, por lo que representa una enorme carga para la sanidad pública que genera un elevado gasto sanitario tanto directo como indirecto. Se asocia a un deterioro de la clase funcional, un incremento de la morbilidad (especialmente ictus, siendo la FA su etiología hasta en el 30%, e insuficiencia cardíaca) así como a un incremento de mortalidad.

En torno al 1-2% de la población general (probablemente más cercano al 2% debido al posible retraso en el diagnóstico -FA asintomática-) padece esta patología y se prevé que la prevalencia se doble en los próximos 50 años. Como causas de este marcado incremento podemos mencionar la mayor de la esperanza de vida, envejecimiento de la población, mejoras en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, el aumento de los factores de riesgo relacionados con FA, etc. ^(5,6)



Clínica y diagnóstico

La clínica varía desde pacientes asintomáticos hasta palpitaciones, síncope, mareos, disnea, dolor torácico, deterioro hemodinámico o exacerbaciones de su patología de base.

Para realizar el diagnóstico de FA es necesario un electrocardiograma. El patrón típico de esta arritmia se caracteriza por la ausencia de ondas P e intervalos irregulares de los RR⁽⁶⁾. Para hacer una correcta evaluación diagnóstica de los pacientes con FA, debemos incluir: historia médica completa, evaluación de las condiciones concomitantes, patrón de FA, riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y síntomas relacionados con la FA, tromboembolia y disfunción del ventrículo izquierdo (VI).⁽²⁾

Cálculo del riesgo embólico y hemorrágico

La terapia anticoagulante ha demostrado de forma consistente reducir significativamente los eventos embólicos y la mortalidad en pacientes con FA. Pero el riesgo no es homogéneo en todos los pacientes con FA.

Existen factores de riesgo conocidos que predisponen a la aparición de tromboembolismos. La escala de riesgo CHA2DS2-VASc combina estos factores (Tabla 1) y es la actualmente recomendada por las guías de práctica clínica para estratificar el riesgo tromboembólico (Tabla 2) con el objetivo inicial de identificar aquellos pacientes candidatos a iniciar terapia anticoagulante.



Tabla 1. Escala de riesgo tromboembólico CHA2DS2-VASc

Tabla	CHA2DS2 -VASc	Puntuación
C	Insuficiencia cardiaca	1
H	Hipertensión Arterial	1
A	Edad ≥75 años	2
D	Diabetes Mellitus	1
S	Ictus	2
V	Enfermedad Vascular	1
A	Edad 65-75 años	1
Sc	Sexo femenino	1
Puntuación máxima		9



Tabla 2. Porcentaje de riesgo de ictus en función de la puntuación de las escalas CHADS2 y CHA2DS2 -VASc ^(7,8)

PUNTUACIÓN TOTAL	CHADS2	CHA2DS2 -VASc
	Tasa anual de ictus (IC 95%)	Tasa anual de ictus (% año)
0	1,9% (1,2-3,0)	0%
1	2,8% (2,0-3,8)	1,3%
2	4,0% (3,1-5,1)	2,2%
3	5,9% (4,6-7,3)	3,2%
4	8,5% (6,3-11,1)	4,0%
5	12,5% (8,2-17,5)	6,7%
6	18,2% (10,5-27,4)	9,8%
7	-	9,6%
8	-	6,7%
9	-	15,2%
HAS-BLED	En pacientes con una puntuación HAS-BLED ≥ 3 , se recomienda precaución y seguimiento regular, así como las estrategias necesarias para corregir los factores de riesgo potencialmente reversibles	Una puntuación alta de HAS-BLED no se debe usar per se para excluir pacientes candidatos a terapia anticoagulante oral

Las guías europeas⁽²⁾ recomiendan el uso del esquema CHA2DS2-VASc como método de evaluación del riesgo embólico en pacientes con FA no valvular (recomendación Clase I nivel de evidencia B).



Se recomienda tratamiento con anticoagulantes orales (ACO) en aquellos pacientes con FA con puntuación CHA2DS2-VASc > 2 en hombres o > 3 en mujeres (clase I A); debiendo considerarlo en pacientes con FA con un CHA2DS2-VASc de 1 en hombres o 2 en mujeres (clase IIa B), pero siempre individualizando el tratamiento según el beneficio clínico neto y la consideración de los valores y preferencias del paciente (clase IIa B).⁽²⁾



Tabla 3. Escala HAS-BLED⁽²⁾

Tabla HAS-BLED		Puntuación
H	Hipertensión	1
A	Funcion renal o hepática anormal	1 ó 2
S	Ictus	1
B	Sangrado previo	1
L	Labilidad INR	1
E	Edad >65 años	1
D	Fármacos/alcohol	1 ó 2
Puntuacion máxima		9
CATEGORIAS DE RIESGO		
Bajo riesgo 0-1		
Moderado riesgo 2		
Alto riesgo ≥3		



Es muy importante tener en cuenta que el tratamiento con ACO viene acompañado inherentemente de un incremento del riesgo de hemorrágico. Se han identificado una serie de factores de riesgo que favorecen el sangrado, a partir de los cuales se han desarrollado escalas como la escala HAS-BLED, que evalúan el riesgo hemorrágico (Tabla 3).

La escala HAS-BLED es válida para predecir riesgo de sangrado con anticoagulantes directos y el riesgo hemorrágico durante la terapia puente e intervencionismo coronario percutáneo.⁽⁶⁾

Las guías europeas recomiendan esta escala para una evaluación formal del riesgo de hemorragia (clase IIa B).⁽²⁾ En ningún caso se utiliza esta escala para contraindicar la anticoagulación oral per se sino más bien para incidir en aquellos factores que se podrían modificar para reducir el riesgo hemorrágico.

Fármacos anticoagulantes

Antivitamina K (AVK): warfarina y acenocumarol. Intervienen en la síntesis de proteínas de la coagulación dependientes de la vitamina K (los factores de la coagulación II, VII, IX y X), así como en los factores reguladores de las proteínas C, S y Z. Su efecto antitrombótico es tardío y varía dependiendo de multitud de factores: factores genéticos, dieta, fármacos y diversos estados patológicos. Tienen una estrecha ventana terapéutica, por lo que es fundamental vigilar la coagulación para asegurar una respuesta terapéutica, además presenta una semivida prolongada con un inicio y fin de acción lentos. Esta vigilancia se realiza a través de los valores de índice internacional normalizado (INR). Sin embargo, hay que resaltar que estas mediciones presentan todavía importantes problemas que implican una variabilidad no desdeñable en la precisión de los resultados del INR. El principal efecto adverso es la hemorragia.

Anticoagulantes de acción directa (ACOD).

Representan una alternativa a los AVK. Se incluyen **dabigatrán** (inhibidor competitivo, selectivo, reversible y potente de la trombina), **apixabán**, **rivaroxabán** y **edoxabán** (los tres son inhibidores directos, selectivos y reversibles del factor Xa de la coagulación). Ventajas sobre los AVK: todos presentan inicio y fin de acción rápidos. Producen un nivel predecible de anticoagulación, con menos interacciones farmacológicas, y pueden administrarse en dosis fijas sin necesidad de vigilancia obligada de la coagulación. La Tabla 4 resume las distintas propiedades farmacológicas de estos compuestos.⁽³⁾



Actualmente dabigatrán es el único que posee antídoto comercializado: Idarucizumab, mientras que para los inhibidores del factor Xa se encuentra en fase de investigación: andexanet alfa.

Tabla 4. Comparación de las propiedades farmacológicas de los nuevos anticoagulantes orales. Fuente: Harrison. Principios de Medicina Interna.⁽³⁾

Características	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán	Dabigatrán
Blanco	FXa	FXa	FXa	Trombina
Profármaco	No	No	No	Sí
Biodisponibilidad	80%	60%	50%	6%
Administración	Cada 24 horas	Cada 12 horas	Cada 24 horas	Cada 12
Semivida	7-11 horas	12 horas	9-11 horas	12-17 ho
Eliminación Renal	33%	25%	35%	80%
Vigilancia	No	No	No	No

ACOD VS AVK

Los ACOD han demostrado en sus estudios pivotaes ser al menos tan eficaces en la reducción del riesgo de ictus y embolismo sistémico (y en algunos casos asociaron disminuciones significativas de ACV, hemorragia intracraneal y mortalidad por todas las causas) en comparación con Warfarina, con un perfil de seguridad favorable (en algunos casos más seguros al presentar menos hemorragias mayores)⁽⁹⁻¹³⁾ en comparación con los AVK en pacientes con FA no valvular.



El estudio RE-LY⁽¹⁰⁾ fue un ensayo clínico aleatorizado que comparó dabigatrán vs Warfarina; el estudio ROCKET AF⁽¹¹⁾, rivaroxabán vs warfarina; el estudio ARISTOTLE⁽¹²⁾, apixabán vs warfarina y el estudio ENGAGE AF-TIMI⁽¹³⁾ edoxabán vs Warfarina.

Síndrome coronario agudo

El SCA es una causa muy importante de morbimortalidad en los países desarrollados y es causa de un importante gasto sanitario.⁽³⁾

Sin extendernos en la fisiopatología del SCA, pues no es el fin de este documento, podemos decir muy sucintamente que se produce por un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno por el miocardio siendo la causa más frecuente la aterosclerosis coronaria.

La cardiopatía isquémica tiene diferentes formas de presentación, entre ellas el SCA. Esta entidad incluye: la angina inestable, el infarto agudo de miocardio (IAM) con o sin elevación del ST y la muerte súbita.

En España, según el Instituto Nacional de Estadística, en 2018 hubo 14.521 defunciones por IAM y 31.152 defunciones por cualquier cardiopatía isquémica, lo que supone un 7,28 % del total de defunciones de ese año.⁽¹⁴⁾

Diagnóstico y manejo inicial

El diagnóstico inicial es clínico. La forma de presentación más frecuente consiste en dolor torácico retroesternal de características opresivas con posible irradiación a brazo izquierdo, mandíbula o región interescapular, de duración variable y que clásicamente mejora con la administración de nitratos.

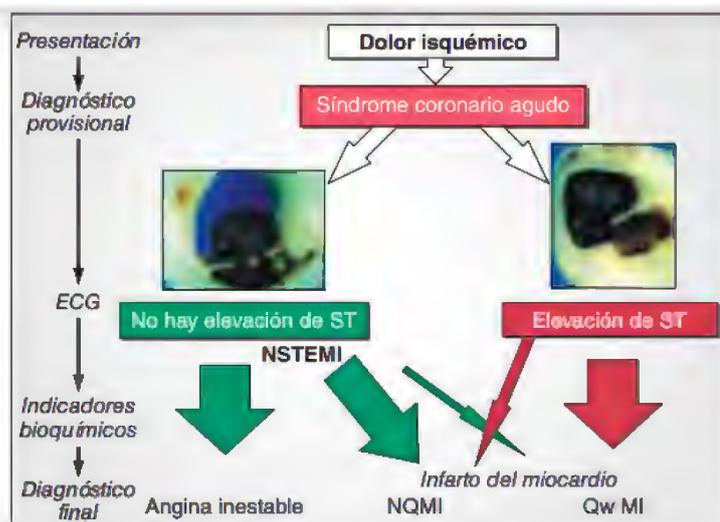


Figura 1. Algoritmo diagnóstico SCA. Fuente: Harrison. Principios de Medicina Interna.⁽³⁾

Tras el diagnóstico provisional clínico se realiza un electrocardiograma (ECG) que nos permitirá diferenciar dos entidades: el SCA sin elevación del ST (SCASEST) en el cual se estratificará el riesgo atendiendo a las características clínicas, analíticas y electrocardiográficas; y en base a eso, se llevará a cabo el intervencionismo coronario percutáneo (ICP) con implante de stent si lo precisa. Y el SCA con elevación de ST (SCACEST), donde se presupone la oclusión completa de una arteria por lo que se debe realizar terapia de reperfusión urgente bien farmacológica (fibrinólisis) o bien mecánica (actualmente es la estrategia de elección) mediante una coronariografía urgente seguida de revascularización coronaria con implante de stent en la mayoría de los casos.⁽¹⁵⁾

Tratamientos antitrombóticos en ICP

Los pacientes con enfermedad coronaria que van a ser sometidos a revascularización miocárdica deben recibir tratamiento antitrombótico.

Debemos tener en cuenta las características del paciente, sus comorbilidades, el contexto clínico (ICP electiva frente a SCA) y la modalidad de revascularización a la hora de elegir el tratamiento, la combinación, cuándo iniciarlo y la duración de este.

En aquellos pacientes que van a someterse a una ICP, ya sea un paciente con enfermedad coronaria estable (ICP electiva) o paciente con SCASEST o SCACEST, el tratamiento previo de elección según las guías de revascularización miocárdica⁽¹⁵⁾ es



tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) con ácido acetilsalicílico (AAS) y un inhibidor de los receptores del P2Y12.

En paralelo al tratamiento antiagregante, se usarán anticoagulantes durante el procedimiento de ICP. Dichos fármacos deben suspenderse tras el ICP, salvo en casos clínicos específicos, como la FA, y el trombo en el VI que requieren anticoagulación y otros motivos como portadores de prótesis valvulares mecánicas o necesidad de anticoagulación no cardiológicas como trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar.

Después del ICP se recomienda el TAPD con un inhibidor del receptor P2Y12 y AAS generalmente durante 6 meses en paciente con enfermedad coronaria estable y durante 12 meses en pacientes con SCASEST o SCACEST, manteniéndose posteriormente antiagregación simple de forma indefinida habitualmente con AAS.⁽¹⁵⁾

Fármacos antiagregantes

Ácido acetilsalicílico. Inhibidor irreversible de la ciclooxigenasa plaquetaria COX-1. Se trata del fármaco antiagregante más utilizado. Es económico y eficaz. A dosis elevadas (casi 1 g/día), el ácido acetilsalicílico también inhibe la COX-2, impidiendo la síntesis de tromboxano A2.⁽³⁾

Tienopiridinas (Clopidogrel y Prasugrel). Bloquea de forma no competitiva e irreversible la P2Y12 (receptor clave para la ADO en la plaqueta), inhibiendo de forma selectiva la agregación plaquetaria inducida por ADP. Son profármacos que requieren activación enzimática por el citocromo P450. El prasugrel es más potente que el clopidogrel y su inicio de acción es más rápido, pero con mayor tasa de sangrados.⁽³⁾

Ticagrelor. Es antagonista del receptor ADP y actúa inhibiendo P2Y12. Activo vía oral. A diferencia de los dos anteriores, no requiere activación y produce inhibición reversible del receptor para ADP. Presenta un inicio y final de acción más rápidos que clopidogrel. Su efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria es más predecible que con el clopidogrel.⁽³⁾

Los mecanismos de acción de los fármacos antiagregantes se muestran en la Figura 2.

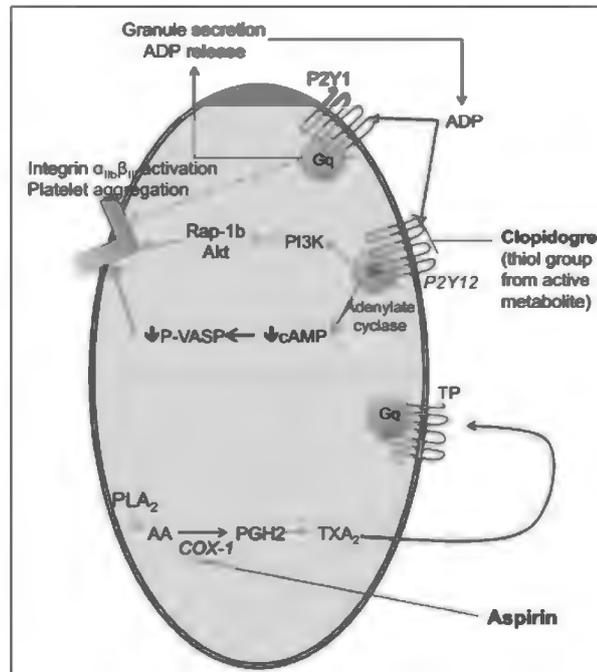


Figura 2. Mecanismo de acción de los fármacos antiagregantes.

La AAS actúa inhibiendo la enzima COX de forma irreversible, impide así la síntesis de prostaglandinas implicadas en la activación plaquetaria. Clopidogrel, Prasugrel y Ticagrelor inhiben el receptor P2Y12 del ADP, el cual está implicado en la activación y agregación plaquetaria. Fuente: Le Quellec S et al.⁽¹⁶⁾

Situaciones especiales: manejo antitrombótico cuando ambas enfermedades coinciden

La FA es un factor de riesgo de SCA y viceversa. Alrededor del 10% de los pacientes con FA se someten a ICP.⁽¹⁷⁾

Los ACO son necesarios como prevención de eventos tromboembólicos relacionados con la FA y la terapia antiplaquetaria es crucial para reducir los eventos isquémicos como el infarto miocardio o trombosis del stent (TS) en pacientes con SCA reciente o ICP.⁽³⁾

Sin embargo, la combinación de antitrombótico (anticoagulante/antiagregante) que deben llevar aquellos pacientes con FA que sufren un SCA y/o deben someterse a ICP no está claro, ya que la asociación de anticoagulación oral con un inhibidor de P2Y12 y aspirina, lo que se denomina triple terapia antitrombótica (TAT) en pacientes con FA que se han realizado ICP



asocia un elevado riesgo de hemorragia. Por otro lado, la terapia antitrombótica dual (DAT) sin aspirina conlleva un riesgo todavía desconocido de eventos isquémicos.⁽¹⁾

Objetivo estudio

Dado que el tratamiento de aquellos pacientes con FA y SCA o que deben someterse a ICP sigue sin estar bien establecido, nuestro objetivo es establecer si la DAT es la mejor pauta de tratamiento para estos pacientes. Por ello, realizamos una búsqueda sistemática de la literatura científica, analizando aquellos estudios que enfrenten DAT vs TAT.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de aquellos estudios que investigaran la estrategia antitrombótica en pacientes con FA, SCA y/o ICP.

Para ello, se buscó en las bases de datos Web Of Science (WOS) y Scopus estudios publicados en los últimos 5 años. En esta revisión se aplicaron los criterios de presentación de informes PRISMA⁽¹⁸⁾. La búsqueda se inició el 20 de septiembre del 2020 y finalizó el 28 de febrero de 2021. No hubo restricción de idioma.

Se utilizaron las siguientes palabras clave en distintas combinaciones: atrial fibrillation, acute coronary síndromes, dual therapy, triple therapy y dual antiplatelet therapy.

Después se llevó a cabo una búsqueda manual de fuentes secundarias incluyendo referencias de artículos, revisiones, metaanálisis, páginas web inicialmente identificados. También se hizo una lectura de los metaanálisis más recientes y sus referencias para minimizar la falta de estudios relevantes.

Criterios de exclusión. Se hizo un cribado inicial en base a la lectura del título y resumen, descartando aquellos estudios que trataban de temas diferentes al interesado, estudios realizados en animales y artículos publicados en revistas inferiores al cuartil Q2.

Tras esto aplicamos los criterios de elegibilidad: ensayos clínicos aleatorizados en paciente con fibrilación auricular y síndrome coronario agudo y/o que deban someterse a intervención coronaria percutánea, cuartil mínimo Q2 y al menos dos brazos de tratamiento y que enfrentara DAT frente a TAT.

Después de todo esto, quedaron los 15 estudios (Figura 3), en los que se basa esta revisión.

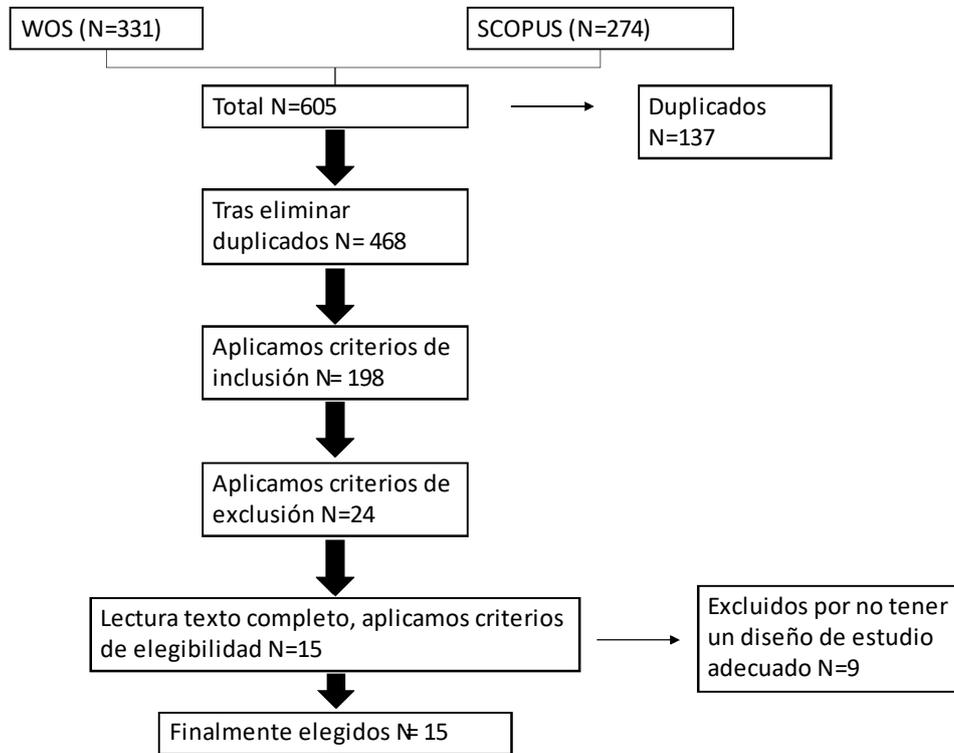


Figura 3. Diagrama de flujo del proceso de selección de ensayos clínicos.

Resultados

Estudios observacionales

Los primeros estudios publicados que compararon la DAT con la TAT fueron observacionales, entre los que encontramos el estudio LAMBERTS Y D'ASCENZO.

El estudio **LAMBERTS et al.**⁽¹⁹⁾ es un estudio prospectivo y observacional cuyo objetivo fue evaluar el beneficio y la seguridad de múltiples fármacos antitrombóticos en pacientes con FA después de IM o ICP (Tabla 5). Se incluyeron un total de 12.165 pacientes cuya edad media fue de 75,6 años. El seguimiento fue de un año.

Se estudiaron cuatro regímenes de terapia antitrombótica: AAS + clopidogrel; ACO + AAS; ACO + clopidogrel; y ACO + AAS más clopidogrel (TAT). Los ACO utilizados fueron warfarina y fenprocumón (ambos AVK).

El resultado principal de seguridad fue la combinación de hemorragia mortal o no mortal, mientras que los resultados de eficacia fueron definidos como IM o muerte coronaria, ACV isquémico mortal o no mortal y mortalidad por todas las causas.

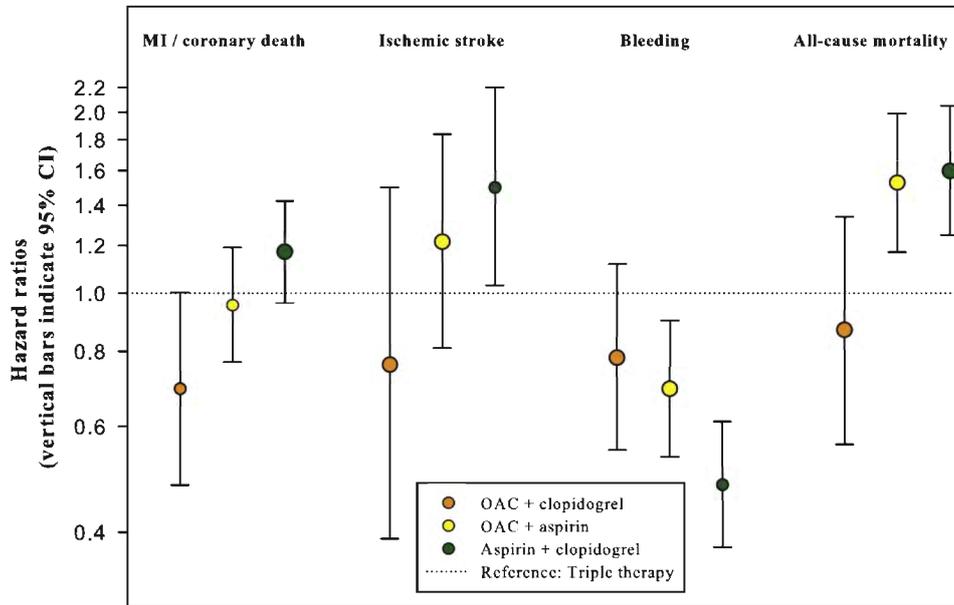


Figura 4. criterios de valoración de seguridad y eficacia con terapia triple versus terapias duales.⁽¹⁹⁾

La terapia triple (ACO+ AAS+ más clopidogrel [línea punteada]) se utiliza como referencia (razón de riesgo = 1,00). Los puntos naranjas indican ACO + clopidogrel; los amarillos indican ACO + AAS; los verdes indican AAS + clopidogrel. MI = infarto de miocardio, ACO= anticoagulante oral, AAS= aspirina

En comparación con la TAT, el riesgo de sangrado fue no significativamente menor para ACO + clopidogrel (Hazard ratio (HR) 0,78, intervalo de confianza (IC) 95%: 0,55-1,12). Sin embargo, sí fue significativamente menor para ACO + AAS (HR: 0,69, IC 95%: 0,53-0,90) y clopidogrel + AAS (HR: 0,48, IC 95%: 0,38-0,61) (Figura 4).

Para el resultado principal de eficacia, en términos de IM o muerte coronaria, se apreció un mayor beneficio de la terapia basada en ACO + clopidogrel vs TAT, pero éste no fue significativo (HR: 0,69, IC 95%: 0,48-1,00). El resto de los regímenes fueron comparables a la TAT. Para el ACV isquémico, sólo el tratamiento basado en clopidogrel + AAS mostró un mayor riesgo frente a la TAT (HR 1.50, IC 95%: 1.03-2.20). El riesgo de muerte por todas las causas fue significativamente mayor con el tratamiento de ACO + AAS y clopidogrel + AAS en comparación con la TAT (HR 1,52, IC 95%: 1,17 - 1,99; HR 1,60, IC 95%: 1,25 - 2,05, respectivamente). No fue así para el régimen ACO + clopidogrel (HR 0,87, IC 95%: 0,56 - 1,34).

La combinación que presenta mayor beneficio neto (balancea el riesgo hemorrágico y riesgo isquémico) sería la combinación de AVK + clopidogrel, pues como vemos en la figura es



la única que en los cuatro ítems evaluados se encuentra por debajo de la línea de referencia. Ninguna de las ramas de tratamiento, fue estadísticamente significativa en términos de eficacia.

El estudio **D'ASCENZO et al.**⁽²⁰⁾ es un metaanálisis que incluye 2 ECA (ensayos controlados aleatorizados) y 13 estudios observacionales cuyo objetivo fue evaluar los resultados clínicos de DAT (ACO + clopidogrel) o DAPT (doble terapia antiagregante, basada en clopidogrel + AAS) frente a TAT (ACO + clopidogrel + AAS) en pacientes sometidos a ICP (Tabla 5).

El criterio de valoración principal de seguridad fue hemorragia mayor, mientras que el criterio secundario fue la combinación de muerte por todas las causas, IM, trombosis del stent (TS) y ACV. Se incluyeron un total de 7.182 pacientes. En todos los estudios, los pacientes asumieron DAPT o clopidogrel solo durante 12 meses. La dosis de AAS fue de 100 mg en la mayoría de ellos. El seguimiento fue de 1 año.

Se observaron hemorragias mayores en 3,5% de los pacientes con DAT frente al 5,5% de los pacientes del grupo de TAT (Figura 5).

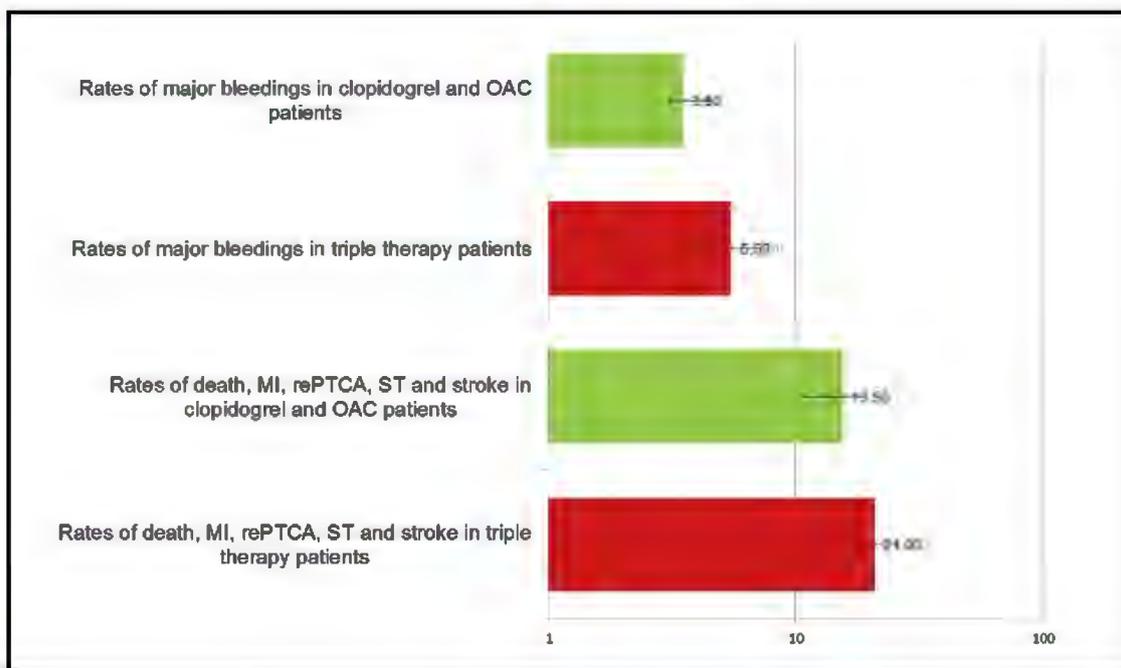


Figura 5. Tasas de criterios de valoración primarios y secundarios para los pacientes que reciben clopidogrel y OAC y TT al año. Las variables se informan como porcentajes⁽²⁰⁾. OAC: anticoagulantes orales, ST: trombosis del stent, MI: infarto de miocardio, re-ICP



El análisis agrupado indicó que DAT redujo significativamente el riesgo de hemorragia (OR 0,77; IC del 95%: 0,59 a 0,99), sin cambios en las tasas de muerte, IAM, ACV y TS (OR 0,90; IC del 95%: 0,70 a 1,17) incluso al incluir datos clínicos de ECA o ensayos de análisis multivariado (Figura 6 y Figura 7).

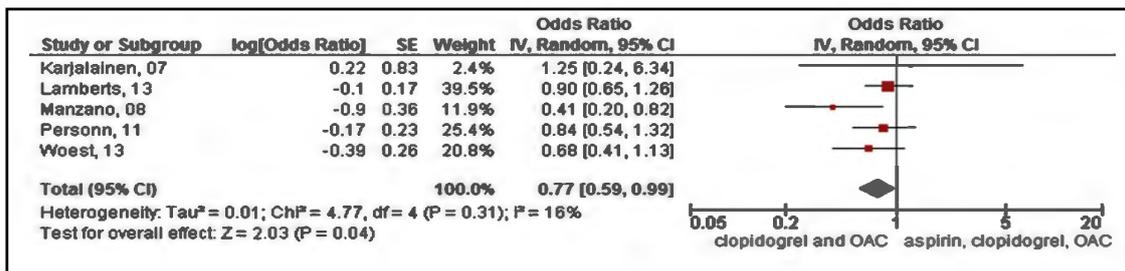


Figura 6. Análisis agrupado del riesgo de hemorragia en todos los estudios⁽²⁰⁾.

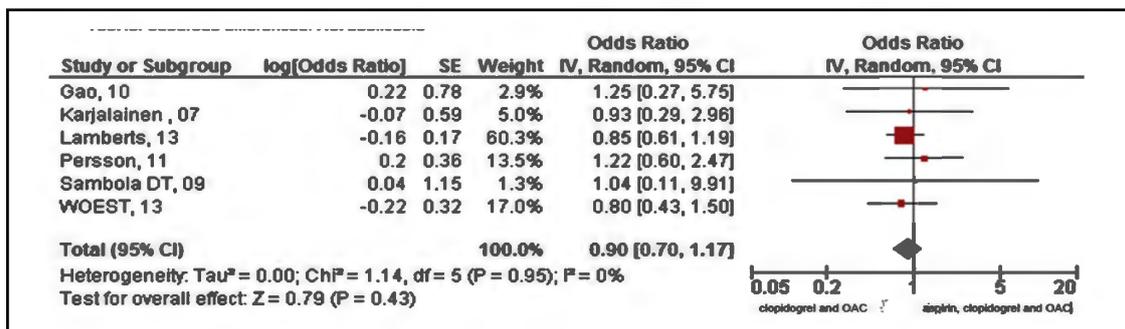


Figura 7. Análisis agrupado del riesgo de muerte, infarto de miocardio, ictus y trombosis del stent para todos los estudios⁽²⁰⁾.

Tabla 5. Principales características de ensayo LAMBERTS y D'ASCENZO

	LAMBERTS ⁽¹⁹⁾	D'ASCENZO ⁽²⁰⁾
Tipo de estudio	Prospectivo y observacional	Metaanálisis (2 ECA y 13 estudios observacionales)
Objetivo	Evaluar el beneficio y la seguridad de múltiples fármacos antitrombóticos	Evaluar los resultados clínicos de DAT o DAPT frente a TAT
Pacientes, n	12.165	7.182



Población	FA + IM +/- ICP	ACO + ICP
Motivo ACO	FA	FA (90%), VM, TVP/EP
Comparación tratamiento	VKA + clopidogrel vs VKA + AAS + clopidogrel	ACO + clopidogrel vs ACO + clopidogrel + AAS
Seguimiento	12 meses	12 meses
Resultado principal de seguridad	Hemorragia mortal o no mortal HR: 0,78 (IC 95%: 0,55-1,12)	Hemorragia mayor HR 0,77 (IC 95%: 0,59-0,99)
Resultado principal de eficacia	Combinación de IM, muerte coronaria, ACV isquémico y mortalidad por todas las causas HR: 0,69 (IC 95%: 0,48-1,00)	Combinación de IM, muerte por todas las causas, ST y ACV HR 0,90 (IC 95%: 0,70-1,17)

FA fibrilación auricular, IM infarto de miocardio, ACV accidente cerebrovascular, AIT accidente isquémico transitorio, TEP tromboembolismo pulmonar, TVP trombosis venosa profunda, EP embolismo pulmonar, ST trombosis del Stent, VM válvula mecánica, ICP intervención coronaria percutánea, AVK antagonista dependiente de vitamina K, AAS aspirina, ACO anticoagulación oral, DAPT doble terapia antiagregante, DAT doble terapia antitrombótica, TAT triple terapia antitrombótica, tto tratamiento, HR Hazard Ratio, IC intervalo de confianza

Estudios aleatorizados con AVK

A los estudios observacionales, le siguieron los ensayos clínicos aleatorizados, con el objetivo de contrastar los datos encontrados hasta el momento, con un mayor nivel de evidencia.

El estudio **ISAR-TRIPLE**⁽²¹⁾ se trata de un ensayo aleatorizado y abierto. Su objetivo fue valorar la seguridad del tratamiento con clopidogrel durante 6 semanas frente a 6 meses, tras la implantación de un stent liberador de fármacos (SLF) en paciente en tratamiento con



ACO y AAS concomitante. Para ingresar en el ensayo, los pacientes tenían que haber recibido ACO durante mínimo 12 meses. Se excluyeron los pacientes menores de 18 años, TS previa, implante de stent farmacoactivo en el tronco principal izquierdo, sangrado activo, diátesis hemorrágica o antecedentes de sangrado intracraneal. Se aleatorizaron 614 pacientes y el seguimiento fue de 9 meses. El tratamiento consistió en clopidogrel 75 mg/d durante 6 semanas o 6 meses; AAS 75-200 mg/d; y un AVK (fenprocumón o warfarina).

Como criterio de valoración principal se usó la combinación de muerte, IM, TS, ACV o hemorragia mayor, según criterios TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), a los 9 meses después de la aleatorización. Los criterios de valoración secundarios se incluyó un criterio de valoración isquémico (combinación de muerte de causa cardíaca, IM, TS definido o ACV isquémico) y un criterio de valoración hemorrágico (hemorragia mayor definida por criterios TIMI).

El criterio de valoración principal se presentó en el 9,8% de los pacientes del grupo de 6 semanas en comparación con 8,8% en el grupo de 6 meses (IR 1,14; IC del 95%: 0,68 a 1,91; $p = 0,63$) (Figura 8).

El criterio de valoración isquémico ocurrió en el 4,0% de los pacientes del grupo de 6 semanas y en el 4,3% del grupo de 6 meses (IR 0,93; IC 95%: 0,43-2,05; $p = 0,87$). En cuanto al criterio hemorrágico, no hubo diferencia entre ambos grupos (5,3% vs 4,0%; IR 1,35 (IC 95%: 0,64-2,84; $p = 0,44$)) (Figura 8).

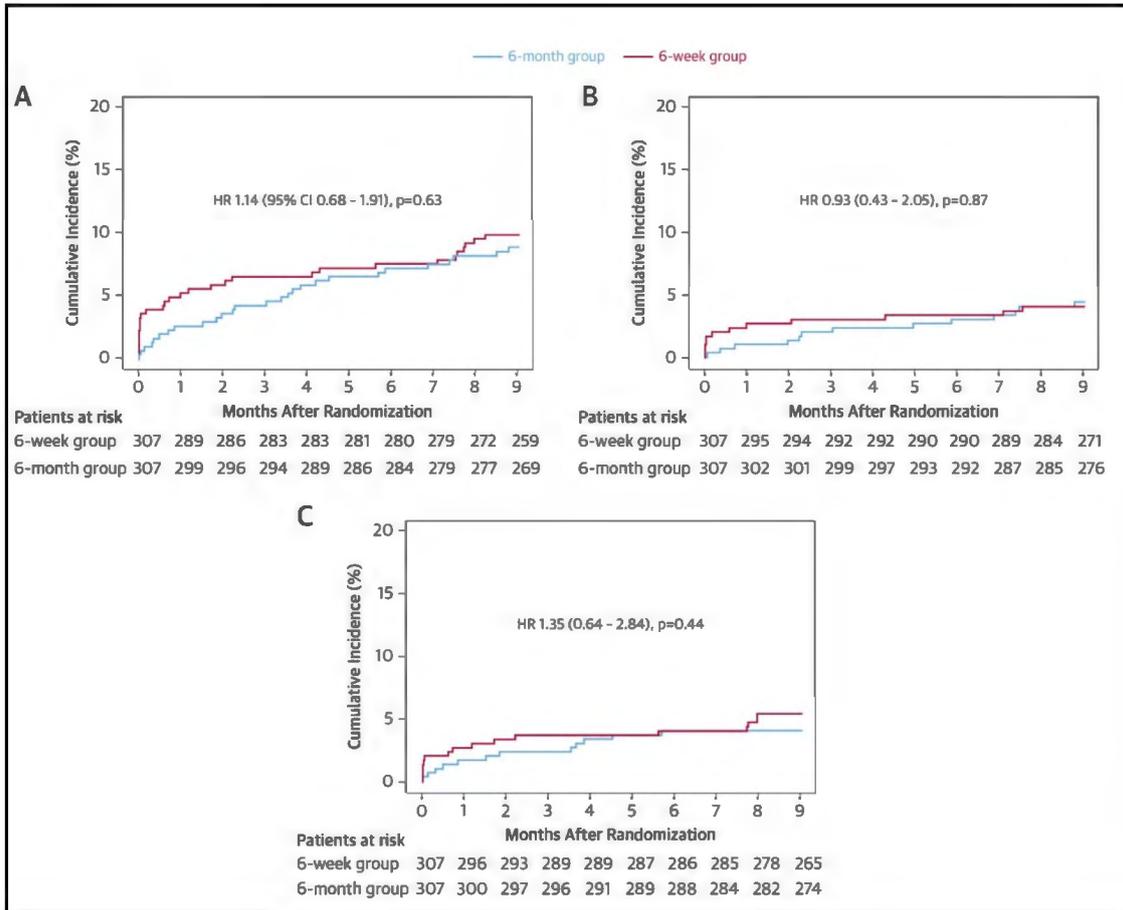


Figura 8. Análisis de Kaplan-Meier del (A) criterio de valoración principal (incidencia acumulada de muerte, IM, TS, ACV o trombósis en IM [TIMI] hemorragia mayor), (B) criterio de valoración secundario isquémico (muerte cardíaca, IM, ST, ACV isquémico) y (C) criterio de valoración de hemorragia secundaria (hemorragia mayor TIMI) a los 9 meses. HR = índice de riesgo (IR).⁽²¹⁾

El estudio **WOEST et al.**⁽²²⁾, es un ensayo clínico controlado, abierto, aleatorizado y multicéntrico. El objetivo del estudio era evaluar la hipótesis de que la doble terapia basada en ACO + clopidogrel era más segura que la triple terapia basada en ACO + clopidogrel + AAS en pacientes con indicación de ACO a largo plazo y que se han sometido a ICP (Tabla 6).

Se incluyeron 537 pacientes que fueron aleatorizados a uno de los dos brazos de tratamiento. El seguimiento fue de 1 año y el análisis primario de resultados se evaluó por intención de tratar (ITT).

El criterio de valoración principal del estudio fue la aparición de cualquier evento hemorrágico, clasificado según los criterios TIMI y GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries). Se produjo alguna hemorragia en el 19,4% de los pacientes del grupo de



doble terapia frente al 44,4% en el grupo de triple terapia (IR 0.36 [IC,95% 0.26–0.50], $p < 0.0001$). Sin embargo, aunque para las hemorragias TIMI mayor, la doble terapia pareció asociarse con un menor número de eventos, las diferencias no fueron significativas (3,3% vs 5,8%; $p 0,159$) (Figura 9).

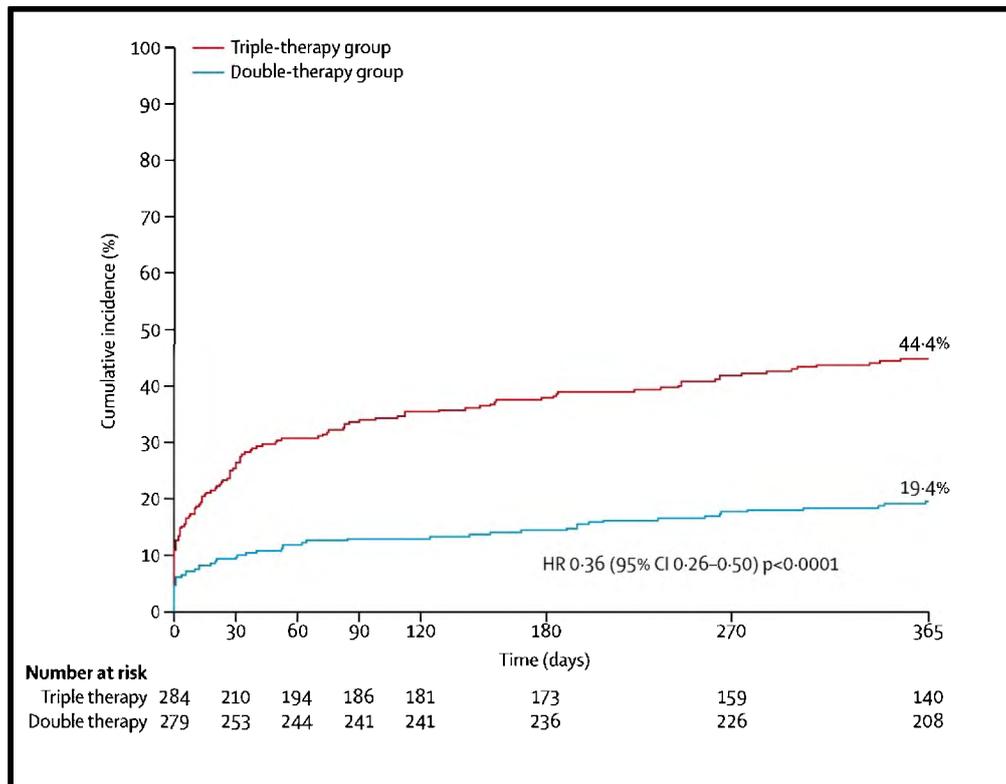


Figura 9. Incidencia del criterio de valoración principal (cualquier sangrado)
 HR = índice de riesgo.⁽²²⁾

El criterio de valoración de eficacia resultó de la combinación de muerte, IM, ACV, embolización sistémica, revascularización del vaso diana y TS según los criterios de Academic Research Consortium (ARC). Este criterio de eficacia apareció en el 11,1% de los pacientes del grupo de doble terapia y en el 17,6% del grupo de triple terapia (IR 0,60 [IC 95% 0.38–0.94], $p = 0.025$) (Figura 10).

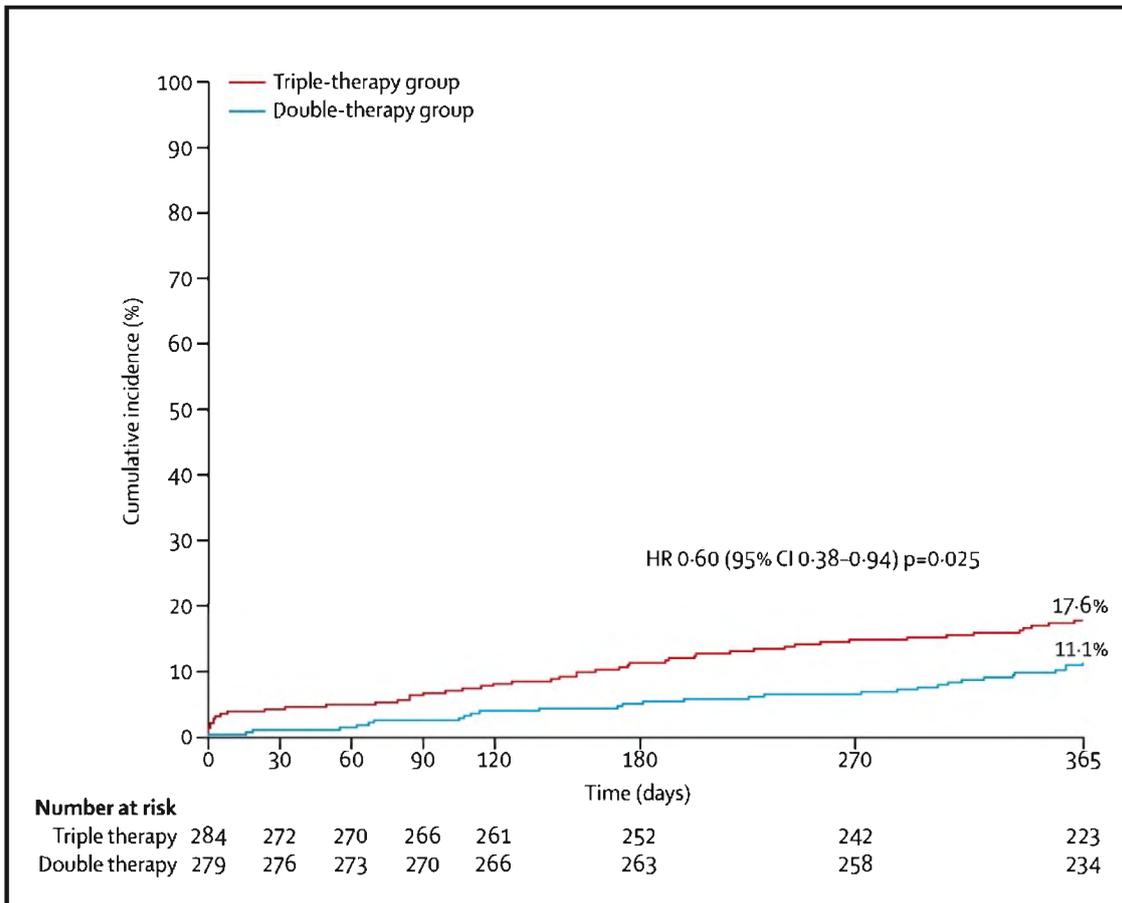


Figura 10. Incidencia acumulada del criterio de valoración secundario (muerte, IM, ACV revascularización de vaso diana y TS).⁽²²⁾ HR = índice de riesgo.

El **PIONEER AF-PCI**⁽²³⁾ es un ensayo clínico, abierto, aleatorizado y multicéntrico. El objetivo era valorar la seguridad de 2 regímenes diferentes de tratamiento con rivaroxabán (ACOD) más un inhibidor de P2Y12 (DAT) en comparación con el tratamiento estándar que incluía AVK (TAT), en pacientes con FA sometidos a PCI con la colocación de un stent (Tabla 6).

El estudio incluyó 2124 pacientes, asignados al azar a recibir uno de los tres grupos de tratamiento durante 1, 6 o 12 meses (a criterio clínico) y el seguimiento fue de al menos 12 meses.

El grupo 1 recibió de tratamiento rivaroxabán (15mg/d o 10 mg/d) + inhibidor de P2Y12; el grupo 2, rivaroxabán 2,5 mg 2 veces/d + inhibidor de P2Y12 + AAS; y el grupo 3, AVK + inhibidor de P2Y12 + AAS.



El criterio de valoración principal de seguridad fue el porcentaje de hemorragia mayor o menor clínicamente significativa, según los criterios TIMI, analizada por ITT. De acuerdo con este criterio, se produjo hemorragia clínicamente significativa 16,8% de los pacientes del grupo 1, en el 18,0% del grupo 2 y en el 26,7% del grupo 3 (HR para el grupo 1 frente al grupo 3 de 0,59; IC 95 % 0,47 a 0,76; P <0,001; HR para el grupo 2 frente al grupo 3, 0,63; IC del 95%, 0,50 a 0,80; P <0,001) (Figura 11 A).

Los puntos de eficacia incluyeron: muerte por causa cardiovascular, IM, ACV y trombosis del stent. Este punto de eficacia se presentó en el 6,5% de los participantes del grupo 1, el 5,6% del grupo 2 y 6% del grupo 3 con $p > 0,05$ para ambas comparaciones (Figura 11 B).

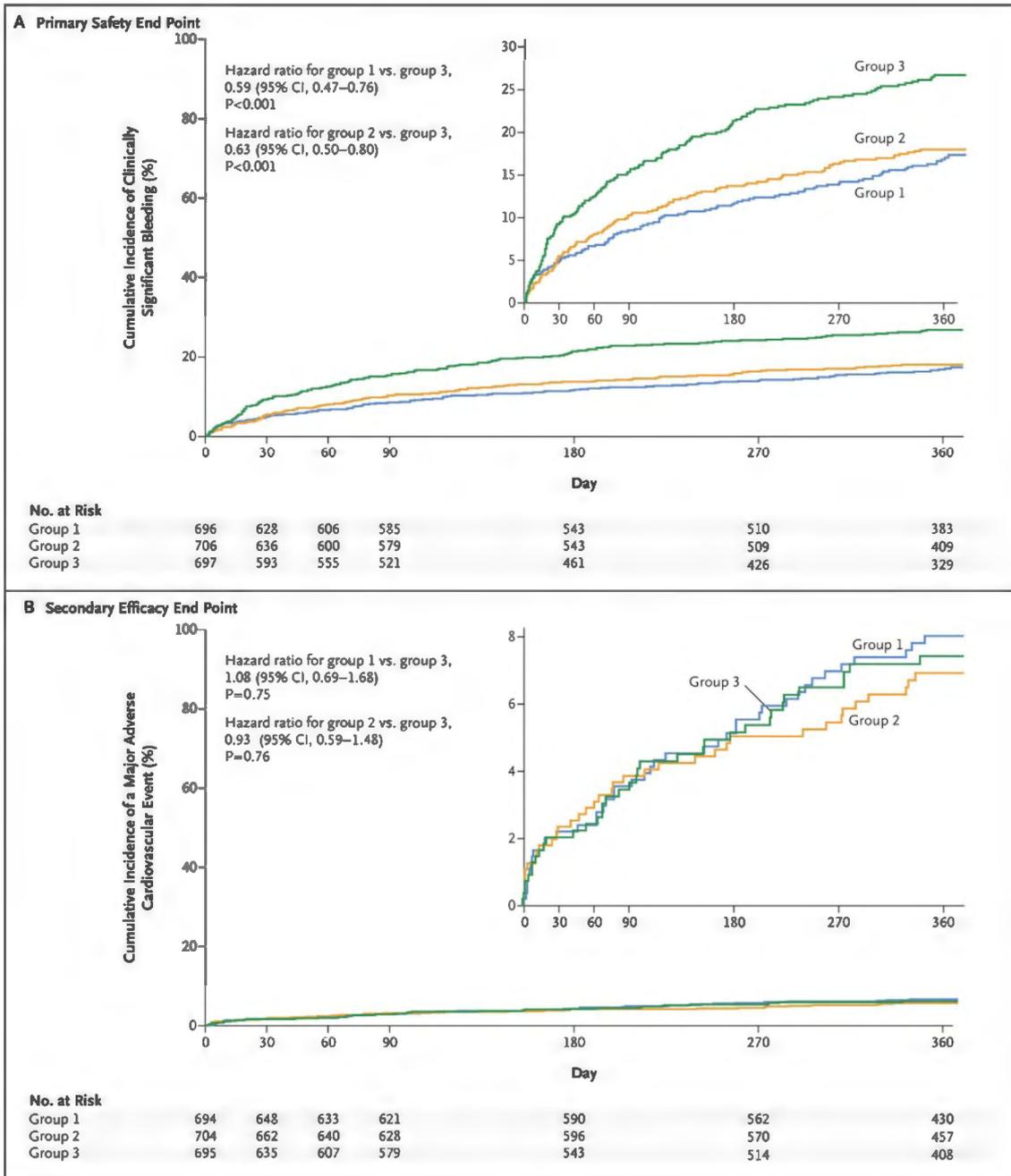


Figura 11. Incidencia acumulada del criterio de valoración principal de seguridad (A) y un criterio de valoración secundario de eficacia (B). Grupo 1: rivaroxabán 15 mg + inhibidor de P2Y12; Grupo 2: rivaroxabán 2,5 mg + inhibidor de P2Y12 + AAS; Grupo 3: AVK + inhibidor de P2Y12 + AAS. (23)



El **RE-DUAL PCI** ⁽²⁴⁾ es un ensayo clínico abierto, aleatorizado, multicéntrico, prospectivo, de criterio de valoración ciego. El objetivo del estudio era comparar la seguridad de la terapia antitrombótica dual con dabigatrán (ACOD) más inhibidor de P2Y12 (clopidogrel o ticagrelor) frente a la triple terapia con Warfarina en paciente con FA sometidos a ICP (Tabla 6).

Tras la ICP, los 2725 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir uno de los tres brazos de tratamientos.

El objetivo primario de seguridad fue la incidencia de sangrado mayor o clínicamente relevante, según criterios ISTH (Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia), durante el seguimiento (media de 14 meses).

El ensayo también fue diseñado para evaluar la no inferioridad de la doble terapia en cuanto a la incidencia del combinado de eventos tromboembólicos (infarto de miocardio, ictus o embolismo sistémico), muerte o necesidad de revascularización. Otros criterios de valoración secundaria fue la incidencia de: trombosis definitiva del stent.

La incidencia de sangrado mayor o relevante fue inferior en el grupo de doble terapia con dabigatrán 110 mg respecto al grupo de triple terapia con Warfarina (15,4 % frente al 26,9%, IR 0,52 [IC del 95%, 0,42 a 0,63], $P < 0,001$ para la no inferioridad y para la superioridad (Figura 12 A)). La incidencia de sangrado tampoco fue superior en el brazo de doble terapia con dabigatrán 150 mg frente al grupo comparable de TAT (20,2% frente a 25,7%, HR 0,72, IC 95 0,58-0,88; $p < 0,001$ para no inferioridad (Figura 12 B)).

En cuanto al criterio de valoración de eficacia, fue del 13,7% en los dos grupos de DAT combinados en comparación con el 13,4% en el grupo de TAT (IR 1,04; IC del 95%, 0,84 a 1,29; $P = 0,005$ para la no inferioridad (Figura 12 C)). La tasa de eventos adversos graves no difirió significativamente entre los grupos.

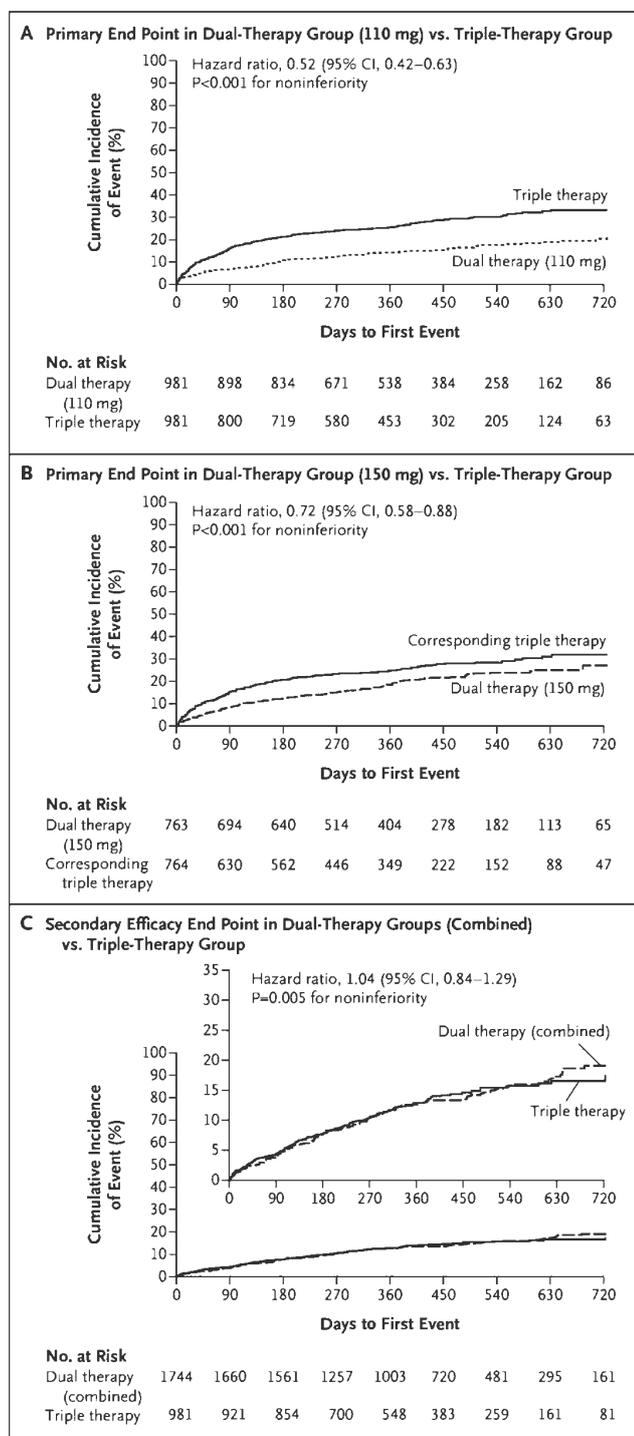


Figura 12. Resultados para los criterios de valoración principal y de valoración secundaria de eficacia del estudio RE-DUAL PCI⁽²⁴⁾.



El **AUGUSTUS** ⁽²⁵⁾ es un ensayo clínico controlado, aleatorizado, prospectivo y multicéntrico con diseño factorial 2 por 2. El estudio tuvo como objetivo comparar la seguridad de apixabán (ACOD) frente a AVK y de AAS frente a placebo en pacientes con FA y SCA o ICP electiva (Tabla 6).

Se incluyeron un total de 4614 pacientes que fueron aleatorizados para recibir tratamiento con apixabán o con AVK y para recibir AAS doble ciego o placebo equivalente. El seguimiento fue de 6 meses y el análisis primario de resultados se evaluó por ITT.

El resultado primario de seguridad evaluó la presencia de hemorragia mayor o CRNM (hemorragia no mayor clínicamente relevante) según la definición del ISTH. Los resultados secundarios resultaron de la combinación de muerte u hospitalización por todas las causas además de la combinación de muerte o eventos isquémicos (ACV, IM, trombosis definitiva/probable del stent o revascularización urgente).

Los pacientes bajo tratamiento con apixabán presentaron de forma estadísticamente significativa menos hemorragias que los tratados con AVK (10,5% frente al 14,7%; HR 0,69; IC 95%: 0,58-0,81; $p < 0,001$ para no inferioridad y superioridad (Figura 13 A)). Por otro lado, hubo más hemorragias en los tratados con AAS frente a placebo (16,1% frente a 9%; HR 1,89; IC 95%: 1,59-2,24; $p < 0,001$ (Figura 13 B)). El porcentaje de pacientes con sangrado fue aún mayor en los tratados con AVK y AAS (18,7%), y menor si tomaron apixabán y placebo (7,3%) (Figura 13 C).

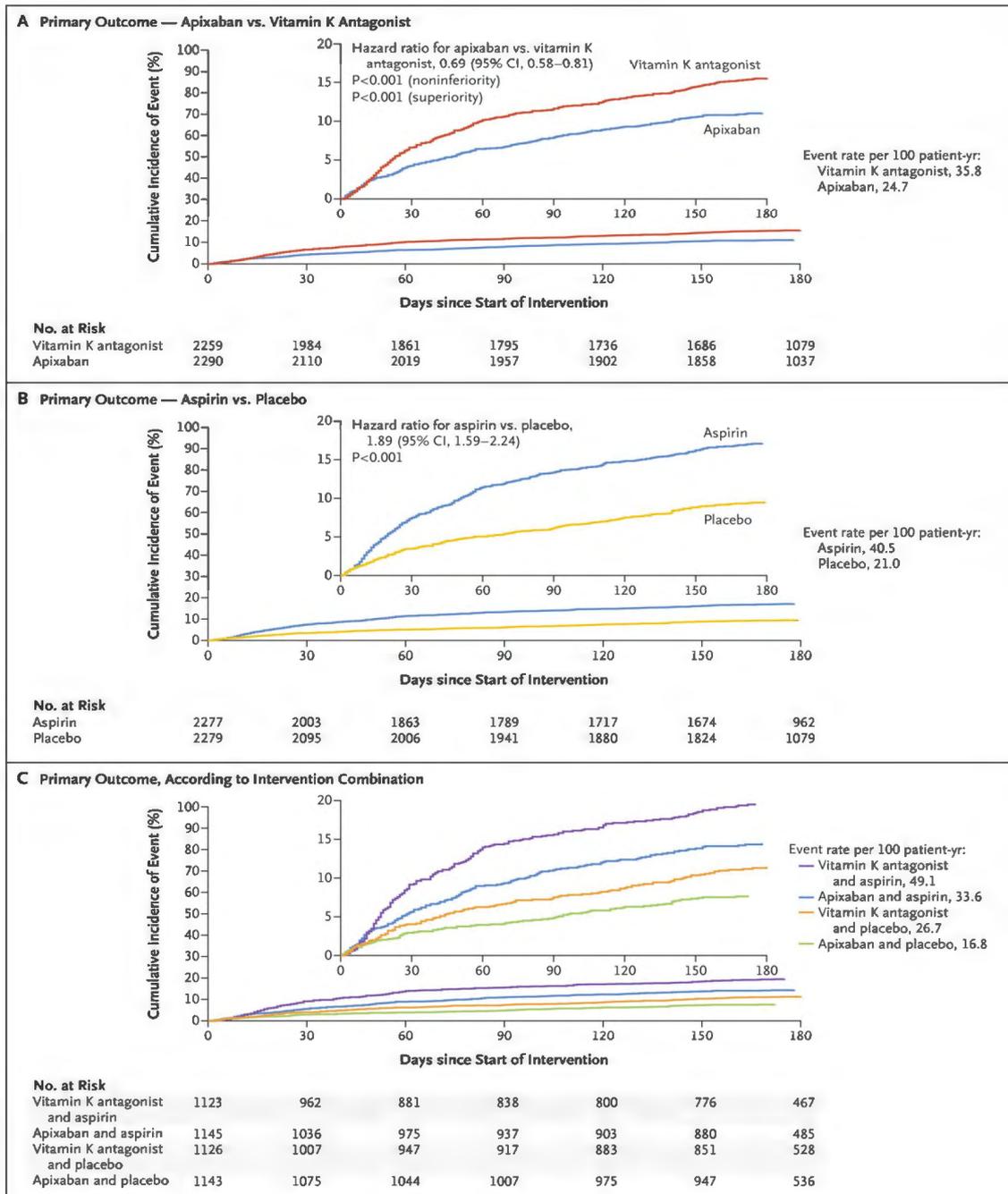


Figura 13. Curvas de Kaplan-Meier para el resultado primario de seguridad (hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante)⁽²⁵⁾

Al analizar la variable combinada de muerte u hospitalización, hubo menos mortalidad o ingreso en el brazo de apixabán frente a AVK de forma estadísticamente significativa (23,5%



frente al 27,4%; HR 0,83; IC 95%: 0,74-0,93; p = 0,002 (Figura 14 A)). La diferencia fue a expensas de menor incidencia de hospitalización. En cambio, no se encontraron diferencias al comparar AAS frente a placebo (26,2% frente al 24,7%; HR 1,08; IC 95%: 0,96-1,21 (Figura 14 B)).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la variable muerte o evento isquémico entre los tratados con apixabán o AVK (6,7% frente al 7,1%). Los pacientes tratados con AAS tuvieron menor incidencia de eventos isquémicos, pero sin significación estadística (6,5% frente al 7,3%).

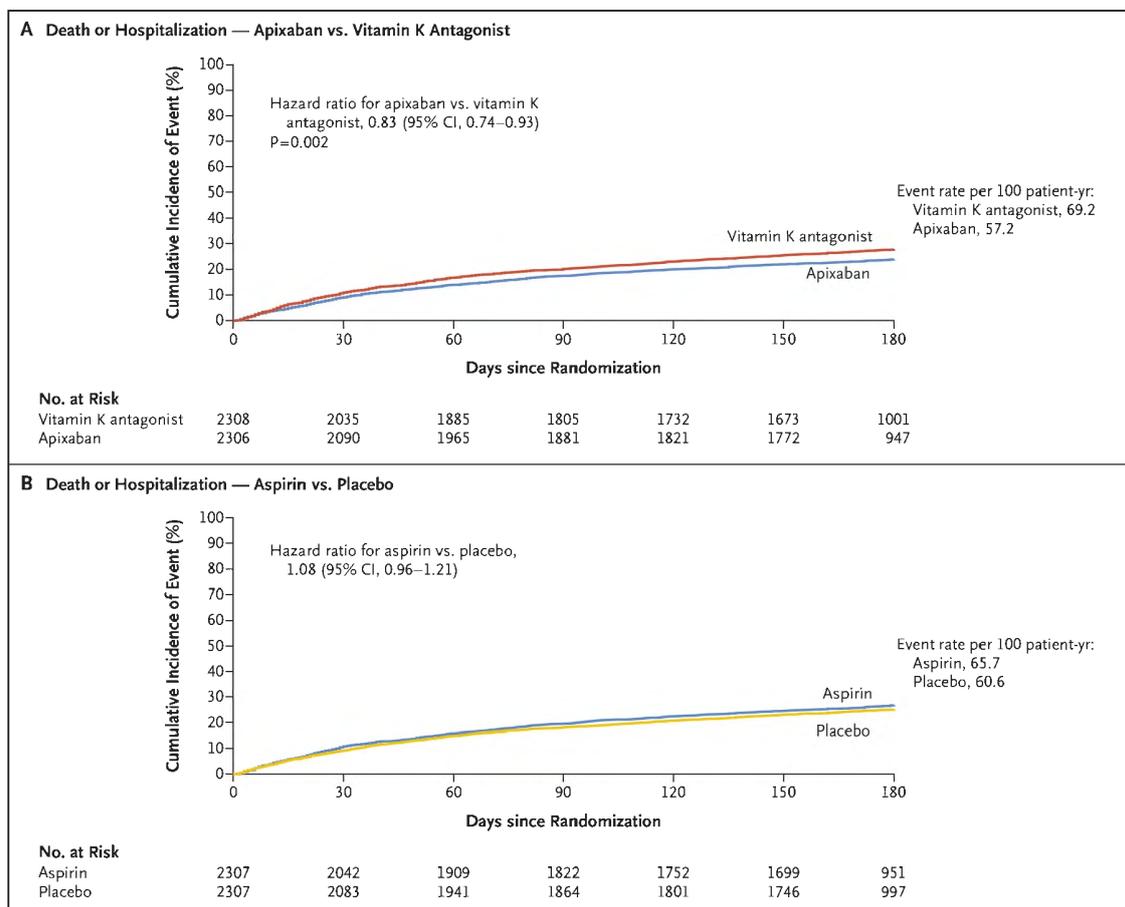


Figura 14. Curvas de Kaplan-Meier para la combinación de muerte u hospitalización.

El estudio **ENTRUST-PCI**⁽²⁶⁾ es un ensayo clínico abierto, aleatorizado, multicéntrico, con evaluación de resultados enmascarada. El objetivo era demostrar la no inferioridad del



tratamiento con edoxabán (ACOD) más un inhibidor de P2Y12 frente a la triple terapia basada en AVK + inhibidor P2Y12 + AAS en pacientes con FA sometidos a ICP.

Se incluyeron 1506 pacientes con un seguimiento de 12 meses. Los brazos de tratamiento se detallan en la Tabla 6. Los resultados se analizaron en la población por intención de tratar (ITT).

El resultado primario fue una combinación de sangrado mayor o no mayor clínicamente relevante (CRNM) definida según ISTH. El principal resultado de eficacia fue la combinación de infarto de miocardio, TS definitiva, eventos embólicos sistémicos, ACV y muerte cardiovascular.

El resultado primario ocurrió en el 17% de los pacientes en régimen con edoxabán y en el 20% de los pacientes con el régimen basado en AVK. La tasa de eventos anuales fue del 20,7% vs 25,6% respectivamente. La HR para edoxabán fue 0,83 [IC 95%, 0,65-1,05], p=0,0010 para no inferioridad y una HR 1,20 con p= 0,1154 para superioridad (Figura 15).

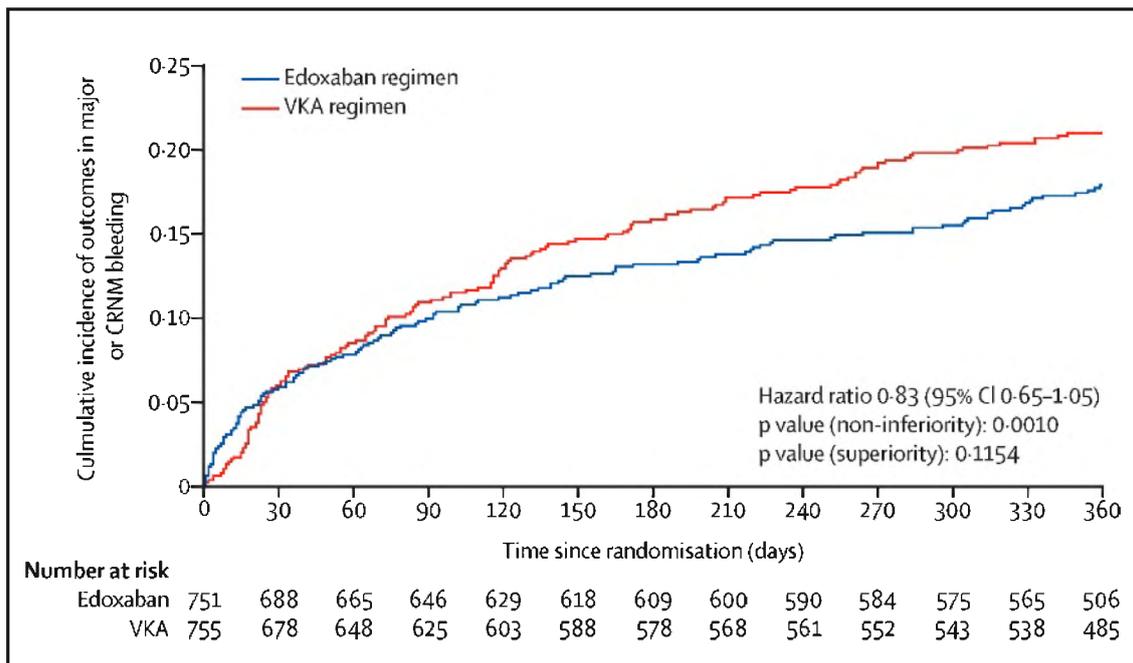


Figura 15. Resultados de hemorragia mayor o CRNM en población por intención de tratar. ⁽²⁶⁾

El principal resultado de eficacia se produjo en el 7% de los pacientes que recibieron edoxabán (tasa anual de eventos del 7,3%) frente al 6% de aquellos que recibieron tratamiento con AVK. La HR para edoxabán fue 1,06 (IC 95% 0,71–1,69).



Tabla 6. Características principales de los ECA. FA fibrilación auricular, ICP intervención coronaria percutánea, SCA síndrome coronario agudo, EAC enfermedad coronaria estable, AVK antagonista dependiente de vitamina K, AAS aspirina, Ccr aclaramiento de creatinina, INR cociente internacional normalizado, ACO anticoagulación oral, AINES antiinflamatorios no esteroideos, ER enfermedad renal, IR insuficiencia renal, IH insuficiencia hepática, CRNM hemorragia no mayor clínicamente significativa, ISTH sociedad internacional de trombosis y hemostasia, IM infarto de miocardio, ACV accidente cerebrovascular, AIT accidente isquémico transitorio, ARC Academic Research Consortium, nd datos no disponibles, tto tratamiento, HR Hazard Ratio ⁽²²⁻²⁶⁾

Tabla 6.	WOEST	PIONEER AF-PCI	RE-DUAL PCI	AUGUSTUS	ENTRUST-PCI
Tipo de estudio	Ensayo clínico controlado, abierto, aleatorizado, multicéntrico	Ensayo clínico controlado, abierto, aleatorizado, multicéntrico	Ensayo clínico controlado, abierto, aleatorizado, multicéntrico	Ensayo clínico controlado, aleatorizado y multicéntrico con diseño factorial de 2 x 2	Ensayo clínico controlado, abierto, aleatorizado, multicéntrico
Objetivo	Evaluar la seguridad del tratamiento con clopidogrel solo vs clopidogrel más AAS en pacientes bajo tratamiento con ACO y sometidos a ICP	Valorar la seguridad de 2 regímenes diferentes de tratamiento con rivaroxabán más un inhibidor de P2Y12 (DAT) en comparación con el tratamiento estándar que incluía AVK (TAT)	Comparar la seguridad de dos regímenes de terapia antitrombótica dual con dabigatrán frente a la triple terapia con AVK	Comparar la seguridad de apixabán frente a AVK y de aspirina frente a placebo en pacientes con FA y SCA y / o ICP	Evaluar la seguridad del tratamiento con edoxabán más un inhibidor de P2Y12 frente a la triple terapia basada en AVK



Diseño			No inferioridad	-No inferioridad para apixabán vs AVK -Superioridad para terapia antiplaquetaria única con un inhibidor de P2Y 12 vs terapia antiplaquetaria doble con un inhibidor de P2Y 12 más AAS	No inferioridad
Pacientes	537	2124	2725	4.614	1506
Seguimiento	12 meses	12 meses	14 meses	6 meses	12 meses
Población	Pacientes con indicación de ACO a largo plazo y requieran tratamiento con ICP por una lesión coronaria significativa	Pacientes con FA que acaban de someterse a ICP con colocación de stent dentro de las 72h previas a la aleatorización	Pacientes con FA que se han sometido a ICP exitosa por SCA o EAC estable, en las 120 h. previas	Pacientes con FA y un SCA y /o sometidos a ICP en los 14 días previos	Pacientes con FA que han recibido ICP con éxito por EAC estable o SCA, dentro de las 4 h- 5 d post-ICP



Brazos de tratamiento					
	<p>1. Clopidogrel 75mg/d + AVK</p> <p>2. Clopidogrel 75mg/d + AVK + AAS (80-100 mg/d)</p>	<p>1. Rivaroxabán + inhibidor de P2Y12</p> <p>2. Rivaroxabán 2,5 mg 2 veces/d + inhibidor de P2Y12 + AAS (75-100 mg/d)</p> <p>3. AVK + inhibidor de P2Y12 + AAS (75-100 mg/d)</p> <p>NOTA: Los pacientes del grupo 1 con Ccr 30-50 ml/min recibieron 10 mg/d de rivaroxabán</p>	<p>1. Dabigatrán 110 mg (2 veces /d) +clopidogrel o ticagrelor</p> <p>2. Dabigatrán 150 mg (2 veces /d) +clopidogrel (75 mg/d) o ticagrelor (90 mg 2 veces/d)</p> <p>3. AVK + clopidogrel (75 mg/d) o ticagrelor (90 mg 2 veces/d) + AAS (≤100 mg/d)</p>	<p>1. Apixabán (5mg 2 veces/d o 2,5mg 2 veces/d)^a + inhibidor de P2Y12 + placebo</p> <p>2. Apixabán (5mg 2 veces/d o 2,5mg 2 veces/d)^a + inhibidor de P2Y12 + AAS (81mg/d)</p> <p>3. AVK + inhibidor de P2Y12 + placebo</p> <p>4. AVK + inhibidor de P2Y12 + AAS (81mg/d)</p> <p>NOTA: ^a se reducirá la dosis a 2,5 mg 2 veces/día en aquellos pacientes que cumplan ≥2 de: ≥ 80 años, ≤ 60 kg o creatinina sérica ≥1,5 mg/dL</p>	<p>1. Edoxabán (60 mg/d o 30 mg/d^a) + inhibidor de P2Y12 (clopidogrel 75 mg/d o prasugrel 5–10 mg/d o ticagrelor 90 mg 2 veces/d)</p> <p>2. AVK (Warfarina) + inhibidor de P2Y12 (clopidogrel 75 mg/d o prasugrel 5–10 mg/d o ticagrelor 90 mg 2 veces/d) + AAS (100mg/d)</p> <p>NOTA: ^a La dosis de edoxabán se redujo a 30 mg/d en pacientes con: Ccr 15-50 ml/min; ≤ 60 kg; uso de inhibidores de la glicoproteína P</p>



Discusión

La combinación de tratamiento antitrombótico que equilibre el riesgo hemorrágico y el beneficio antiisquémico supone todo un reto para el clínico. Los estudios observacionales empezaron a vislumbrar que posiblemente la DAT fuera igual de eficaz pero más segura que la TAT, pero esto necesitaba confirmarse en ECA. En nuestra revisión hemos incluido inicialmente el estudio ISAR-REACT porque fue el primero que demostró que pautas más cortas de TAT eran igual de eficaces y seguras que pautas más largas, esto asociado al desarrollo de los ACOD, que demostraron que al menos eran iguales de eficaces, pero más seguros que los AVK en la prevención del ictus en la FA no valvular, sentaron las bases de los ECA que compararan la DAT con TAT con ACOD vs AVK.

En la presente revisión sistemática analizamos 5 ECA que incluían un total de 11532 pacientes. En ellos se comparó la terapia dual con un inhibidor de P2Y12 más un ACOD (dabigatrán, PCI REDUAL; rivaroxabán, PIONEER AF-PCI; apixabán, AUGUSTUS; edoxabán, ENTRUST-AF PCI) vs. terapia triple basada en AVK, en pacientes con FA que sufren un SCA y/o son sometidos a ICP.

Debemos destacar que cada ensayo tiene una serie de limitaciones propias:

El ensayo **WOEST** concluye que, en pacientes en tratamiento con ACO y sometidos a ICP, el uso de clopidogrel sin AAS se asoció con un riesgo hemorrágico menor sin aumento de la tasa de episodios trombóticos.

Sin embargo, el estudio presenta varias limitaciones. Para empezar, se trata de un ensayo pequeño (573 pacientes), por lo que las conclusiones extraídas del mismo deben tomarse con cuidado. En el grupo de DAT, no se usó placebo como sustitutivo de la AAS.

Como ya se ha comentado el 66% de los pacientes incluidos en el régimen de TAT la duración fue de 12 meses, una pauta no recomendable de acuerdo con las guías actuales. Por otra parte, este ensayo no se apoyó en las escalas de HAS-BLED y CHAD2DS2VASC2 para la toma de decisiones, ya que todavía no habían sido publicadas. WOEST, por tanto, difiere en este aspecto del resto de estudios que sí utilizaron dichas escalas en la estimación del riesgo de sangrado y toma de decisiones terapéuticas. Otra limitación relevante es que los valores de INR no fueron registrados durante los controles de la anticoagulación, por lo que no sabemos el porcentaje de pacientes ni el tiempo que estuvieron en rango terapéutico. El resto de los estudios sí lo hicieron. En la mayoría de los pacientes (73 % en DAT y 75% en TAT) se usó para el intervencionismo el acceso femoral en lugar del acceso radial que es el actualmente recomendado por las guías y esto penalizó con un aumento del número de hemorragias



relacionadas con la punción arterial. Tampoco se utilizaron inhibidores de la bomba de protones (IBP) como profilaxis de sangrado gastrointestinal, tal como recomiendan las guías. Si analizamos las causas de sangrado (Figura 16) tanto DAT como TAT tuvieron el mismo número de sangrados intracraneales, y las principales diferencias en las incidencias de sangrados entre el grupo DAT y TAT fue a costa de sangrado gastrointestinal (posiblemente por el efecto lesivo de la AAS sobre la mucosa), sangrado en el sitio de acceso, piel y otros. Los dos primeros tipos de sangrados son sangrados potencialmente evitables utilizando el acceso radial y los IBP.

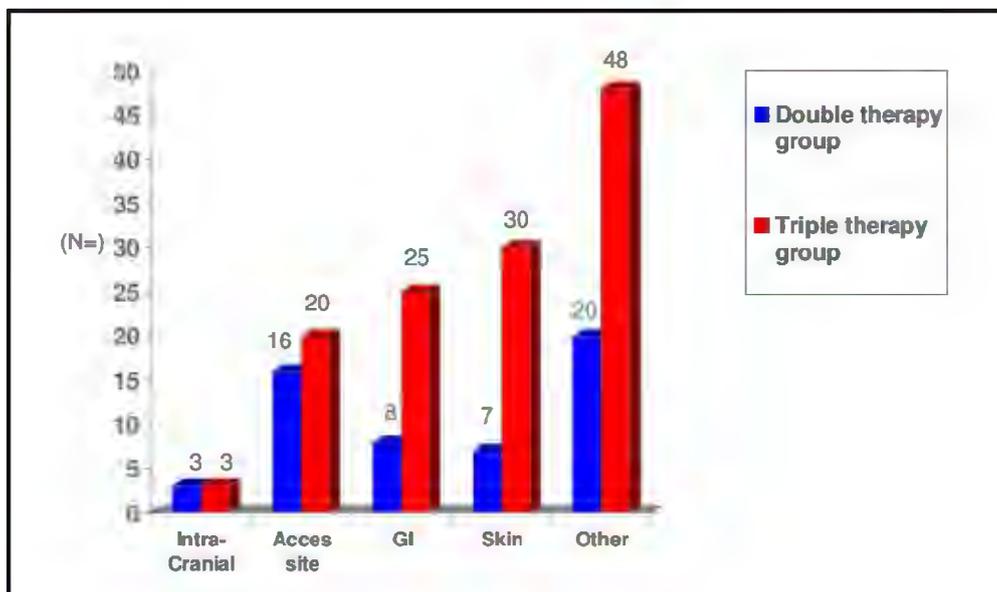


Figura 16. Localización del sangrado. GI: sangrado gastrointestinal.⁽²²⁾

La información más importante que extraemos del ensayo **PIONEER** es que en pacientes con FA sometidos a ICP con colocación de stents, dosis bajas o muy bajas de rivaroxabán más un inhibidor de P2Y12 durante 1, 6 o 12 meses se asoció una reducción de hemorragias clínicamente significativas en comparación con la terapia estándar, con tasas de eficacia similares.

Como limitaciones debemos destacar lo siguiente:

La duración del tratamiento antiagregante en el grupo DAT (1, 6 o 12 meses) fue elegida por el médico tratante. Como era previsible, las características de los pacientes en los distintos estratos de duración de DAT, así como dentro de cada estrato, estaban desequilibradas en los tres grupos de tratamiento.



La elección del inhibidor de P2Y12 fue también a discreción del médico tratante, aunque en más del 90% de los pacientes se prescribió clopidogrel.

Las dosis de rivaroxabán utilizadas fueron inferiores a la pauta de 20 mg /día aprobada para la prevención de eventos isquémicos en pacientes con FA. Como justificación se alegó que el uso de dosis habituales de rivaroxabán añadidas a DAT en pacientes con SCA acarrea un sangrado excesivo, aunque esto no se había demostrado previamente.

Se observó una falta de coherencia en la direccionalidad de los criterios de valoración de eficacia. Para el componente individual del criterio de eficacia "ACV" dentro del estrato de duración de DAT 6 meses, los resultados fueron a favor del tratamiento estándar, mientras que en resto de componentes del criterio y en los otros estratos de duración, los grupos que recibieron rivaroxabán fueron superiores a los del grupo de terapia estándar.

Este ensayo no tuvo suficiente potencia estadística para demostrar superioridad o inferioridad en cuanto a los criterios de valoración de eficacia se refiere.

Para terminar, pese a que PIONEER mostró beneficios en la disminución de las tasas de hemorragia de DAT frente a TAT, no podemos asegurar con certeza si fue gracias a la eliminación de la AAS o a las bajas dosis de rivaroxabán.

El ensayo **RE-DUAL PCI** objetivó que en pacientes con FA sometidos a ICP exitosa por SCA o EAC estable, la terapia con dabigatrán, a dosis de 110 mg o dosis de 150 mg dos veces al día, más un inhibidor de P2Y12, obtuvo una menor tasa de hemorragia mayor o CRNM en comparación con la triple terapia con Warfarina. Para la comparación del criterio de eficacia compuesto se combinaron los dos grupos de DAT. Como resultados, la DAT basada en dabigatrán no fue inferior a la TAT con warfarina. Sin embargo, al evaluar las dosis de dabigatrán por separado, el criterio de valoración de eficacia aumentó con las dosis bajas de dabigatrán (110 mg/ 2 veces/día), pero no con la dosis alta (150 mg/2 veces/día). Podría interpretarse como un mayor efecto protector de las dosis altas de dabigatrán frente a los eventos isquémicos, pero, dado el bajo número de eventos isquémicos ocurridos en cada brazo al analizarlos por separado, podría deberse a un hallazgo casual.

Ambas dosis de dabigatrán han sido aprobadas y ya demostraron previamente ser eficaces para la prevención de ACV en pacientes con FA⁽¹⁰⁾. Es de relevancia destacar que en las ramas de tratamiento donde se usó dabigatrán, no se indicó AAS, lo que muy probablemente haya influido en las tasas de hemorragias.

A pesar de los resultados, el ensayo presenta varias limitaciones. El protocolo inicial tuvo que ser modificado e incluyó a un número menor de pacientes de lo inicialmente planeado.



Los pacientes ancianos fuera de los Estados Unidos no fueron asignados al grupo DAT de 150 mg de dabigatrán, pero si fueron aleatorizados al grupo de TAT o de DAT con 110 mg de dabigatrán. Esto se hizo en base a las recomendaciones para dabigatrán en esos países. El criterio de valoración de eficacia compuesto no alcanzó la potencia suficiente para detectar diferencias clínicas. Por último, el tipo de inhibidor de P2Y12 fue elegido por el médico tratante, suponiendo una limitación más del estudio, aunque el ticagrelor sólo supuso el 12% ya que el resto de los pacientes se trataron con clopidogrel.

PIONEER AF-PCI y REDUAL PCI no dejan claro hasta qué punto la reducción de los eventos hemorrágicos es gracias a la omisión de la AAS, al uso de ACOD en lugar de AVK o al uso de dosis reducidas del ACOD. Aunque WOEST sí mostró que la omisión de la AAS reduce significativamente el riesgo de hemorragia en comparación con TAT, se trata de un ensayo pequeño.

En este contexto surge **AUGUSTUS**, un ensayo clínico aleatorizado con diseño factorial de 2 x 2 que incluyó a 4.614 pacientes. Este ensayo tuvo un diseño específico para evaluar de manera independiente el efecto de la terapia anticoagulante y antiagregante en pacientes con FA que sufren SCA y/o deben someterse a ICP.

Se utilizaron dosis plenas de apixabán (excepto en pacientes con indicación de dosis reducida) aprobadas para la prevención de eventos isquémicos en pacientes con FA. Tanto placebo (frente a AAS) como apixabán (frente a AVK) se asociaron con una disminución significativa del sangrado. Además, apixabán asoció tasas más bajas de muerte, hospitalización y ACV en comparación con AVK.

AUGUSTUS tuvo bajas tasas de eventos isquémicos, sumados al corto tiempo de seguimiento y a la insuficiente potencia del ensayo para detectar pequeñas diferencias, pero potencialmente importantes de los mismos, hace que no sea posible una evaluación adecuada de los puntos de eficacia entre DAT y TAT. Para los pacientes que recibieron AVK, el tiempo en rango terapéutico fue modestamente inferior que en otros ensayos previos sobre la prevención de ACV en pacientes con FA^(27,28). Esto, a pesar de ser una limitación del estudio, muestra el desafío que supone en la práctica clínica diaria el uso de los AVK. Para terminar, en AUGUSTUS la elección del tipo de inhibidor de P2Y12 fue a discreción del investigador.

El ensayo **ENTRUST** evaluó la seguridad del tratamiento con edoxabán más un inhibidor de P2Y12 frente a la triple terapia basada en AVK. Se emplearon dosis completas de edoxabán (60 mg) que previamente habían demostrado eficacia y seguridad⁽¹³⁾ en la prevención de ictus y eventos embólicos⁽¹³⁾ en pacientes con FA.



En términos de sangrado, ENTRUST concluye que el tratamiento con edoxabán es no inferior en comparación con el régimen de AVK en paciente con FA sometidos a ICP, sin encontrar diferencias significativas en los eventos isquémicos. Como limitación, la mediana de tiempo en rango terapéutico en pacientes con AVK, fue más baja que en el estudio pivotal ENGAGE AF-TIMI⁽¹³⁾ en pacientes con FA no valvular, pero similar a otros estudios que evaluaron ACOD en pacientes con FA más SCA y/o ICP⁽²³⁻²⁵⁾.

Conviene destacar que, durante las dos primeras semanas, las tasas de sangrados fueron menores en el grupo que recibió AVK con respecto al grupo de edoxabán. Esto pudo deberse a una infradosificación de AVK ya que hasta un 42 % de los pacientes de ese grupo presentaban un INR inferior a 2 en la segunda semana de tratamiento. Además, el efecto anticoagulante del edoxabán está presente de forma completa a las dos horas de su administración, cosa que no ocurre con los AVK.

A pesar de que el ensayo no tenía poder estadístico suficiente para detectar diferencias en los eventos isquémicos, se observó un incremento temprano de los IAM, TS y muerte cardiovascular en pacientes sin AAS. Esto podría deberse a la variabilidad de respuesta del clopidogrel. Sería interesante investigar estos hechos en futuros estudios con mayor tamaño muestral.

Finalmente, ENTRUST tuvo un diseño de etiqueta abierta, lo que podría explicar el mayor número de abandono de tratamiento en el grupo de AVK.

Es importante mencionar que los ensayos incluidos en esta revisión presentan heterogeneidad entre ellos en cuanto a metodología, dosis, duración de tratamiento, etc. Además de presentar limitaciones en sus diseños. Todo esto hace que debamos interpretar sus resultados con cautela.

En primer lugar, todos los estudios son de etiqueta abierta (menos la segunda parte del estudio AUGUSTUS), lo que asocia un sesgo de detección inherente. Para contrarrestarlo, en todos los estudios los eventos hemorrágicos e isquémicos fueron adjudicados a un comité de eventos clínicos cuyos miembros desconocían la asignación de tratamiento. En contrapartida, en WOEST, los episodios hemorrágicos autonotificados y por los que no se consultó a un profesional, se clasificaron de manera subjetiva.

Todos los ECA excluyeron a pacientes con insuficiencia renal grave e incluyeron pacientes con hemorrágico relativamente bajo, limitando la generalización de los hallazgos a la población general.



Otra limitación relevante fue que todos los ECA obtuvieron tasas de eventos isquémicos inesperadamente bajas, lo que limitó sus respectivas potencias para detectar diferencias entre grupos en cuanto a eventos isquémicos o mortalidad. Se necesitan más estudios y con mayor potencia estadística, que evalúen las diferencias en las tasas de eventos isquémicos (sobre todo tasas de trombosis de stent) existentes con el uso de DAT frente a TAT.

En el estudio WOEST sólo el 69% de los pacientes tenían FA como indicación de ACO mientras que, en el resto de los ensayos, la indicación de anticoagulación fue la FA en el 100% de los pacientes. Clopidogrel fue el único inhibidor de P2Y12 utilizado en este ensayo. En los demás ensayos, aunque clopidogrel se usó en alrededor del 90% de los pacientes, también utilizaron prasugrel y ticagrelor en una pequeña proporción de individuos. Ambos fármacos son más potentes que el clopidogrel, lo que podría aumentar el riesgo de hemorragia al usarlos en su lugar. RE-DUAL PIC fue el ensayo con mayor proporción de pacientes tratados con ticagrelor (12,2%). Un subanálisis de RE-DUAL PCI mostró un perfil de seguridad y eficacia similar de DAT con ticagrelor en comparación con clopidogrel⁽²⁹⁾.

En AUGUSTUS, la aleatorización de los pacientes ocurrió dentro de los 14 días posteriores al SCA o ICP, a diferencia de los otros ECA en los que osciló entre 4 horas y 5 días. El seguimiento en este ensayo fue también más corto (sólo 6 meses frente a los 12 meses del resto de ensayos), suponiendo una importante limitación del estudio. En añadidura, AUGUSTUS incluyó pacientes con SCA que fueron tratados médicamente (24%) en lugar de ser sometidos a ICP. Fue el único ECA que utilizó doble ciego en la aleatorización de AAS/placebo.

La duración de la TAT con AAS también varió considerablemente entre los ensayos: en WOEST, hasta un 66% de los pacientes del grupo de TAT recibió AAS durante un año. Por el contrario, el porcentaje en PIONEER fue del 22%. En RE-DUAL PCI, la duración de la AAS varió entre 1 y 3 meses en función del tipo de stent. En AUGUSTUS fue máximo 6 meses. En ENTRUST-AF PCI, la duración del tratamiento con AAS fue mínimo de 1 mes y hasta 12 meses, a discreción del médico tratante.

Tal y como se observa en la Figura 17, sacada de un reciente metaanálisis⁽³⁰⁾, el régimen de triple terapia basado en AVK (en la figura definido como AVK + DAPT) aumentó significativamente el sangrado tanto al compararlo con la triple terapia basada en ACOD como al compararlo con los distintos regímenes de doble terapia.

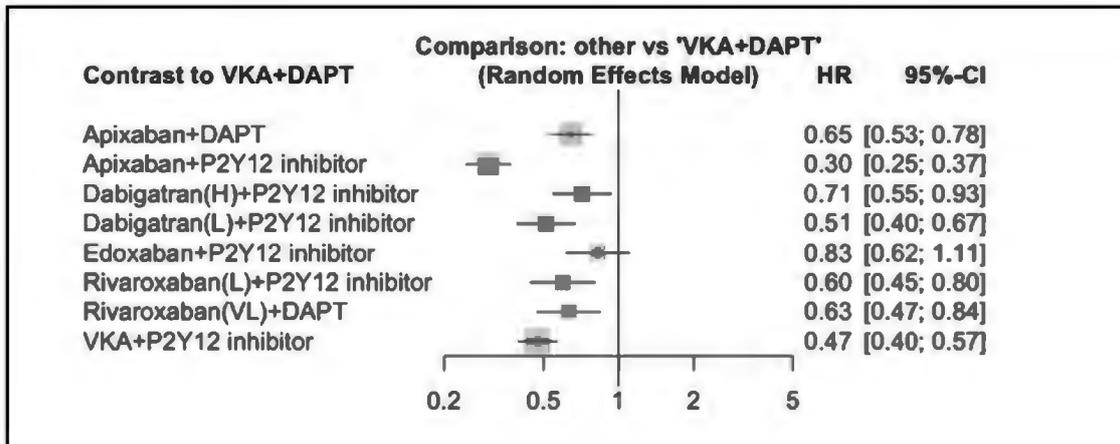


Figure 17. Comparación de los resultados primarios de seguridad (hemorragia primaria) de triple terapia (AVK + inhibidor de P2Y12) frente a doble terapia.⁽³⁰⁾ DAPT= doble antiagregación plaquetaria: AAS + inhibidor de P2Y12

En cuanto al riesgo de eventos isquémicos, al comparar el régimen de triple terapia basado en AVK (en la Figura 18 definido como AVK + DAPT), no hubo diferencias significativas ni al compararlo con la triple terapia basada en ACOD ni al compararlo con los distintos regímenes de doble terapia (Figura 18).

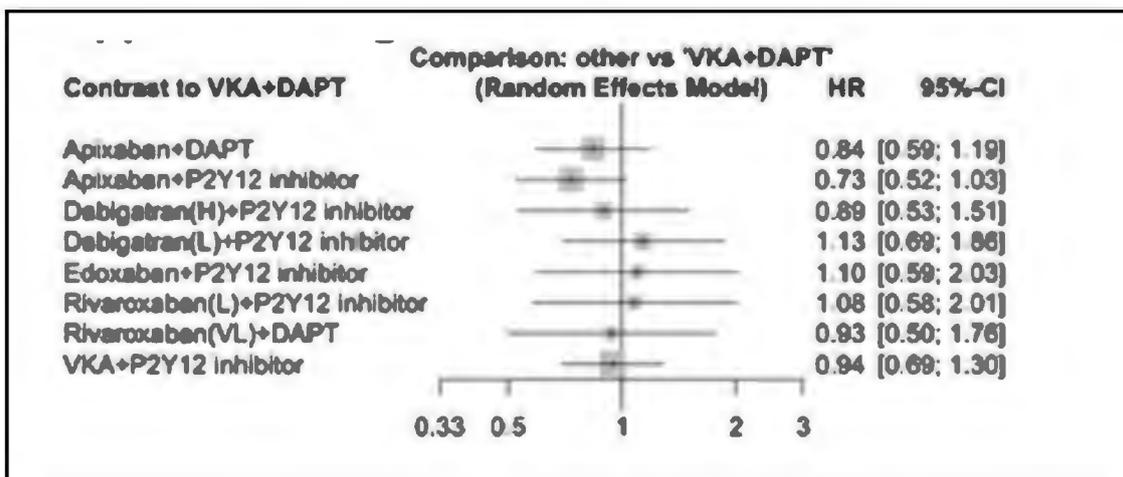


Figura 18. comparación de resultados isquémicos primarios en grupo de triple terapia (en la figura definido como: AVK + DAPT) frente a los grupos de doble terapia. DAPT= doble antiagregación plaquetaria: AAS + inhibidor de P2Y12⁽³⁰⁾

Para otros eventos isquémicos: mortalidad por todas las causas, ACV, IM o por TS, tampoco hubo diferencias significativas (Figuras 19-22).

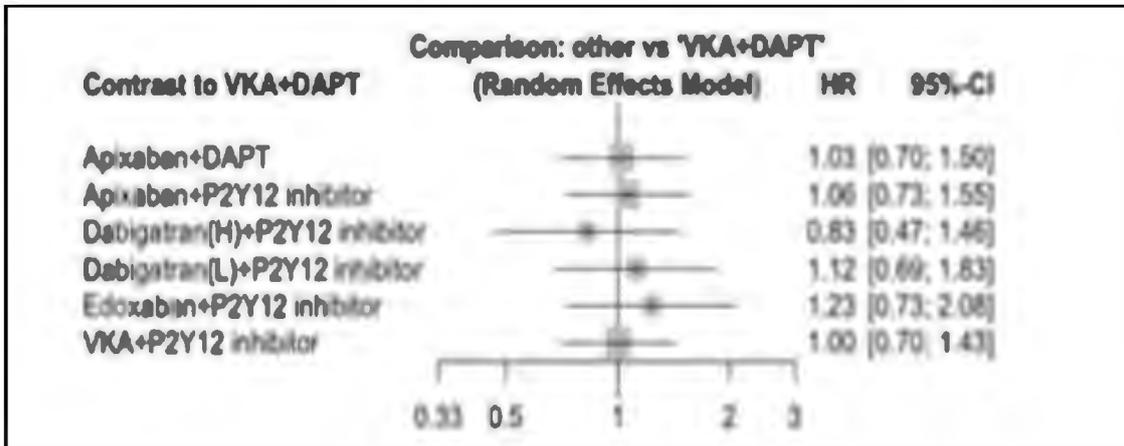


Figura 19. Efecto de los distintos tratamientos antitrombóticos sobre la mortalidad por todas las causas en comparación con el régimen de triple terapia basada en AVK + DAPT. DAPT= doble antiagregación plaquetaria: AAS + inhibidor de P2Y12 ⁽³⁰⁾

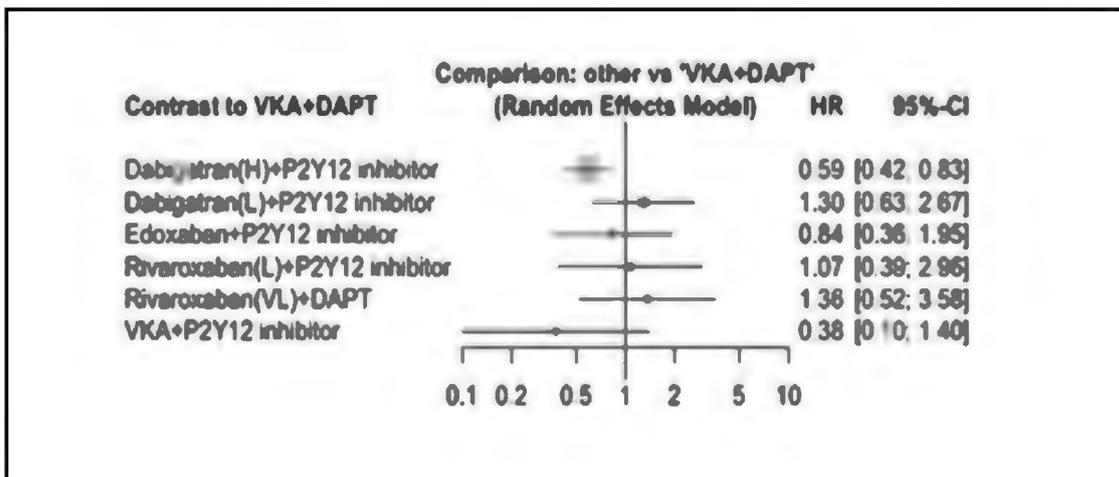


Figura 20. Efecto de los distintos tratamientos antitrombóticos sobre accidente cerebrovascular en comparación con el régimen de triple terapia basada en AVK + DAPT. DAPT= doble antiagregación plaquetaria: AAS + inhibidor de P2Y12 ⁽³⁰⁾

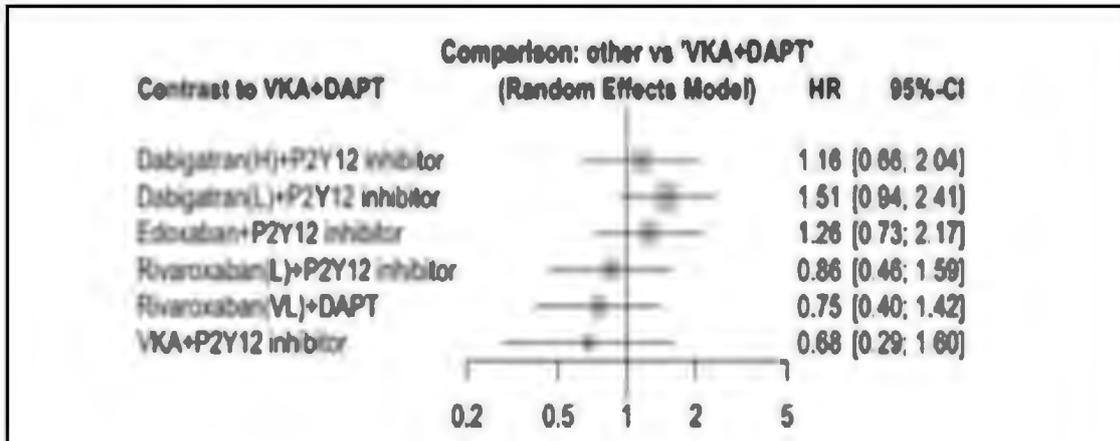


Figura 21. Efecto de los distintos tratamientos antitrombóticos sobre el infarto de miocardio en comparación con el régimen de triple terapia basada en AVK + DAPT. DAPT= doble antiagregación plaquetaria: AAS + inhibidor de P2Y12 ⁽³⁰⁾

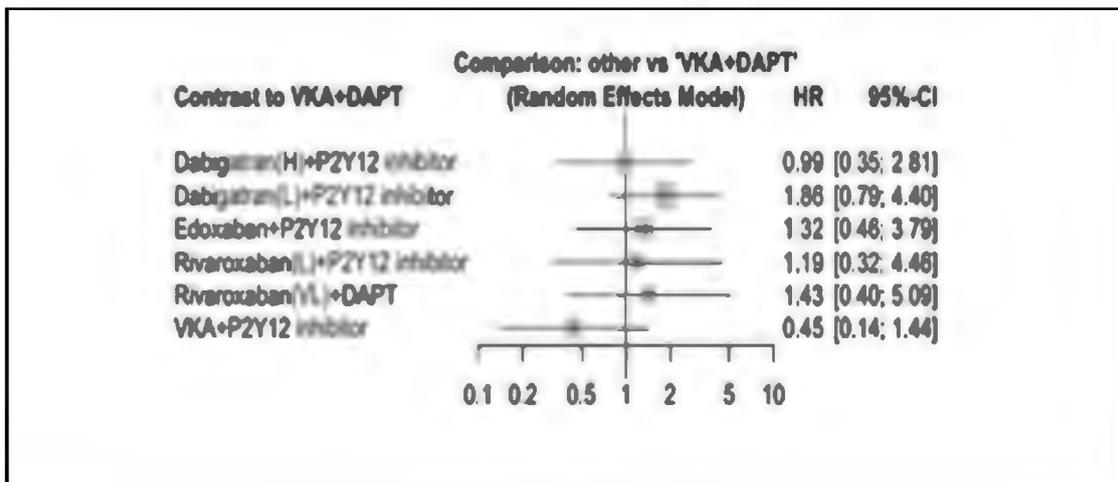


Figura 22. Efecto de los distintos tratamientos antitrombóticos sobre la trombosis del stent en comparación con el régimen de triple terapia basada en AVK + DAPT. DAPT= doble antiagregación plaquetaria: AAS + inhibidor de P2Y12 ⁽³⁰⁾

Los hallazgos de esta revisión sistemática, concuerda con las guías actuales de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología⁽²⁾ que recomiendan el uso de DAT frente a TAT y el uso de ACOD frente a AVK.

Tal como muestra la Figura 23, las guías actuales recomiendan como tratamiento en pacientes con FA que sufren un SCA y/o deben someterse a ICP el uso de un régimen antitrombótico dual que incluya ACO (de preferencia ACOD) y un inhibidor de P2Y12 (preferiblemente clopidogrel), precedido de un periodo corto (≤ 1 semana) de triple terapia.



Así mismo, también recomiendan el uso de inhibidores de la bomba de protones para disminuir el riesgo de hemorragia gastrointestinal en aquellos pacientes más susceptibles.

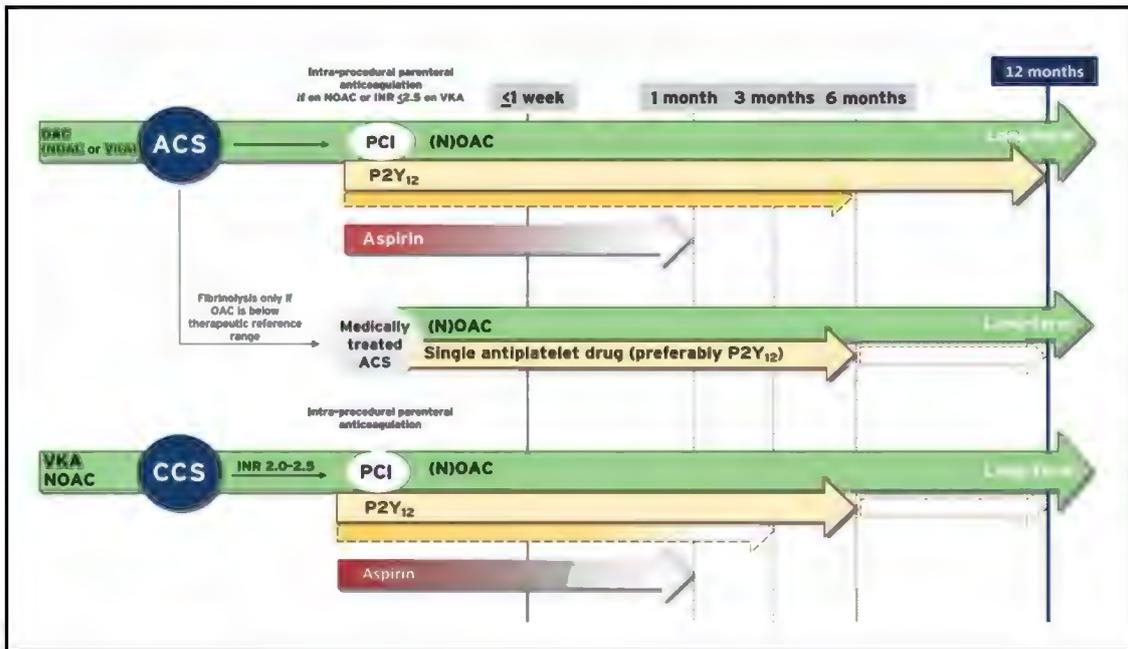


Figura 23. Esquema de manejo tras ICP de pacientes con FA y SCA/ICP. Las flechas con el contorno continuo representan una estrategia predeterminada; las flechas discontinuas muestran modificaciones del tratamiento según los riesgos de isquemia y hemorragia del paciente individual⁽²⁾.

ACS: síndrome coronario agudo, OAC: anticoagulación oral, PCI: intervención coronaria percutánea, CCS: síndrome coronario crónico, NOAC: anticoagulantes orales nuevos, INR: cociente internacional estandarizado.

Conclusiones

Las conclusiones que podemos extraer tras la revisión crítica de la evidencia actual disponible son las siguientes:

1. En pacientes con FA que sufren un SCA y/o deben someterse a ICP, el régimen de DAT asocia menos eventos hemorrágicos, sin diferencias significativas en cuanto a eventos isquémicos comparado con la TAT.

2. El uso de ACOD muestra un mejor perfil de beneficio frente a los AVK, por lo que son de preferencia.



Aún falta investigar más sobre la seguridad y eficacia del uso de prasugrel y ticagrelor como parte de DAT, sobre todo en aquellos pacientes con mayor riesgo de eventos isquémicos dada su potencia antitrombótica superior a la de clopidogrel pero que podría penalizar en cuanto al aumento del riesgo hemorrágico.

De igual manera, habría que investigar la seguridad y eficacia de los diferentes ACOD entre sí, cuando forman parte de la terapia DAT.

Por último, sería interesante evaluar DAT con ACOD frente a DAT con warfarina, pues solo el ensayo AUGUSTUS lo hizo.

Referencias

1. Haller PM, Sulzgruber P, Kaufmann C, et al. Bleeding and ischaemic outcomes in patients treated with dual or triple antithrombotic therapy: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;5(4):226–36.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020;
3. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. HARRISON MANUAL DE MEDICINA INTERNA. 2017.
4. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139(10):e56–528.
5. Gómez-Doblas JJ, López-Garrido MA, Esteve-Ruiz I, Barón-Esquivias G. Epidemiología de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol* 2016;16:2–7.
6. Excelente LP-S. Proceso Fibrilación Auricular [Internet]. *Soc. Esp. Cardiol.* [cited 2020 Dec 14]; Available from: <https://secardiologia.es/institucional/reuniones-institucionales/sec-calidad/sec-excelente/procesos/8711-proceso-fibrilacion-auricular>
7. Pérez-Copete J, Esteve-Pastor MA, Roldán V, Valdés M, Marín F. Escalas de evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico en la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol* 2016;16:25–32.
8. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel



-
- risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137(2):263–72.
9. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl* 2014;383(9921):955–62.
 10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139–51.
 11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883–91.
 12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981–92.
 13. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093–104.
 14. Defunciones por causas (lista reducida) por sexo y grupos de edad(7947) [Internet]. INE. [cited 2020 Dec 14];Available from: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=7947>
 15. 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization [Internet]. Soc. Esp. Cardiol. [cited 2020 Dec 14];Available from: <https://secardiologia.es/cientifico/guias-clinicas/cardiopatia-isquemica/10909-2018-esc-eacts-guidelines-on-myocardial-revascularization>
 16. Le Quellec S, Bordet J-C, Negrier C, Dargaud Y. Comparison of current platelet functional tests for the assessment of aspirin and clopidogrel response. A review of the literature. *Thromb Haemost* 2016;116(4):638–50.
 17. Galli M, Andreotti F, Porto I, Crea F. Intracranial haemorrhages vs. stent thromboses with direct oral anticoagulant plus single antiplatelet agent or triple antithrombotic therapy: a meta-analysis of randomized trials in atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention/acute coronary syndrome patients. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2020;22(4):538–46.
 18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151(4):264–9, W64.



19. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(11):981–9.
20. D'Ascenzo F, Taha S, Moretti C, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials and adjusted observational results of use of clopidogrel, aspirin, and oral anticoagulants in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2015;115(9):1185–93.
21. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(16):1619–29.
22. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet* 2013;381(9872):1107–15.
23. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375(25):2423–34.
24. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377(16):1513–24.
25. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380(16):1509–24.
26. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *The Lancet* 2019;394(10206):1335–43.
27. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2006;367(9526):1903–12.
28. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981–92.
29. Oldgren J, Steg PG, Hohnloser SH, et al. Dabigatran dual therapy with ticagrelor or clopidogrel after percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation patients with or



-
- without acute coronary syndrome: a subgroup analysis from the RE-DUAL PCI trial. *Eur Heart J* 2019;40(19):1553–62.
30. Kuno T, Ueyama H, Ando T, Briasoulis A, Takagi H. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention; insights from a meta-analysis. *Coron Artery Dis* 2021;32(1):31–5.
31. Khan SU, Osman M, Khan MU, et al. Dual Versus Triple Therapy for Atrial Fibrillation After Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2020;172(7):474–83.
32. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, et al. Safety and Efficacy of Antithrombotic Strategies in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA Cardiol* 2019;4(8):747–55.
33. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J*



REVISIÓN

Diabetes e insuficiencia cardiaca. ¿son los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos el futuro del tratamiento?

Diabetes and heart failure. Are type two sodium-glucose cotransporter inhibitors the future of treatment?

Beatriz Almero Ballesteros¹, Loreto Tarraga Marcos¹, Fatima Madrona Marcos¹, JM Romero de Avila², Pedro J. Tárrega López¹

¹Departamento de Ciencias Medicas de la Facultad de Medicina de Albacete. España

²Pediatra Hospital Almansa (Albacete). España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pltarraga@sescam.jccm.es (Pedro J. Tárrega López).

Recibido el 26 de julio de 2021; aceptado el 18 de enero de 2022.

Cómo citar este artículo:

Almero Ballesteros B, Tarraga Marcos L, Madrona Marcos F, Tárrega López PJ. Diabetes e insuficiencia cardiaca. ¿son los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos el futuro del tratamiento?. JONNPR. 2022;7(2):209-34.

DOI: 10.19230/jonnpr.4443

How to cite this paper:

Almero Ballesteros B, Tarraga Marcos L, Madrona Marcos F, Tárrega López PJ. Diabetes and heart failure. Are type two sodium-glucose cotransporter inhibitors the future of treatment?. JONNPR. 2022;7(2):209-34. DOI:

10.19230/jonnpr.4443



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

Introducción. La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica cuya incidencia y prevalencia van en aumento. Produce múltiples complicaciones tales como enfermedad aterosclerótica e insuficiencia cardiaca, siendo esta última, una de las principales causas de muerte. La diabetes mellitus puede desembocar en insuficiencia cardiaca a través de la miocardiopatía diabética.

Para el tratamiento de la misma, destacan los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), fármacos que actúan en el túbulo contorneado proximal renal.



Objetivos. conocer el impacto de los iSGLT2 en el tratamiento de la diabetes mellitus con insuficiencia cardiaca asociada, identificar los mecanismos que relacionan diabetes mellitus e insuficiencia cardiaca y conocer el manejo de este tipo de pacientes.

Resultados y discusión. Los estudios de seguridad cardiovascular EMPAREG-OUTCOME, CANVAS DECLARE-TIMI 58 y CREDENCE, han demostrado que empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina disminuyen el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, muerte por causa cardiovascular y reducen el porcentaje de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. Su mecanismo de acción no está del todo claro, no obstante, sus efectos glucosúricos y natriuréticos resultan potencialmente beneficiosos sobre la presión arterial, peso corporal, remodelado cardiaco y función renal.

Estos estudios también señalan la importancia de conocer los efectos secundarios y monitorizarlos para prevenirlos, que, aunque infrecuentes, pueden ocasionar infecciones o amputaciones.

Conclusiones, según la evidencia actual, los iSGLT2 constituyen la mejor opción terapéutica en pacientes con diabetes e insuficiencia cardiaca concomitante y aquellos con enfermedad renal crónica (FG entre 30-60 ml/min/1,73 m²), recomendándose además su empleo en aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca sin diabetes.

Palabras clave

Diabetes Mellitus; Nuevos tratamientos; Insuficiencia cardiaca; inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Abstract

Introduction. Diabetes mellitus is a metabolic disease whose incidence and prevalence are increase. It produces multiple complications such as atherosclerotic disease and cardiac insufficiency, heart disease, the latter being one of the main causes of death. Diabetes mellitus can lead to heart failure through diabetic cardiomyopathy.

For its treatment, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors stand out. (iSGLT2), drugs that act on the renal proximal convoluted tubule.

Objective. to know the impact of iSGLT2 in the treatment of diabetes mellitus with nsufficiency associated heart failure, identify the mechanisms that relate diabetes mellitus and heart failure and know the management of this type of patients.

Results and Discussion. Cardiovascular safety studies EMPAREG-OUTCOME, CANVAS DECLARE-TIMI 58 and CREDENCE have shown that empagliflozin, canagliflozin, and dapagliflozin they reduce the risk of major cardiovascular events, death due to cardiovascular causes and reduce the percentage of hospitalizations for heart failure. Its mechanism of action is not entirely clear, however, its glycosuric and natriuretic effects are potentially beneficial on the blood pressure, body weight, cardiac remodeling and renal function.



These studies also point out the importance of knowing side effects and monitoring them to prevent them, which, although rare, can cause infections or amputations.

Conclusions. according to current evidence, iSGLT2 constitute the best therapeutic option in patients with diabetes and concomitant heart failure and those with chronic kidney disease (GFR between 30-60 ml/min/1.73 m²), also recommending its use in those patients with heart failure without diabetes

Keywords

Diabetes Mellitus; New treatments; Heart failure; sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica que origina complicaciones microvasculares y macrovasculares a nivel de múltiples órganos. Aproximadamente el 10% de la población mundial padece DM tipo 2 (90% de todos los tipos de diabetes) y tanto su prevalencia como incidencia van en aumento. Además, constituye un factor de riesgo independiente para desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica e insuficiencia cardíaca (IC). La prevalencia de IC en la población mundial es de 2-3%. Como consecuencia, el paciente con ambas enfermedades presenta peor clínica y pronóstico que el paciente con IC sin DM, independientemente de la fracción de eyección.⁽¹⁾

La principal causa de mortalidad en pacientes con DM es la enfermedad cardiovascular (50-80%). La IC constituye el segundo evento cardiovascular inicial más frecuente en diabéticos, incluso por delante, en ocasiones del infarto de miocardio. Se ha establecido que ambas patologías están relacionadas entre sí, debido a que múltiples causas comunes conducen a vías fisiopatológicas que resultan en un efecto perjudicial de la DM sobre la IC.

La prevalencia de IC en pacientes con DM tipo 2 varía entre un 10-30 % mientras que la prevalencia de DM en pacientes con IC crónica es de 25% y en IC aguda es de 40-45%. La IC también incrementa el riesgo de incidencia de DM tipo 2⁽²⁾.

Sin embargo, el desarrollo de IC en DM está más relacionado con la duración de la diabetes. Varios estudios han demostrado el beneficio del control glicémico sobre las complicaciones microvasculares, pero no está tan claro en las macrovasculares.

Ambas patologías suponen un importante problema de salud pública. Preocupa el impacto en cuanto a mortalidad y hospitalizaciones por IC, repercutiendo en el pronóstico de los pacientes; altas tasas de readmisión y costes al sistema de salud.



Fisiopatología

Aunque diversos estudios han demostrado una clara asociación entre DM e IC, la explicación fisiopatológica, es menos evidente ⁽³⁾.

Si bien la aterosclerosis coronaria puede parecer la causa de IC en diabéticos, existen pacientes con mínima o nula enfermedad coronaria que desarrollan IC, lo que sugiere que la hiperglicemia y la hiperinsulinemia, serían el detonante del proceso de remodelado cardiaco que puede desembocar en disfunción ventricular y miocardiopatía diabética. Existe debate en cuanto a excluir otras causas de IC antes de atribuir la disfunción ventricular a la diabetes, debido a la alta prevalencia de patologías como la hipertensión en diabéticos, lo que sugiere que dentro de la miocardiopatía diabética deben incluirse pacientes con anomalías cardíacas no explicadas completamente por otras comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares.

Se han identificado varias alteraciones como mecanismos principales de producción de miocardiopatía diabética⁽³⁾: (véase *figura 1*)

- Productos avanzados de glicosilación (PAG): debido a la hiperglicemia, algunas proteínas y lípidos se ven sometidas a procesos de glicosilación. Inducen fibrosis ya que impiden la degradación del colágeno. Incrementan el estrés oxidativo y estimulan la activación del factor K_b, alterando la recaptación de calcio por parte del retículo sarcoplásmico, conduciendo a disfunción diastólica y después sistólica.
- Fibrosis perivascular e intermiofibrilar: alteración en la degradación de la matriz extracelular debida a la disminución de la metaloproteasa de matriz tipo 2. La albuminuria, además de marcador de desarrollo de enfermedad renal, también es un marcador de disfunción endotelial en el miocardio, conduce a lesiones por reperfusión y fibrosis.
- Inflamación: la diabetes es un estado proinflamatorio. Aumento de moléculas de adhesión (ICAM 1, VCAM 1), interleucinas (1,6 y 8), factor de crecimiento tumoral α y factor transformador crecimiento β
- Apoptosis: aumento de muerte celular de los miocitos en DM 1 y 2. Aumento de especies reactivas de óxido nítrico y citocinas.
- Lípidos: la presencia de grasa en los cardiomiocitos conduce a niveles más altos de ácidos grasos libres en el miocardio, cuyo metabolismo conduce a la producción de metabolitos tóxicos que aceleran la apoptosis.
- Alteraciones metabólicas: cambio en el sustrato energético en DM 1 y 2. Se eleva el consumo de ácidos grasos y disminuye oxidación de la glucosa. Aumenta el consumo



de oxígeno, disminuye la eficiencia cardíaca dando lugar a desacoplamiento mitocondrial, depleción de energía y estrés oxidativo, afectando negativamente al miocardio.

La disfunción ventricular, estimula a su vez el sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS) y al sistema nervioso simpático (SNS) que, como consecuencia, producen una mayor lesión miocárdica, hipertrofia ventricular izquierda y mayor aceleración de la apoptosis, y por ende, pérdida de cardiomiocitos, acelerando la fibrosis y empeorando la función ventricular izquierda que de no tratarse, resultará en remodelación del ventrículo, inicialmente compensatorio y útil para mantener la función ventricular; arritmias, fallo de la bomba y finalmente, en muerte.

La activación del SNS da como resultado la transcripción de genes que estaban activos en la vida fetal, como el péptido natriurético atrial, que solo se expresa en la aurícula del corazón sano, se reexpresaría en el ventrículo, donde estuvo presente en la vida fetal. También cambia la proporción de isoformas rápidas a lentas de las cadenas pesadas de miosina. Por otro lado, se suprime la expresión de genes ionotrópicos como la Ca⁺⁺ ATPasa reticular sarcoplásmica (SERCA-2), dando lugar a una sobrecarga de calcio intracelular que altera la función sistólica y diastólica ⁽⁴⁾.

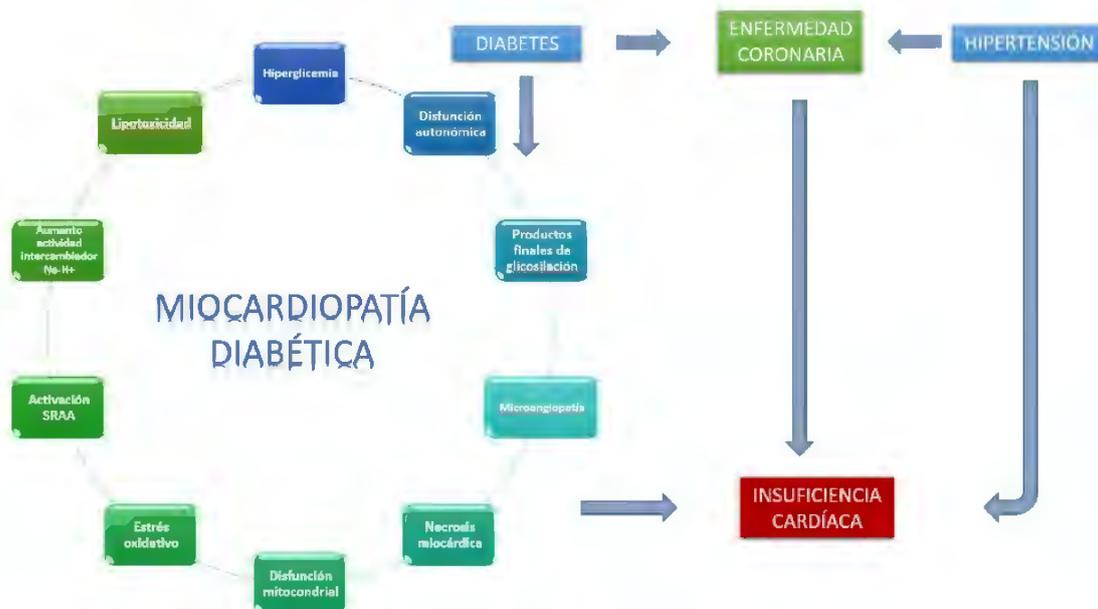


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos de miocardiopatía diabética



Se distinguen dos fenotipos: la cardiomiopatía dilatada y el fenotipo restrictivo, en el que predomina el remodelado concéntrico y la disfunción diastólica. En el caso de la cardiopatía dilatada, los pacientes evolucionan a IC con fracción de eyección reducida (ICFER) y en el caso de los pacientes con fenotipo restrictivo, la evolución es hacia IC con fracción de eyección preservada (ICFEp) ⁽⁵⁾.

Manejo y tratamiento de DM e IC y viceversa

Para el diagnóstico de IC en diabéticos se debe preguntar al paciente si tiene síntomas, así como estimar su tolerancia al ejercicio preguntando si puede subir un tramo de escaleras sin tener una disnea incómoda. Es posible que los signos de IC no aparezcan en pacientes que la padecen, por lo que es importante para el diagnóstico temprano de la misma, usar niveles plasmáticos de péptido natriurético cerebral o proBNP, debido a que la disfunción diastólica es un hallazgo frecuente en pacientes con DM, con una incidencia entre el 23 y 75%. Se ha demostrado que el BNP plasmático tiene una sensibilidad del 92% y una especificidad del 72%. Un cribado anormal de BNP o proBNP, debe llevar a solicitar un ecocardiograma Doppler no solo para el cálculo de la fracción de eyección, sino para visualizar también la contractilidad miocárdica, hipertrofia, cuantificación de la masa ventricular y función diastólica.

En cuanto al manejo de la ICFER en DM, las recomendaciones no son distintas a las de paciente no diabéticos. Se emplea inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonista del receptor de angiotensina (ARA II) si intolerancia, asociados a betabloqueantes (carvedilol, bisoprolol, metoprolol o nebivolol) a los que se puede sumar si persisten los síntomas, un antagonista del receptor mineralocorticoide y sacubitril/ valsartán en reemplazo del IECA/ARA II. Este último ha demostrado no solo reducir la mortalidad total, si no que reduce significativamente la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y reduce el inicio de la terapia con insulina ya que su mecanismo de acción reduce la resistencia a esta⁽⁶⁾.

En cambio, en pacientes con ICFeP con DM, las recomendaciones anteriores no han demostrado ser beneficiosas, salvo por el posible bloqueo del receptor de mineralocorticoides con espironolactona. Se recomienda el control de los factores contribuyentes (hipertensión, obesidad, fibrilación auricular, isquemia y apnea del sueño), diuréticos, como tratamiento sintomático, restricción de sal y ejercicio físico. Se cree que los inhibidores SGLT2 podrían ser útiles en esta población.

El manejo de la DM en la IC comienza con modificaciones en el estilo de vida, dieta saludable baja en calorías y ejercicio físico habitual en función de las capacidades de cada



paciente. Es recomendable una HbA1c entre 7 y 8% en pacientes con IC y DM. Los fármacos hipoglucemiantes que han demostrado ser beneficiosos para ello son⁽⁶⁾:

- Metformina: tratamiento de primera línea por su tolerabilidad, seguridad y reducción de la mortalidad.
- Sulfonilureas: mejoran el perfil glucémico por aumento de la liberación de insulina. No retienen sodio. El riesgo de hipoglucemia, aumento de peso y su incierta seguridad cardiovascular ha hecho que pierdan popularidad con respecto a otros antidiabéticos.
- Tiazolidinadionas: se asocian con retención de líquidos, edema periférico, aumento de peso y mayor riesgo de fracturas óseas. Incrementan el riesgo de hospitalización por IC y la mortalidad. No están recomendadas.
- Insulina: tiene efecto natriurético dependiente de la dosis. No está claro su impacto en la enfermedad cardiovascular.
- Inhibidores DPP4: Saxagliptina y alogliptina pueden aumentar el riesgo de IC.
- Agonistas GLP-1: no hay evidencia de disminución de la incidencia, hospitalización y mortalidad por IC.
- Inhibidores SGLT2: producen glucosuria y bloquean la reabsorción de sodio en el túbulo proximal renal. A continuación, profundizaremos más en esta clase de fármacos ya que parecen ser una terapia promisoriosa por disminuir las hospitalizaciones por IC ⁽⁷⁾.

¿Qué son y donde actúan los SGLT2?

Cada día, los glomérulos filtran una cantidad aproximada de 180 g de glucosa que es prácticamente reabsorbida por completo por el cotransportador de sodio-glucosa (SGLT). Dentro de esta familia, las dos isoformas principales son SGLT1 y SGLT2.

El SGLT2, tiene alta capacidad y baja afinidad y, se expresa en el túbulo proximal renal donde es responsable de la reabsorción de aproximadamente el 90% de la glucosa filtrada (véase *figura 2*). El resto, es reabsorbida por el SGLT1, situado en el extremo distal del túbulo contorneado proximal y en la mucosa del intestino delgado

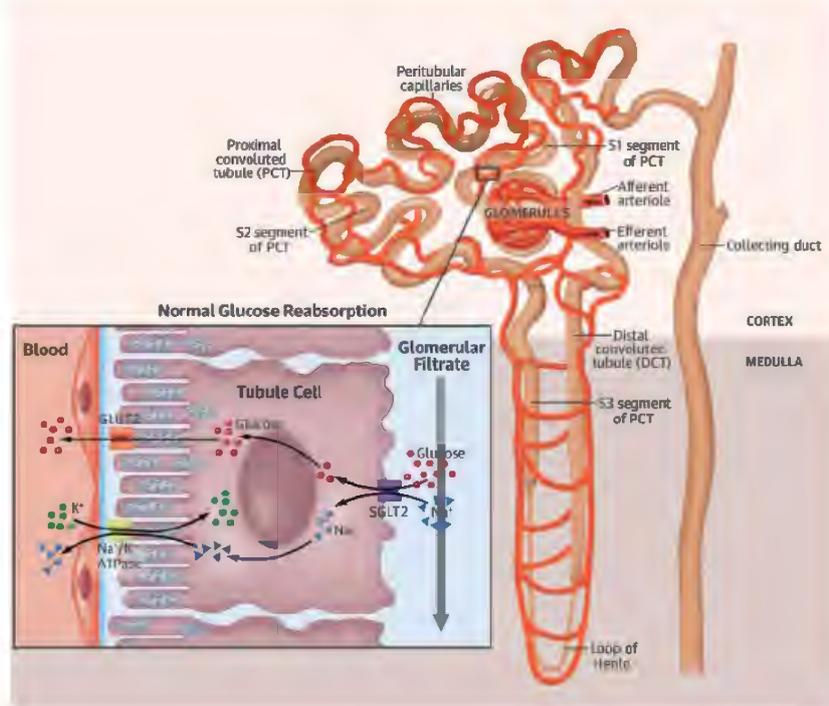


Figura 2. Cotransportador SGLT2 en el túbulo proximal renal (8)

Los pacientes con DM se encuentran en un estadio de hiperglucemia, y ven incrementada la reabsorción de glucosa renal debido a una sobreexpresión de SGLT2 en las células epiteliales del túbulo renal. Este hecho se considera un mecanismo de adaptación del cuerpo para evitar la pérdida de energía, no obstante, favorece la patogénesis del estado hiperglucémico en personas diabéticas.

El primer inhibidor SGLT1/2 no selectivo que se reseñó, fue la florizina, un producto derivado de la corteza de la raíz del manzano que se conocía desde 1835.

Los inhibidores de SGLT2 (iSGLT2) son fármacos que reducen la glucosa plasmática al inducir glucosuria. Este mecanismo de acción, además de reducir la glucemia en plasma, corrige una serie de problemas metabólicos y anomalías hemodinámicas que constituyen factores de riesgo de ECV. Este efecto hipoglucemiante es independiente de insulina, por lo que no causan hipoglucemia en ausencia de otras terapias que la provoquen por sí mismas debido a que la excreción de glucosa se atenúa cuando los niveles de esta son bajos en plasma⁽⁹⁾.



Objetivos

Los objetivos del presente estudio son los que se señalan a continuación:

- Identificar los mecanismos fisiopatológicos que relacionan la Diabetes Mellitus con la Insuficiencia cardíaca.
- Conocer el manejo de la Diabetes Mellitus en pacientes con Insuficiencia cardíaca concomitante.
- Valorar la repercusión de los inhibidores SGLT2 en los pacientes con Diabetes Mellitus e Insuficiencia cardíaca.

Material y método

Se ha realizado una revisión sistemática utilizando la base de datos científica Web of Science (WOS). Se escogieron como palabras clave “diabetes”, “heart failure”, “cardiovascular risk” y “SGLT2 inhibitors”.

Para acotar la búsqueda a información reciente y actualizada, se estableció un límite en la fecha de publicación de los estudios de los últimos cinco años (desde 2016 hasta 2020).

De esta forma, se obtuvieron un total de 483 resultados que se evaluaron de forma estandarizada.

Los criterios de inclusión de estudios para esta revisión fueron los siguientes: los artículos debían ser metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados o revisiones sistemáticas. Se escogieron estudios cuyo idioma de publicación fuera inglés o español.

Se desestimaron estudios publicados en revistas de bajo impacto, estudios que se desviaban de los objetivos principales, se centraban en otras patologías o que duplicaban información. Para ello se procedió a la lectura del título y del resumen de los diferentes estudios hasta seleccionar definitivamente el número de artículos presentes en la bibliografía.

Resultados y discusión

Principales estudios de seguridad CV de iSGLT2

A raíz de que surgiesen inquietudes sobre el antidiabético oral rosiglitazona (agonista PPAR-gamma) debido al incremento de riesgo de IM, se llevaron a cabo diversos ensayos de seguridad CV en los últimos años que han renovado totalmente el abordaje de la diabetes ⁽⁸⁾.



Empagliflozina

El ensayo EMPAREG – OUTCOME ⁽⁹⁾, publicado en 2015, fue el primer ensayo de seguridad CV con un antidiabético que demostró reducir eventos cardiovasculares. Se seleccionaron 7.020 pacientes con DM tipo 2 y ECV establecida que fueron asignados aleatoriamente a empagliflozina (10 o 25 mg) o placebo una vez al día. La mayoría de estos pacientes ya tomaban metformina, hipolipemiantes y antihipertensivos, para el control de la glucemia, dislipemia y presión arterial, respectivamente; y alrededor de un 48% estaba tratado con insulina.

Tras un seguimiento de tres años, el resultado primario (compuesto por muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio (IAM) no fatal o accidente cerebral vascular (ACV) no mortal, ocurrió en menos pacientes tratados con empagliflozina que los asignados al grupo placebo (10,5% frente al 12,1%, *hazard ratio (HR)* 0,86; IC del 95%: 0,74-0,99). Además, se observó una reducción significativa en el riesgo por causas cardiovasculares (3,7% en comparación al 5,9% con placebo; HR: 0,62; IC del 95%: 0,49-0,77). No se hallaron diferencias significativas en la aparición de los componentes individuales: IAM no fatal (HR 0,87; P= 0,22), o ACV no mortal (HR 1,24; P=0,22). La muerte por causas CV disminuyó significativamente en un 38% (HR 0,62; P=0,001). Los hallazgos fueron similares en los dos grupos de empagliflozina, independientemente de la dosis administrada.

Otro beneficio observado, fue la temprana separación de las curvas de empagliflozina y placebo en referencia a la reducción del riesgo CV, a diferencia de otras intervenciones que lo pueden reducir, como son la reducción del colesterol LDL o la presión arterial. La reducción del resultado primario se evidenció a los 3 meses de comenzar el tratamiento con empagliflozina.

La tasa de hospitalización por IC fue menor en el grupo de empagliflozina (2,7% frente al 4,1% en el grupo placebo), así como los niveles de HbA1c, que fueron más bajos en el grupo tratado con empagliflozina (7,8% de media), en comparación con placebo (8,2%), estos efectos beneficiosos se vieron ampliados progresivamente durante los 3,1 años de tratamiento ⁽¹⁰⁾.

Canagliflozina

En el año 2017, se publicó el ensayo de no inferioridad CANVAS ⁽¹¹⁾ que involucró a un total de 10.142 pacientes con DM tipo 2 y alto riesgo cardiovascular (un 65,6% de los participantes tenía antecedentes de ECV). Los integrantes del ensayo, fueron asignados aleatoriamente para ser tratados con canagliflozina (100 mg o 300 mg) o placebo, durante una media de 3,5 años de seguimiento. Se incluyeron pacientes con un filtrado glomerular (TFG) estimado superior a 30 ml/min/ 1,73 m².



La tasa del desenlace primario fue menor con canagliflozina que con placebo: ocurrió en el 26.9 % frente al 31.5% participantes por 1000 participantes año (hazard ratio, 0.86; 95% CI, 0.75 a 0.97; $P < 0.001$ para no-inferioridad; $P = 0.02$ para superioridad)⁽¹¹⁾.

En cuanto a los efectos a nivel renal, en el subestudio CANVAS-R se observó una disminución del desenlace primario (reducción de la TFG estimada superior al 40%, necesidad de terapia renal sustitutiva o muerte por causa renal) en el grupo que recibió canagliflozina respecto al grupo control (5.5 vs. 9.0 participantes con el desenlace por 1000 paciente-año, que corresponde a un hazard ratio de 0.60; 95% CI, 0.47 a 0.77)⁽¹²⁾.

Posteriormente, en 2019, el estudio CREDENCE (13) integró la investigación de la renoprotección con iSGLT2 en pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica (ERC). Tras seguir durante 2.62 años a 4401 pacientes aleatorizados, los pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica que recibieron canagliflozina, tuvieron menos riesgo de presentar el desenlace primario, compuesto por enfermedad renal terminal, duplicación de los niveles de creatinina sérica o muerte por causas renales o cardiovasculares, en comparación con el grupo que recibió placebo. (43,2 vs. 61,2 eventos por 1000 años-paciente, HR 0,70; IC 95%, 0,59-0,82). El efecto protector renal fue más destacado en aquellos con una TFG estimada entre 45 y 60 ml/min/1.73 m² al inicio del estudio, pero se observó así mismo como con una TFG estimada de 30 ml/min/1.73. También se vieron disminuidas las tasas de hospitalización por IC (31%) y muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, así como una reducción del 30% de progresión a enfermedad renal terminal⁽¹³⁾.

Dapagliflozina

El ensayo DECLARE – TIMI 58 (14) publicado en 2019, evaluó los efectos del iSGLT2 dapagliflozina, en los resultados cardiovasculares y renales en un abundante número de pacientes con DM2 y ECV ateroesclerótica establecida (40,6%) o múltiples factores de riesgo de ECV ateroesclerótica (59,4%)

Se incluyeron 17.160 pacientes, de los cuales el 10% tenía una IC de base, y un 45% tenían una TFG entre 60-90 ml/ min/ 1,73m a los que se les suministró 10 mg de dapagliflozina al día o un placebo equivalente. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 4,2 años.

En el grupo tratado con dapagliflozina se observaron efectos beneficiosos sobre el riesgo cardiovascular. Este grupo, tuvo niveles de Hb1Ac inferiores respecto al grupo placebo durante todo el ensayo (promedio de la diferencia absoluta media de mínimos cuadrados entre los grupos, 0,42%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,40 a 0,45).

La dapagliflozina tuvo menor tasa de muerte cardiovascular u hospitalización por IC que el placebo (4,9% frente a 5,8%; índice de riesgo 0,83; IC del 95%, 0,73 a 0,95; $P = 0,005$),



pero no existió diferencia entre ambos grupos en la tasa de muerte por causa CV (índice de riesgo 0,98; IC del 95%, de 0,61 a 0,88).

La tasa de muerte CV u hospitalización por IC fue semejante en el subgrupo con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (7,8% en el grupo de dapagliflozina y 9,3% en el grupo de placebo; índice de riesgo, 0,83; IC del 95%, 0,71 a 0,98) y en el subgrupo de pacientes con múltiples factores de riesgo (2,8% en el grupo de dapagliflozina y 3,4% en el grupo de placebo; cociente de riesgo, 0,84; IC del 95%, 0,67 a 1,04; P = 0,99).

Este ensayo, demostró que la dapagliflozina no fue inferior frente al placebo respecto al resultado primario de seguridad de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) tales como muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico; pero sí se observó una reducción significativa de la tasa de muerte CV u hospitalización debida a IC en comparación con placebo, así como una tasa más pequeña de eventos renales adversos (4,3% en el grupo de dapagliflozina y del 5,6% en el grupo de placebo (índice de riesgo, 0,76; IC del 95%, 0,67 a 0,87).

El hallazgo de que la dapagliflozina redujese significativamente la tasa de muerte cardiovascular u hospitalización por IC frente al placebo en varios subgrupos de pacientes, demuestra que la dapagliflozina fue capaz de prevenir eventos cardiovasculares, principalmente la hospitalización por IC al margen de tener una IC de base o antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

A pesar de que el ensayo DECLARE- TIMI 58 no especificaba la fracción de eyección de los pacientes con IC, los datos mostraron un mayor beneficio en población con ICFer. Este hallazgo quedaría ratificado por los resultados del estudio DAPA-HF.

El estudio DAPA-HF ⁽¹⁵⁾ reunió a 4.744 pacientes con IC grados II-IV de la NYHA y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40%. De forma aleatoria recibieron dapagliflozina 10 mg o placebo, agregados a la terapia farmacológica optimizada y a la terapia con dispositivos. El periodo de seguimiento fue de aproximadamente tres años. El objetivo primario fue una combinación de empeoramiento de la IC (hospitalización o visita urgente que resultó en terapia intravenosa para IC) o muerte cardiovascular.

El resultado primario ocurrió en el 16,3% en el grupo de dapagliflozina frente al 21,2% en el grupo placebo (índice de riesgo 0,74; IC del 95%: 0,65 a 0,85; P< 0,001) así como reducción individual de cada componente del objetivo primario. Se produjo una reducción del 17% en la mortalidad por cualquier causa y bajas tasas de suspensión del fármaco y efectos adversos.



Además, los efectos beneficiosos de la dapaglifozina sobre el objetivo primario fueron consistentes en varios subgrupos, incluso en pacientes sin diabetes, lo que avala la idea de que dicho tratamiento ejerce sus acciones beneficiosas con independencia de disminuir los niveles de glucosa y sugieren que la dapaglifozina pueda tener un papel interesante en el tratamiento de pacientes no diabéticos.

En el metaanálisis de Zelniker et al.⁽¹⁶⁾ de los tres principales ensayos de seguridad cardiovascular que incluyó a 34 322 pacientes (de estos, un 60,2% con enfermedad aterosclerótica establecida), los iSGLT2, frente al placebo, disminuyeron el riesgo de MACE (86,9 vs. 99,6 eventos por 1000 años-paciente, cociente de riesgos [HR] 0,89; IC 95%, 0,83-0,96) y un resultado compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por IC (48,2 vs. 65,6 eventos por 1000 pacientes-año, HR, 0,77; IC 95%, 0,71-0,84).

Según este metaanálisis ⁽¹⁶⁾, el beneficio clínico de los i SGLT2 para reducir el riesgo MACE, se acotó a los pacientes con ECV aterosclerótica establecida, sin observarse beneficio en aquellos que presentaban múltiples factores de riesgo de ECV. Sin embargo, los hallazgos del estudio mostraron una disminución de la hospitalización por IC con el uso de estos fármacos indistintamente de la presencia de ECV aterosclerótica o IC establecida al inicio del estudio.

La siguiente tabla resumen recoge los aspectos más destacables de los principales estudios de seguridad CV realizados con i SGLT2 ^(9,11,12,14,15):



Tabla 1. Aspectos más destacables de los principales estudios de seguridad cardiovascular realizados con iSGLT2

Estudio	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS CANVAS-R	DECLARE- TIMI 58	CREDESCENCE
Fármaco	Empagliflozina 10 o 25 mg	Canagliflozina 100 o 300 mg	Dapagliflozina 10 mg	Canagliflozina 100 mg
Año de publicación	2015	2017	2019	2019
Nº Pacientes	7020	10 142	17 160	4401
Criterios de inclusión	ECV establecida	ECV establecida o alto riesgo CV	ECV establecida o alto riesgo CV	ERC
Seguimiento	3,1 años	2,4 años	4,2 años	2,6 años
Edad media	63 años	63 años	64 años	63 años
Hb1Ac basal	8,1 %	8,2 %	8,3%	8,3%
Historia de IC	10%	14,4 %	10 %	14,8%
TFGe	74 mil/min/1,73 m ²	76,5 mil/min/1,73 m ²	86,1 mil/min/1,73 m ²	56,2 mil/min/1,73 m ²
Objetivo primario	3-p MACE	3-p MACE	3p MACE y muerte CV/ hospitalización IC	Compuesto renal
Resultados	HR 0.86 (0.74- 0.99) p= 0.04 superioridad	HR 0.86 (0,75- 0,97) p=0.02 superioridad	HR 0.93 (0.84- 1.03) / HR 0.83 (0.73-0.95)	HR 0,80 (0,67- 0,95)
Reducción hospitalización por IC	35 %	33%	27%	39%



Mecanismos que explican los efectos cardiovasculares de los i SGLT2

A pesar de que no hay una certeza absoluta en los mecanismos mediante los cuales los iSGLT2 producen un beneficio CV, disminuyendo la IC, se postulan diversas posibilidades como las descritas a continuación (véase *figura 3*):

Pérdida de peso

La pérdida de glucosa en orina da lugar a una reducción de la HbA1c de aproximadamente un 0,7% -1% en pacientes con DM2 y una pérdida de peso corporal de alrededor de 2-3 Kg debido al balance calórico negativo que producen. Aproximadamente dos tercios de estos serán grasa subcutánea y mesentérica.

Disminución de la presión arterial

La inhibición de SGLT2, disminuye la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y ejerce efectos diuréticos y natriuréticos. Provoca diuresis osmótica, con una modesta disminución del volumen extracelular (5-10%), reflejada en un aumento de aproximadamente un 4% del hematocrito (17), que, en combinación con la pérdida a largo plazo del peso corporal, contribuye a disminuir la presión arterial sistólica (4-5 mmHg) y diastólica (1-2 mmHg). La inhibición SGLT2 podría reducir el tono simpático o influir en otros factores hormonales, disminuyendo la presión arterial sin aumentar la frecuencia cardíaca.

Cambios en el perfil lipídico

Los inhibidores de SGLT2 producen cambios en el perfil lipídico, aumentando, por un lado, los niveles de colesterol LDL y HDL plasmático y, por otro, disminuyendo los niveles de triglicéridos. Los mecanismos por los cuales se producen estos cambios se desconocen y se necesitan más estudios, pero se cree que puede deberse a la pérdida de peso.(9)

Los pacientes con DM2, presentan una moderada – severa resistencia a la insulina, que por sí misma, contribuye al desarrollo de aterosclerosis, independientemente de otras alteraciones metabólicas como pueden ser la obesidad, la hipertensión o la dislipemia. Los inhibidores SGLT2 mejoran la resistencia a la insulina, dado que reducen la glucotoxicidad. Mejorar la sensibilidad a la insulina, supondrá anticiparse al riesgo y poder aminorarlo.

Renales

Al margen de los efectos sobre el control de la glucemia y la pérdida de peso, el cotransportador SGLT2 se encarga de la reabsorción de aproximadamente el 5% del sodio en el túbulo proximal en condiciones normales. La natriuresis mediada por la inhibición de SGLT2, aumenta la entrega de sodio a la mácula densa, lo que inhibirá la producción de renina por el aparato yuxtglomerular y desencadenará vasoconstricción aferente, disminuyendo la presión del glomérulo. De esta forma, la natriuresis y la contracción resultante del volumen plasmático,



supondrían una reducción de la precarga cardíaca. Estos efectos hemodinámicos intrarrenales serían también los responsables de explicar la reducción del 30-40% en la albuminuria, incluso en presencia de disfunción renal ⁽¹⁸⁾.

Pese a la importancia de mantener la homeostasis del agua y el sodio en pacientes con IC, medir los cambios en el sodio corporal total es muy complicado debido a que existen múltiples depósitos en todo el cuerpo. La acumulación de sodio se ha asociado a enfermedad CV, es más, la concentración de sodio medida con resonancia magnética de sodio (Na-MRI) se correlaciona fuertemente con la masa ventricular izquierda y la presión arterial en la enfermedad renal crónica. La inhibición de SGLT2, al disminuir tanto el volumen plasmático de sodio, como el sodio corporal total, protege contra la expansión de volumen y el riesgo de hospitalización por IC⁽¹⁹⁾.

En el túbulo proximal renal, coexiste con SGLT2, un intercambiador de sodio hidrógeno (NHE 3), principal implicado en la recaptación de sodio en el túbulo tras la filtración. En situación de IC, la actividad de NHE 3 se ve incrementada, y se piensa que es el principal responsable de la resistencia a los diuréticos y los péptidos natriuréticos endógenos ⁽²⁰⁾.

La inhibición de NHE 3 por acción de los i SGLT2, provoca aumento en la eliminación de bicarbonato y como consecuencia, mayor riesgo de acidosis ⁽²⁰⁾

Otros mecanismos que pueden influir en la disminución de la presión arterial en respuesta a la inhibición por SGLT2 son la disminución de la poscarga, por reducción de la rigidez arterial, y los efectos sobre la función endotelial o la arquitectura vascular.

Ácido úrico

Los i SGLT2 promueven la excreción y reducen la concentración plasmática de ácido úrico en 0,7% mg/ dl. Niveles elevados de ácido úrico pueden favorecer enfermedad cardiovascular debido a que pueden incrementar el daño vascular, hipertensión y deterioro a nivel renal, aunque se ve poco probable que sea la causa que explique la temprana reducción de la mortalidad CV de este tipo de fármacos ⁽⁹⁾.

Glucagón

Los cotransportadores SGLT2 se expresan también en las células α pancreáticas desempeñando un importante papel en la regulación y secreción de glucagón ⁽²¹⁾. Dapaglifozina y empaglifozina provocan un importante aumento del glucagón plasmático en pacientes con DM2 ⁽⁹⁾.

Cuerpos cetónicos

En condiciones normales, la mayor parte de la energía que obtiene el miocardio proviene del metabolismo oxidativo mitocondrial, cuyos sustratos son ácidos grasos libres,



glucosa, lactato, cuerpos cetónicos y aminoácidos. Siendo los dos primeros los más contribuyentes al proceso ⁽¹⁷⁾.

En presencia de diabetes, la resistencia a la insulina favorece un estado de hiperglucemia mantenido en el tiempo, lo que favorece la lipólisis y como consecuencia un incremento de los ácidos grasos libres en plasma que resultan tóxicos para el miocardio.

El aumento de ácidos grasos libres inhibe el proceso de oxidación de la glucosa, y aumenta el consumo de oxígeno en el miocardio, favoreciendo la patogenia de la miocardiopatía diabética y finalmente el estado de IC ⁽¹⁷⁾.

Los i SGLT2, al inducir glucosuria, favorecen la pérdida de calorías, a la que el organismo responde de forma similar al estado de ayuno, secretando glucagón, lo que promueve el cambio del metabolismo de glucosa a oxidación de grasas. De esta forma, se pone en marcha la gluconeogénesis hepática, desviando el acetil-coA del ciclo de los ácidos tricarbóxicos, a la producción de cetonas como el B-hidroxibutarato ⁽¹⁰⁾.

En condiciones de hipercetonemia leve y persistente (0,3-0,6 meq/ L), el corazón absorbe libremente el b-hidroxibutarato con gran avidez, respecto al piruvato, la glucosa o los ácidos grasos libres; oxidándolo con preferencia a estos anteriores.

El empleo del b-hidroxibutarato como sustrato resulta beneficioso para el miocardio enfermo del paciente diabético, debido a que mejora potencialmente la eficiencia energética y supone un menor consumo de oxígeno, disminuyendo el esfuerzo a realizar por el corazón.

Además, se ha demostrado que el b-hidroxibutarato, a diferencia de los ácidos grasos libres, genera menor cantidad de especies reactivas de oxígeno (ROS) y posee características antioxidantes, favorece la génesis de nuevas mitocondrias y estabiliza el potencial de membrana ejerciendo efectos antiarrítmicos ⁽¹⁰⁾.

Inflamación y fibrosis

Se ha observado también que los i SGLT2 reducen el tejido adiposo del epicardio, un tejido con actividad biológica, que se sitúa entre el músculo cardíaco y el pericardio visceral. Actualmente se piensa que la reducción de esta grasa epicárdica, podría producir una disminución de estímulos nocivos implicados en la inflamación y fibrosis cardíaca y a nivel de los vasos sanguíneos, como podrían ser la leptina y los integrantes del SRAA ⁽⁸⁾.

La hiperglucemia y, por ende, la diabetes, contribuyen al aumento de las concentraciones de Na y Ca intracelulares, favoreciendo la propensión a arritmias, estrés oxidativo e IC. No hay certeza de que los i SGLT2 ejerzan una acción directa sobre los cardiomiocitos debido a que SGLT2 no se expresa en el miocardio humano, no obstante, estudios clínicos ⁽²²⁾, han demostrado en modelos animales, que la empaglifozina disminuye las



concentraciones cardíacas de Na y Ca citoplasmáticos y aumenta las concentraciones de Ca mitocondrial. Este efecto beneficioso cardíaco, se produce gracias a la inhibición del intercambiador Na⁺/ H⁺ (NHE). Como consecuencia, el calcio mitocondrial aumenta la producción de ATP, el consumo de oxígeno y la capacidad antioxidante. Además, se ha comprobado que el aumento de las concentraciones de calcio mitocondrial previene la muerte y ralentizando el desarrollo y la progresión de la hipertrofia cardíaca y la miocardiopatía en cerdos ⁽¹⁰⁾.

Lahnwong et al. ⁽²³⁾ demostró en modelos animales con miocardiopatía diabética, IC e isquemia tratados con i SGLT2, una mejora de los cambios en la morfología cardíaca tales como la hipertrofia ventricular, fibrosis intersticial, fallo cardíaco o la extensión del infarto de miocardio.

Otros hallazgos relacionados con los efectos cardioprotectores de los i SGLT2 tienen que ver con la mitigación del medio protrombótico derivado del estado de hiperglucemia en la diabetes. Se ha observado que por acción de dapaglifozina, diversas proteínas de unión S100 derivadas de neutrófilos, interactúan con el receptor de productos finales de glicación avanzada ⁽¹⁹⁾.

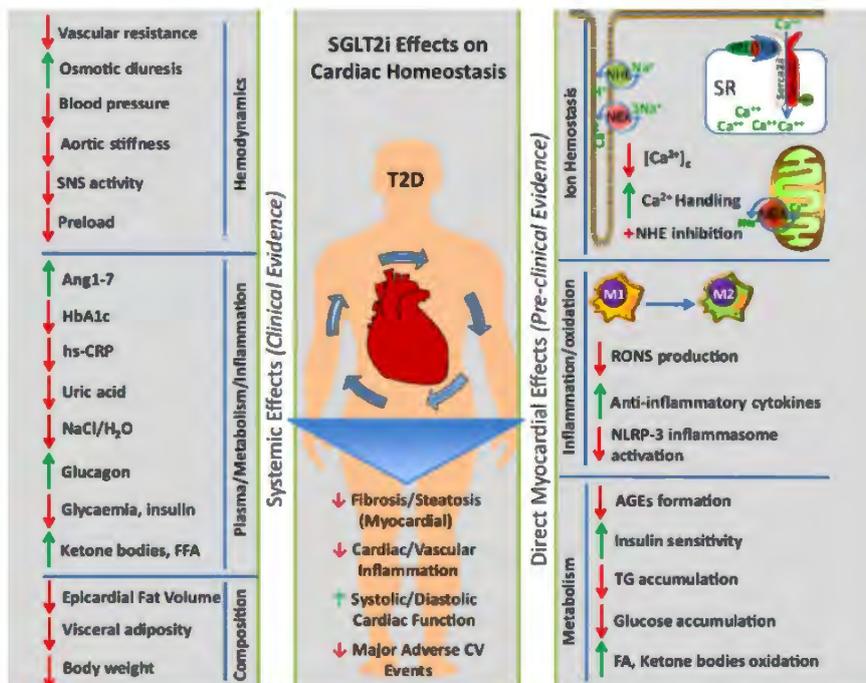


Figura 3. Efectos de los iSGLT2 en la homeostasis corporal⁽²⁰⁾



Posibles efectos adversos

Los i SGLT2 constituyen una terapia promisoriosa para la protección cardio-renal del paciente con diabetes, no obstante, es de vital importancia identificar los posibles efectos adversos relacionados con el empleo de estos medicamentos.

Infecciones genitourinarias: es el efecto secundario más habitual debido a la alta concentración de glucosa en orina, que induce el entorno óptimo para la aparición de bacterias y hongos, principalmente *Candida albicans*.^(19,24)

Hipovolemia: menos frecuente que el anterior, pero de mayor importancia, sobretodo en ancianos, ya que precisan mayores dosis de i SGLT2 y que reciben diuréticos como tratamiento concomitante por IC. Sin embargo, no se observó un gran aumento de casos de este tipo en el en ensayo EMPAREG-OUTCOME^(9,19,21).

Hipoglucemia: el riesgo es bajo, dado que los i SGLT2 no ejercen su acción directamente sobre las células beta del páncreas, y la glucosuria depende de la carga de orina filtrada. A no ser que se administren junto a otros fármacos con efecto hipoglucemiante, es raro que ocurra⁽⁸⁾.

Cáncer de vejiga: la evidencia actual no sugiere una relación causal clara. La detección de varios casos de cáncer de vejiga durante los ensayos realizados con dapagliflozina pueden deberse a un sesgo de vigilancia, ya que aquellos pacientes que presenten pérdida de peso o infecciones genitourinarias, serán estudiados más específicamente, siendo más probable identificar cáncer u otro tipo de lesiones⁽²¹⁾.

Cetoacidosis diabética: problema de seguridad poco frecuente pero grave. Se cree que puede darse en DM tipo 1, erróneamente diagnosticados como DM 2. Tanto la FDA (Administración de alimentos y medicamentos de Estados Unidos) como la EMA (Agencia Europea de Medicamentos), notificaron advertencias sobre el riesgo potencial de estos fármacos. Las causas pueden ser la pérdida de calorías por la orina, el cambio del metabolismo de carbohidratos a metabolismo de lípidos, favoreciendo la hipersecreción de glucagón, fundamental para el incremento en la producción de cetonas, así como la disminución de la frecuencia en la dosificación de la insulina. Es importante una monitorización y educación adecuada del paciente para prevenirla, ya que puede producirse en estado de normoglucemia^(8,19,21).

Fracturas óseas: se ha observado que las fracturas óseas aparecen con más frecuencia en pacientes tratadas con canagliflozina⁽¹¹⁾, no obstante, no se ha considerado un incremento significativo (riesgo relativo 1,08 al 95% IC 0,89–1,30; p = 0,43)⁽²⁴⁾. ni un hallazgo generalizado al conjunto de i SGLT2. Una teoría podría consistir en que una resorción exagerada del fosfato



debida a la excreción de sodio podría desencadenar un aumento de la hormona paratiroidea y como consecuencia, afectar al recambio óseo, la densidad ósea y el riesgo de fracturas, sin embargo, no se han considerado hallazgos consistentes ⁽²¹⁾. La principal hipótesis es la depleción de volumen que provocan los i SGLT2, aumentando el riesgo de caídas por hipotensión ortostática, principalmente en ancianos frágiles ⁽¹⁹⁾.

Amputaciones: según el estudio CANVAS ⁽¹¹⁾, la canaglifozina se asociaba a un riesgo considerado de sufrir amputaciones en miembros inferiores (HR: 1,97; IC del 95%: 1,41 a 2,75), principalmente a nivel distal de los dedos y metatarsianos. Se postula la teoría de que el incremento de la diuresis tenga como consecuencia un aumento de hematocrito ⁽¹⁸⁾ y hemoconcentración que podría aumentar la viscosidad de la sangre y originar isquemia periférica ⁽¹⁹⁾. Ensayos de otros fármacos de esta clase, no han informado casos de amputaciones. La FDA advirtió y no se recomienda su prescripción en pacientes con riesgo de amputación, neuropatía o antecedentes de úlceras en los pies. Se recomienda seguimiento para detectar signos y síntomas de ulceración en pacientes que tomen canaglifozina ⁽⁸⁾.

Lesión renal: debe valorarse y monitorizar la función renal durante el tratamiento con i SGLT2. Especialmente en pacientes con un FG de 45-60 ml/min/1.73m². Se deben emplear con precaución en aquellos pacientes con predisposición a lesión renal aguda (por IC, hipovolemia) y especial atención si el paciente toma a la vez fármacos como AINES, IECAS, diuréticos etc. ^(8,19).

¿Podemos hablar de efecto de clase?

La FDA entiende que todos los productos de la misma clase están íntimamente relacionados en estructura química, farmacología, acción terapéutica y reacciones adversas. Tomando esto como referencia, podemos considerar que hay evidencia suficiente de efecto de clase, debido a que los i SGLT2 estudiados (empaglifozina, canaglifozina y dapaglifozina) poseen una estructura molecular análoga, tienen mecanismos de acción similares, basados en los efectos glucosúricos, natriuréticos, de disminución de peso y de la presión arterial comentados anteriormente. De los cuatro ensayos de seguridad CV, podemos observar que CREDENCE tuvo la mayor tasa de eventos CV, a diferencia de DECLARE-TIMI 58 que tuvo la menor. Estas diferencias podrían deberse a variaciones en los criterios de inclusión de los pacientes del ensayo, ya que los pacientes de DECLARE-TIMI 58 tenían una TFG mejor que los pacientes incluidos en el estudio CREDENCE. Los ensayos son consistentes, tanto a nivel interno, sin observarse subgrupos que se beneficien unos sobre otros; como externamente, mostrando beneficio cardiorrenal así como efectos adversos comparables. Todo esto sugiere



que los distintos resultados de los ensayos podrían atribuirse en parte a la no estandarización de los criterios de inclusión más que a diferencias inherentes entre los fármacos⁽²⁵⁾.

Aplicaciones en DM e IC

En los últimos años se ha objetivado un cambio de paradigma en el manejo de la DM, pasando de una visión centrada en los niveles de glucosa, a otro enfoque que tiene en consideración los efectos secundarios de los fármacos como la hipoglucemia, el aumento de peso y lo principal, sus efectos cardiovasculares. De esta forma han surgido grupos nuevos de fármacos como los iDPP-4 y análogos del receptor de GLP-1.

Sinha et al. ⁽²⁶⁾ en su metaanálisis, evalúan los efectos de los antidiabéticos iDPP4, iSGLT2 y GLP1-RA. El análisis de iDPP4 resultó en un efecto neutral sobre el IM, ACV y la combinación de IM, ACV, muerte CV y hospitalizaciones por IC. Dentro de este grupo de fármacos, Saxagliptina y Alogliptina mostraron un aumento de riesgo de hospitalización por IC.

Por otra parte, el análisis de los ensayos de GLP1-RA, mostró un efecto neutro sobre el IM y una disminución significativa del 12% en la muerte CV, una reducción del 13% del ACV (P= 0,02) y una reducción del 11% (P=0,001) de la combinación de IM y ACV, pero tampoco fueron capaces de reducir el porcentaje de hospitalizaciones por IC a diferencia de los iSGLT2.

Los iSGLT2 también podrían resultar beneficiosos como terapia complementaria a la insulina en DM tipo 2. Debido a su mecanismo de acción independiente a la acción de esta, permite disminuir la HbA1c de forma segura, sin inducir hipoglucemias y contrarrestando la ganancia de peso que desencadena el aumento progresivo de la dosis de insulina en este tipo de pacientes cuya resistencia a la insulina es considerable ⁽²⁷⁾.

En pacientes con DM tipo 1 se asoció sotagliflozina, un iSGLT tanto 1 como 2, a insulina para optimizar el control de la glucemia. Se observó que el número de pacientes que alcanzaron una HbA1c inferior al 7% fue mayor en el grupo de la sotagliflozina respecto al placebo. No obstante, la tasa de cetoacidosis diabética e hipoglucemia fue mayor en el grupo tratado con i SGLT. Por lo tanto, la decisión de utilizar terapia adyuvante a la insulina, en DM1 debe basarse en evaluar las necesidades metabólicas en los pacientes en los que se considere que el tratamiento exclusivamente con insulina es insuficiente, monitorizando debidamente la cetosis ⁽²⁸⁾.

Por todo ello, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) en su algoritmo de manejo de la DM ⁽⁷⁾ recomiendan el empleo de los iSGLT2 en los siguientes casos (véase *figura 4*) :



- Pacientes con o sin enfermedad CV aterosclerótica, pero con ICFeR (FEVI <45%) o ERC (FG entre 30-60 ml/min/1,73 m² o un cociente albúmina-creatinina en orina > 30 mg/g).
- Pacientes con DM tipo 2 e IC, sobretodo ICFeR, para reducir la hospitalización, MACE y la muerte CV.

Como prevención para la progresión de la ERC, hospitalización por IC, MACE y muerte CV en pacientes con DM tipo 2 con ERC

Conclusiones



Figura 4. algoritmo tratamiento DM y comorbilidades



1. La DM es una enfermedad de creciente prevalencia e incidencia, asociada muy frecuentemente a IC.

2. Diversos estudios de seguridad CV han demostrado que los iSGLT2 constituyen la mejor opción terapéutica en aquellos pacientes con DM tipo 2 que hayan sufrido o no eventos ateroscleróticos, ERC e IC. Esto se debe a que son los únicos fármacos que han conseguido reducir la muerte por causa CV (38%) y el número de hospitalizaciones por IC (35%) por su mecanismo de acción glucosúrico, los iSGLT2 son capaces de disminuir la presión arterial y la pérdida de peso sin provocar hipoglucemias habitualmente. Asimismo, estos beneficios han sido demostrados en pacientes con IC independientemente de la presencia de DM.

3. Deben asociarse a medidas higiénico-dietéticas y metformina cuando fracasen como terapia inicial. También pueden asociarse a insulina si el tratamiento con ésta es insuficiente.

4. Es importante valorar la función renal previa al inicio del tratamiento con iSGLT2 y durante el mismo de forma periódica, así como los posibles efectos adversos como las infecciones genitourinarias y ulceraciones del pie.

5. Por todo ello, podemos concluir que estos fármacos auguran un futuro muy prometedor basándonos en la evidencia obtenida hasta la fecha.

Referencias

1. Formiga F, Camafort M, Carrasco Sánchez FJ. Heart failure and diabetes: The confrontation of two major epidemics of the 21st century. *Rev Clínica Esp Engl Ed.* marzo de 2020;220(2):135-8.
2. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* mayo de 2018;20(5):853-72.
3. Saldarriaga-Giraldo C, Navas V, Morales C. De la diabetes a la insuficiencia cardiaca ¿Existe la miocardiopatía diabética? *Rev Colomb Cardiol.* marzo de 2020;27:12-6.
4. Bell DSH, Goncalves E. Heart failure in the patient with diabetes: Epidemiology, aetiology, prognosis, therapy and the effect of glucose-lowering medications. *Diabetes Obes Metab.* junio de 2019;21(6):1277-90.
5. Alarco W. Diabetes e Insuficiencia Cardíaca. *Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc.* 3 de mayo de 2020;1(1):6-14.



6. Fitchett DH, Udell JA, Inzucchi SE. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail.* enero de 2017;19(1):43-53.
7. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* febrero de 2020;43(2):487-93.
8. Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 9 de octubre de 2018;72(15):1845-55.
9. Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, DeFronzo RA. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lessons Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study. *Diabetes Care.* mayo de 2016;39(5):717-25.
10. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis. *Diabetes Care.* julio de 2016;39(7):1108-14.
11. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 17 de agosto de 2017;377(7):644-57.
12. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* marzo de 2017;19(3):387-93.
13. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 13 de junio de 2019;380(24):2295-306.
14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 24 de enero de 2019;380(4):347-57.
15. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 5 de marzo de 2020;382(10):972-3.
16. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet.* enero de 2019;393(10166):31-9.



17. Kaplan A, Abidi E, El-Yazbi A, Eid A, Booz GW, Zouein FA. Direct cardiovascular impact of SGLT2 inhibitors: mechanisms and effects. *Heart Fail Rev.* mayo de 2018;23(3):419-37.
18. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, Preiss D, McMurray JJ. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia.* julio de 2016;59(7):1333-9.
19. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation.* 24 de octubre de 2017;136(17):1643-58.
20. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardiol.* 1 de septiembre de 2017;2(9):1025.
21. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation.* 6 de septiembre de 2016;134(10):752-72.
22. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RCI, Fiolet JWT, Stienen GJM, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia.* marzo de 2017;60(3):568-73.
23. Lahnwong S. Potential mechanisms responsible for cardioprotective effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. 2018;17.
24. Wu JHY, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* mayo de 2016;4(5):411-9.
25. Kluger AY, Tecson KM, Lee AY, Lerma EV, Rangaswami J, Lepor NE, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovasc Diabetol.* diciembre de 2019;18(1):99.
26. Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, GLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract.* abril de 2019;150:8-16.
27. Yang Y, Chen S, Pan H, Zou Y, Wang B, Wang G, et al. Safety and efficiency of SGLT2 inhibitor combining with insulin in subjects with diabetes. 2017;9.



-
28. Garg SK, Henry RR, Banks P, Buse JB, Davies MJ, Fulcher GR, et al. Effects of Sotagliflozin Added to Insulin in Patients with Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 14 de diciembre de 2017;377(24):2337-48.



REVISIÓN

Prevención de amputaciones relacionadas con el pie diabético

Prevention of diabetic foot amputations

Emma Talaya Navarro, Loreto Tarraga Marcos, Fatima Madrona Marcos, JM Romero de Avila, Pedro Juan Tárraga López

Departamento Ciencias medicas (Atención Primaria). Universidad de Castilla la Mancha. España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ptarraga@sescam.jccm.es (Pedro J. Tárraga López).

Recibido el 29 de julio de 2021; aceptado el 18 de enero de 2022.

Cómo citar este artículo:

Talaya Navarro E, Tarraga Marcos L, Madrona Marcos F, Romero de Avila JM, Tárraga López PJ. Prevención de amputaciones relacionadas con el pie diabético. JONNPR. 2022;7(2):235-65. DOI: 10.19230/jonnpr.4350

How to cite this paper:

Talaya Navarro E, Tarraga Marcos L, Madrona Marcos F, Romero de Avila JM, Tárraga López PJ. Prevention of diabetic foot amputations. JONNPR. 2022;7(2):235-65. DOI: 10.19230/jonnpr.4350



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

La enfermedad del pie diabético es una complicación de la diabetes mellitus que está aumentando drásticamente debido al creciente número de personas con diabetes en el mundo occidental y al incremento de la esperanza de vida de estas personas. Esta afección conlleva principalmente la aparición de úlceras en el pie, que, si no se tratan de manera adecuada y precoz, pueden llegar a producir en última instancia la amputación de la extremidad inferior. Por lo tanto, se trata de una complicación grave, que ocasiona discapacidad, una gran afectación a la calidad de vida del paciente y considerables costes económicos para el sistema sanitario. En consecuencia, resulta de vital interés reunir estrategias preventivas acordes con la evidencia para atenuar las consecuencias de esta grave complicación, centrándonos no solo en el tratamiento adecuado de la úlcera, sino, sobre todo en tratar las causas de esta, para de esta forma, prevenir úlceras recurrentes y la aparición de nuevas úlceras en pacientes de riesgo.



Palabras clave

Diabetic foot; Mellitus diabetes; Ulcers; Prevention

Abstract

Diabetic foot disease is a complication of diabetes mellitus that is increasing drastically due to the increasing number of people with diabetes in the western world and the increased life expectancy of these people. This condition mainly involves appearance of foot ulcers, which, if not treated properly and early, can lead to ultimately lead to amputation of the lower extremity. Therefore, it is a serious complication, which causes disability, a great affectation to the quality of life of the patient and considerable economic costs for the health system. Consequently, it is of vital interest gather evidence-based preventive strategies to mitigate the consequences of this serious complication, focusing not only on the proper treatment of the ulcer, but, above all, on treating the causes of this, in order to prevent recurrent ulcers and the appearance of new ulcers in patients at risk.

Keywords

Pie diabético; Diabetes Mellitus; Ulceras; Prevención

“La función de proteger y desarrollar la salud debe ser incluso superior a la de restaurarla cuando está deteriorada”.
HIPÓCRATES.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad muy prevalente en nuestro medio que asocia numerosas complicaciones, siendo una de las más graves la enfermedad del pie diabético. La Organización Mundial de la Salud (OMS) afirma que las úlceras del pie diabético (UPD) están asociadas con la discapacidad, la muerte entre los pacientes con diabetes y costos sustanciales, si no se previenen o controlan efectivamente.⁽¹⁾ Las personas con DM tienen una probabilidad del 15-25% de desarrollar una úlcera del pie diabético (UPD) durante su vida, y una tasa de recurrencia del 50 al 70% durante los siguientes 5 años.⁽²⁾ La prevalencia de complicaciones de la DM que afectan a extremidades inferiores está en aumento debido al drástico incremento del número de personas con DM y a que las modalidades de tratamiento modernas han aumentado la esperanza de vida de estas personas con DM.⁽³⁾



Como consecuencia de estas complicaciones, se ha estimado que los pacientes diabéticos con úlceras del pie recurrentes requieren amputación en un 71%-85% de los casos⁽¹⁾, teniendo las personas con diabetes al menos 10 veces más probabilidades de someterse a una amputación de extremidad inferior que las que no tienen diabetes.⁽⁴⁾ La tasa actual de amputaciones relacionadas con la diabetes es significativa: la OMS estima que, cada 30 segundos, se pierde una pierna en algún lugar del mundo a causa de la diabetes⁽³⁾, con más de 2500 miembros perdidos al día⁽⁵⁾, constituyendo la diabetes la causa principal de amputaciones no traumáticas en miembros inferiores (más del 60% de las amputaciones no traumáticas de miembros inferiores ocurren en personas con diabetes).⁽⁶⁾ La mayoría de las amputaciones de miembros inferiores ocurren en pacientes con diabetes tipo 2 que generalmente son mayores⁽⁴⁾, ya que el aumento de la duración de la diabetes es un factor de riesgo importante para las amputaciones de extremidades inferiores. Aunque debatido, la tasa de amputaciones de las extremidades inferiores se ha considerado un indicador de la calidad de la atención del pie diabético.⁽⁷⁾

La amputación significa una reducción de la calidad de vida y cambios importantes en la vida social y laboral. Muchos de los pacientes sometidos a la amputación necesitan trasladarse a una residencia, o incluso ser hospitalizados debido a enfermedades causadas por la inmovilidad.⁽⁸⁾ Además, después de una primera amputación, el riesgo de amputación de la extremidad contralateral varía entre el 9-17% en el primer año, aumentando del 25 al 68% en 3 a 5 años.⁽²⁾ Asimismo, existe una alta tasa de mortalidad después de una amputación por UPD⁽⁸⁾, siendo del 50% en los 5 años posteriores a la amputación inicial⁽⁹⁾, y del 61% a los 7 años.⁽⁸⁾ También se ha reportado un 50% más de riesgo de mortalidad para pacientes con DM con antecedentes de UPD en comparación con una población diabética sin UPD.⁽²⁾

La amputación de extremidades inferiores relacionada con la diabetes también constituye un problema social y una gran preocupación sanitaria en los países occidentales, ya que representa un coste económico importante de atención sanitaria.⁽¹⁰⁾ En 1989, la Declaración de San Vicente estableció el objetivo de que la tasa de amputación de pacientes con diabetes debería disminuir en un 50% en 5 años, objetivo que nunca se logró.⁽⁹⁾

Un hallazgo en común de los diferentes estudios es que los pacientes amputados son predominantemente hombres. Además, los pacientes varones sufrieron más amputaciones dobles y reales. Esto podría estar relacionado con un mayor hábito de



tabaquismo y un mayor estrés físico en los pies causado por el aumento de la altura y el peso corporal, además de una mayor adherencia al tratamiento por parte de las mujeres.⁽⁷⁾

El 80% de todas las complicaciones del pie diabético podrían prevenirse con el control y la atención básicos de la diabetes,⁽⁶⁾ incluyendo detección temprana⁽²⁾, educación del paciente y del personal sanitario, tratamiento multidisciplinario y un seguimiento estrecho.⁽¹¹⁾ Se ha observado una optimización de los resultados clínicos y una reducción del 50% en las tasas de amputaciones en pacientes con UPD atendidos de manera temprana por un equipo multidisciplinar especializado en el cuidado del pie diabético, compuesto con frecuencia, pero no invariablemente, por un diabetólogo, un cirujano vascular, un especialista en enfermedades infecciosas o un microbiólogo, un podólogo y un cirujano ortopédico^(7,12). En el estudio de Margolis et al., 2014 se observó la importancia de la educación del paciente, ya que las áreas donde los participantes recibieron educación sobre la diabetes también informaron de tasas más bajas de amputaciones de extremidad inferior.⁽⁴⁾

Existe una creciente evidencia que promueve el uso de los servicios de podología dentro del equipo multidisciplinar para el cuidado del pie diabético, con demostración tanto en la reducción de los ingresos hospitalarios relacionados con las UPD como en el número de amputaciones prevenibles⁽¹²⁾, ya que las manifestaciones sistémicas de la diabetes a menudo se presentan primero en el pie, viendo casos en los que el paciente se presenta en la consulta del podólogo con molestias en los pies sin un diagnóstico de diabetes.⁽⁸⁾

El control y la atención básica de la diabetes no deriva únicamente del equipo multidisciplinar de atención especializada, sino que también es importante la labor del equipo de atención primaria, trabajando en la identificación de los problemas de salud del pie⁽⁶⁾ y en el tratamiento de la hiperglucemia, la hipertensión y la hiperlipidemia, el control de la función renal basal y el abandono del hábito tabáquico.^(7,12)

Las UPD con frecuencia son el resultado de una persona con diabetes que tiene simultáneamente dos o más factores de riesgo, siendo los principales la neuropatía periférica y la enfermedad arterial periférica (EAP).⁽¹¹⁾ Otros factores contribuyentes son la deformidad y la amputación previa.⁽²⁾ Los factores contribuyentes a la amputación de extremidad inferior son las infecciones de las UPD y la presencia de trastornos renales.⁽⁷⁾

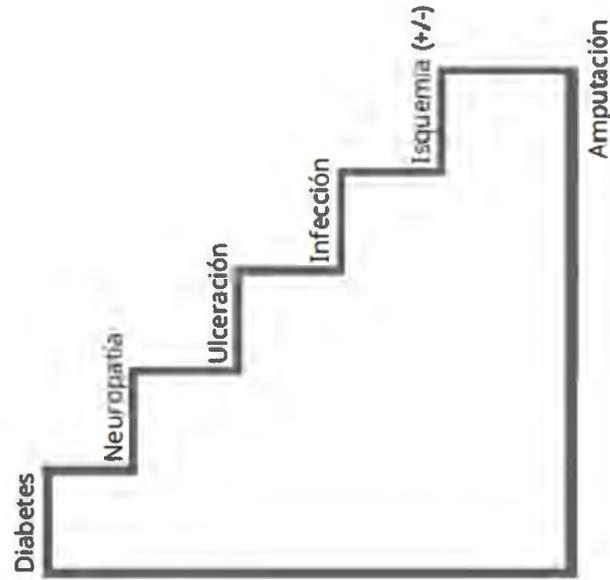


Figura 1. Escalera de la amputación.⁽¹³⁾



Tabla 1. Estratificación de riesgo para la evaluación del riesgo de desarrollar problemas del pie diabético o riesgo de amputación futura.⁽¹²⁾

Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
No hay factores de riesgo presentes.	Deformidad	Ulceración previa
Formación de callos por sí sola.	Neuropatía	Amputación previa
	Isquemia de extremidades no crítica	Terapia de reemplazo renal
		Neuropatía e isquemia no crítica de miembros
		Neuropatía con callo y/o deformidad
		Isquemia no crítica de la extremidad con callo y/o deformidad

La neuropatía periférica causa la pérdida de la sensación protectora y deformidades en el pie, junto con una movilidad articular limitada, lo que conlleva a una presión anormal del pie con la consiguiente formación de callos sobre los puntos de presión debido al aumento del estrés mecánico en estas zonas.



Figura 2. Deformidad por neuropatía.



Figura 3. Prominencias con callos correspondientes

El callo, a su vez, conduce a un aumento adicional de la carga del pie, y cuando se combina con traumatismos menores, que el paciente no es capaz de detectar debido a la pérdida de sensibilidad protectora, se puede precipitar la formación de una lesión local, inflamación, hemorragia subcutánea y finalmente ulceración. La enfermedad arterial periférica (EAP) generalmente causada por aterosclerosis, está presente en hasta el 50% de los pacientes con úlcera de pie diabético. Además, la enfermedad vascular en personas con DM puede afectar la cicatrización de las úlceras y es de vital importancia, ya que ha informado que la isquemia es un factor contribuyente en el 90% de los pacientes diabéticos que se someten a una amputación mayor. Un pequeño porcentaje de úlceras del pie en



pacientes con EAP grave son puramente isquémicas; estas suelen ser dolorosas y pueden seguir a un traumatismo menor. Sin embargo, la mayoría de las úlceras del pie son puramente neuropáticas o neuroisquémicas, es decir, causadas por una combinación de neuropatía e isquemia. En pacientes con úlceras neuroisquémicas, los síntomas pueden estar ausentes debido a la neuropatía, a pesar de la isquemia del pie grave. Las úlceras neuropáticas se desarrollan con mayor frecuencia en la superficie plantar del pie o en áreas que recubren una deformidad ósea. Las úlceras isquémicas y neuroisquémicas se desarrollan con mayor frecuencia en las puntas de los dedos o en los bordes laterales del pie. Cualquiera que sea la causa principal de ulceración, seguir caminando con el pie insensible dificulta la cicatrización de la úlcera.^(2,11)



Figura 4. Úlceras neuropáticas del pie.⁽²⁾



Tabla 2. Sistema de clasificación de úlceras de Wagner.⁽¹²⁾

Grado 1	Úlcera diabética superficial
Grado 2	Extensión de la úlcera que involucra ligamento, tendón, cápsula articular o fascia sin absceso ni osteomielitis
Grado 3	Úlcera profunda con absceso u osteomielitis
Grado 4	Gangrena extensa del pie

La neuropatía diabética tiene tres componentes: neuropatía sensorial, autónoma (que causa sequedad de la piel) y motora. La polineuropatía sensitivomotora diabética se desarrolla dentro de los 10 años posteriores al inicio de la diabetes mellitus en el 40-50% de los pacientes.⁽²⁾

La neuropatía motora provoca pérdida de reflejos, atrofia muscular y un tirón desigual de los músculos proximales en la superficie dorsal del pie. Esta diferencia de presión da como resultado un dedo del pie “levantado”, pero la presión desigual puede causar deformidades adicionales, como **dedos en garra** (dorsiflexión de la falange proximal en la articulación metatarsofalángica menor, combinada con flexión de las articulaciones interfalángicas proximal y distal). El dedo en garra puede afectar el segundo, tercer, cuarto o quinto dedo del pie.

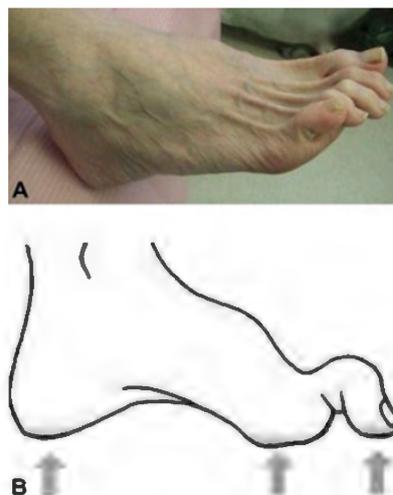


Figura 5. Dedos en garra.⁽²⁾



También pueden aparecer **dedos en martillo**, que tienen una deformidad de la articulación metacarpofalángica proximal y de la articulación interfalángica del dedo. La deformidad da como resultado cabezas metatarsianas prominentes de la superficie plantar, favoreciendo la formación local de callos, y aumentando, por tanto, el riesgo de ulceración

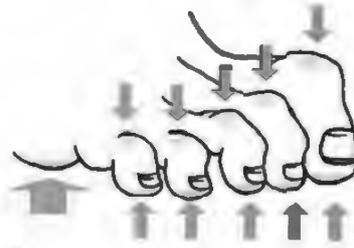


Figura 6. Dedos en martillo.⁽²⁾

Otra deformidad importante son los juanetes causados por **hallux valgus**, que se asocian con un antepié ancho y un sitio de riesgo adicional a los lados del pie para la formación de úlceras. La glicosilación del colágeno por hiperglucemia conduce a la rigidez de los tejidos conectivos. Esto perjudica la función articular y da como resultado un rango de movimiento restringido. Un ejemplo es la **deformidad en equino**, con restricción de la dorsiflexión de la articulación del tobillo a menudo asociada con dedos fijos, lo que lleva a una presión plantar crítica en la zona del antepié y del dedo del pie.⁽²⁾

Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es analizar las estrategias preventivas para la enfermedad del pie diabético, y de esta forma, poder evitar las posibles amputaciones asociadas a esta.



Materiales y Métodos

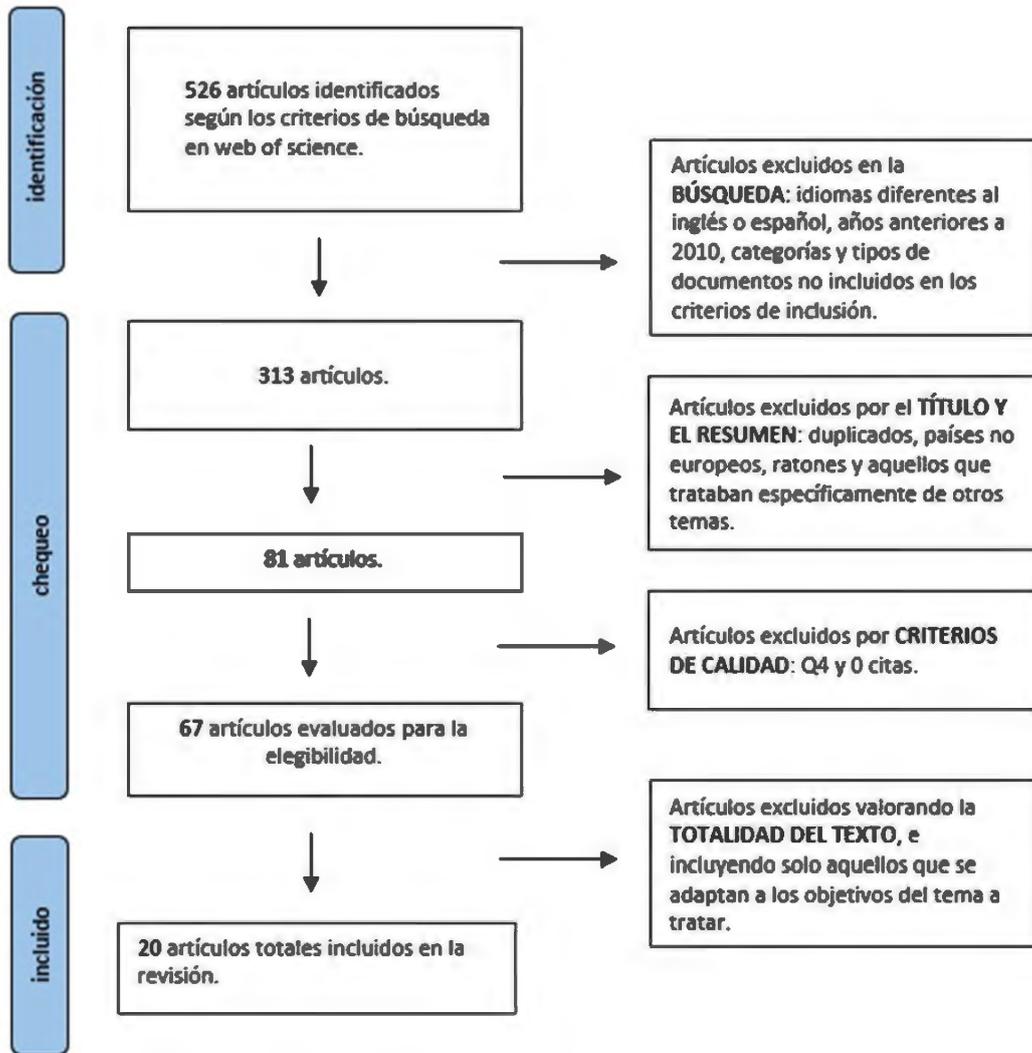
Estrategia de búsqueda de literatura

Se ha realizado una revisión bibliográfica mediante búsquedas sistemáticas en Web of Science (<http://www.webofknowledge.com>), donde se incluyen las siguientes bases de datos: Colección principal de Web of Science, Current Contents Connect Derwent Innovations Index, KCI-Korean Journal Database, MEDLINE, Russian Science Citation Index, SciELO Citation Index. La fecha de última consulta fue el 5 de abril de 2021. Los términos de búsqueda han sido “diabetic foot amputation” AND “prevent”.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron artículos y revisiones publicados en inglés o en español entre el 1 de enero de 2010 y el 5 de abril de 2021. Se incluyeron las siguientes categorías: “surgery”, “endocrinology metabolism”, “medicine general internal”, “orthopedics”, “dermatology”, “peripheral vascular disease”, “medicine research experimental”, “nursing”, “multidisciplinary sciences”, “cardiac cardiovascular systems”, “primary health care”, “infectious diseases”, “health care sciences services” y “education educational research”.

No se consideró material editorial, sesiones, resúmenes, capítulos de libros y cartas. Se excluyeron artículos de países no europeos como: Tanzania, Egipto, China, Australia, Arabia Saudí, Pakistán, Taiwán, India, Japón, Nigeria, Senegal y Jordania. También se excluyeron aquellos artículos que trataban específicamente de: epidemiología, economía, costes, diagnóstico, manejo, terapia, tratamiento, infección, isquemia en no diabéticos, artropatía de Charcot, cultivos, reconstrucción, emocional, evaluación de la remisión, riesgo, retinopatía, etiología, causas, mortalidad, supervivencia, hemodiálisis, molecular, antibióticos, cuidado de la amputación, albúmina, osteomielitis, tasa de complicaciones, gangrena, fractura, droga y enfermedad renal. Algunos artículos trataban sobre ratones, en vez de humanos, por lo que también se excluyeron. Por último, se excluyeron aquellos artículos de nivel de calidad Q4 y aquellos con 0 citas.



Resultados

Para guiar las frecuencias de detección preventiva y así proporcionar un mejor cuidado del pie diabético, el Grupo de Trabajo Internacional sobre el Pie Diabético (IWGDF) ha clasificado en diferentes categorías a estos pacientes en función del nivel de riesgo de UPD. Esta estratificación del paciente la debe realizar un profesional sanitario tras realizar un examen del pie.^(2,11) Este estado de riesgo puede cambiar con el tiempo, por lo que se requiere un seguimiento continuo.⁽¹⁴⁾



Tabla 3. Herramienta de categorización de riesgo del Grupo de Trabajo Internacional sobre Pie Diabético (IWGDF)^(2,11)

Categoría	Riesgo de úlcera	Factor de riesgo	Incidencia úlcera	Incidencia amputación	Frecuencia de exámen de los p
0	Muy bajo	Sin LOPS y sin EAP	2-6%	0	Una vez al
1	Bajo	LOPS o EAP	6-9%	0	Cada 6- meses
2	Moderado	LOPS + EAP o LOPS + deformidad pie o EAP + deformidad pie	8-17%	1-3%	Cada 3- meses
3	Elevado	LOPS o EAP y uno de los siguientes: - Historia úlcera en el pie - Amputación de extremidad inferior - Enfermedad renal terminal	26-78%	10-18%	Cada 1- meses

1.

Identificación del pie en riesgo

Todos los pacientes con DM, aunque tengan un riesgo IWGDF 0 (riesgo muy bajo de UPD), deben someterse a un examen completo anual por un profesional de la salud



debidamente capacitado, para así tratar de prevenir las complicaciones asociadas a estas UPD. Este examen se realizará con la eliminación de los zapatos y los calcetines para identificar si están en riesgo de ulceración del pie. El procedimiento incluye un examen minucioso de la base de los dedos de los pies, palpando las cabezas de los metatarsianos justo debajo de la superficie plantar, para así detectar cabezas metatarsianas prominentes/dedos en garra, así como la detección de otras lesiones como hallux valgus, atrofia muscular, deformidad de Charcot, eritema, ampollas, callosidades, fisuras, tinea pedis y uñas encarnadas.^(2,12) Además se debe recoger en la historia clínica la presencia de úlceras o amputaciones de la extremidad inferior previas.⁽¹¹⁾ En cuanto a la evaluación del estado vascular, se deben recoger los antecedentes de enfermedad arterial periférica (EAP), claudicación intermitente o dolor en reposo (en personas con DM a menudo no presente debido a neuropatía), inspeccionar la palidez, el rubor dependiente, la disminución de la temperatura de la piel, la pérdida de cabello y la piel brillante atrófica, además de palpar los pulsos del pie y realizar el índice tobillo brazo si está indicado. ^(2,12) Aunque el examen físico proporciona información cualitativa importante, la sensibilidad de las pruebas clínicas es limitada. La ausencia del pulso dorsalis pedis tiene una sensibilidad del 50% y una especificidad del 73,1%.⁽¹²⁾ El último aspecto importante de este examen es la evaluación de la pérdida de la sensación protectora (LOPS) causada por la neuropatía periférica. En pacientes con LOPS de larga duración, no es necesario repetir la evaluación de LOPS en cada cribado. Esta evaluación se puede hacer mediante el uso de tres pruebas: ^(11,14)

Percepción de la presión mediante un **monofilamento Semmes-Weinstein de 10 g**. Primero se debe aplicar el monofilamento en las manos, los codos o la frente del paciente para demostrar cómo se siente la sensación. Con los ojos cerrados, se coloca el monofilamento perpendicularmente a la piel intacta (sin callos, úlceras, cicatrices ni tejido necrótico) y se deja que se doble.

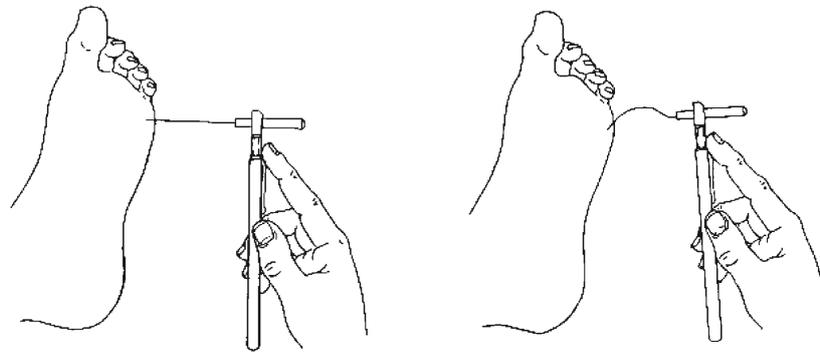


Figura 8. Método adecuado para utilizar el monofilamento Semmes-Weinstein de 10 g.⁽¹¹⁾

Se debe aplicar en tres sitios diferentes en ambos pies

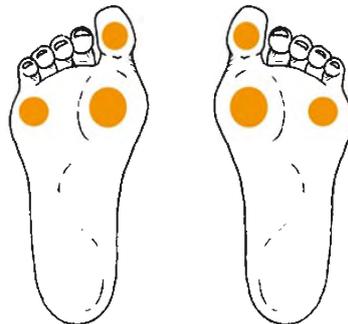


Figura 9. Sitios en los que se debe probar la pérdida de la sensación protectora con el monofilamento Semmes-Weinstein de 10 g.⁽¹¹⁾

(aunque según Alavi et al., 2014⁽²⁾, la mayoría de los autores sugieren probar en 10 sitios) durante aproximadamente 2 segundos, y se pregunta al paciente si siente el monofilamento y dónde. Esta aplicación se debe repetir dos veces en el mismo sitio, alternando con una aplicación “simulada” en la que no se aplique (tres preguntas por sitio). La sensación protectora está presente en cada sitio si el paciente responde correctamente en dos de tres aplicaciones o ausente con dos de cada tres respuestas incorrectas. Los monofilamentos tienden a perder fuerza de pandeo temporalmente después de ser usados varias veces el mismo día, o permanentemente después de un uso prolongado, por lo que no es recomendable usar el monofilamento durante las próximas 24 horas después de evaluar a 10-15 pacientes y reemplazarlo después de usarlo en 70-90 pacientes.^(2,11)



Percepción de la vibración con un **diapasón de 128 Hz**. Primero, aplique el diapasón en la muñeca, el codo o la clavícula del paciente para demostrar cómo se siente la sensación. Asegurando que el paciente no puede ver si el examinador aplica el diapasón ni dónde, se aplica el diapasón perpendicularmente con presión constante en una parte ósea en el lado dorsal de la falange distal del primer dedo.

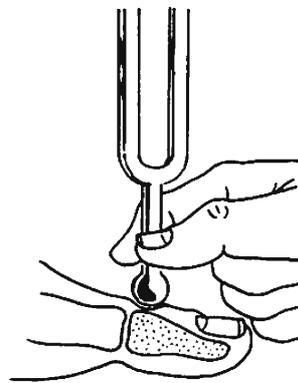


Figura 10. Método adecuado de usar un diapasón de 128 Hz para verificar la sensación vibratoria.⁽¹¹⁾

Esta aplicación se debe repetir dos veces, alternando con al menos una aplicación “simulada” en la que el diapasón no esté vibrando. La prueba es positiva si el paciente responde correctamente al menos dos de cada tres solicitudes, y negativa si dos de cada tres respuestas son incorrectas. Si el paciente no puede sentir las vibraciones en el dedo del pie, se debe repetir la prueba más proximalmente (por ejemplo, maléolo, tuberosidad tibial).⁽¹¹⁾

- Si no se dispone de monofilamento o diapasón, se puede realizar la **prueba de toque ligero, sensación táctil o Ipswich Touch**, aunque no se ha establecido su precisión para predecir UPD. Primero se debe indicar al paciente que cierre los ojos y diga “sí” cuando sienta el toque. A continuación, el examinador toca ligeramente las puntas de los dedos del pie de ambos pies de forma secuencial con la punta del dedo índice durante 1 a 2 segundos. LOPS es probable cuando no se siente un toque ligero en 2 o más sitios.⁽¹¹⁾

Inspección y examen periódico del pie en riesgo

Cuando se identifica LOPS o EAP en una persona con diabetes, es decir riesgo IWGDF 1 o superior, se necesita un examen de los pies más extenso y frecuente, ya que el riesgo de úlcera es mayor. Se realiza el mismo examen que en los pacientes con riesgo IWGDF 0, pero



de una forma más exhaustiva, incluyendo además en la historia clínica la presencia de enfermedad renal en etapa terminal y de limitaciones físicas que puedan dificultar el autocuidado de los pies (como defectos en la agudeza visual). A pesar de la falta de evidencia, otros factores que se sugieren tener en la historia clínica son la presencia de aislamiento social, el escaso acceso a la atención médica y las limitaciones financieras. Además, es fundamental comprobar si existe un calzado mal ajustado, inadecuado o ausente; y/o mala higiene de los pies, por ejemplo, uñas de los pies cortadas incorrectamente, pies sin lavar, infección micótica superficial o calcetines sucios, ya que la falta de higiene puede ser un reflejo de un autocuidado deficiente. En cuanto a los síntomas es importante preguntar por el dolor en el pie (al caminar o en reposo) o entumecimiento. También se debe evaluar el color de la piel, la temperatura y la presencia de abundante callo o cualquier otro signo preulcerativo, como ampollas, fisuras y hemorragias. Con respecto al hueso/articulación es necesario buscar deformidades, como dedos en garra o en martillo, prominencias óseas anormalmente grandes o movilidad articular limitada, examinando los pies con el paciente tanto acostado como de pie, prestando especial atención a las áreas con mayor riesgo de ulceración.^(11,14)

Educar al paciente, a la familia y a los profesionales sanitarios sobre el cuidado de los pies

Se ha demostrado que la educación del paciente con DM es un elemento importante para retrasar la aparición o la recurrencia de las UPD, pudiendo así ayudar a prevenir las amputaciones. La educación debe ser brindada por un personal sanitario de manera estructurada y organizada, individualmente o en pequeños grupos de personas, en múltiples sesiones, con refuerzo periódico, y preferiblemente utilizando una combinación de métodos. Es importante que la educación sea culturalmente apropiada, tenga en cuenta las diferencias de género y se alinee con los conocimientos de salud y las circunstancias personales del paciente. Además, resulta de vital importancia evaluar si la persona con diabetes (y, de manera óptima, cualquiera familiar cercano o cuidador) ha entendido los mensajes, está motivado para actuar y se adhiere a los consejos.^(2,11,12)

La educación consiste en proporcionar información sobre las úlceras en los pies y sus consecuencias, la importancia de someterse a controles regulares de los pies por un profesional y los comportamientos preventivos de autocuidado de los pies, incluidos consejos sobre el calzado adecuado, la higiene adecuada de los pies y el cuidado de las heridas.^(12,14) También se deben enseñar habilidades específicas al paciente, como por ejemplo cómo cortar



las uñas de los pies de manera adecuada o aconsejar que acuda a un podólogo para ello. Además, las personas con riesgo IWGDF 1 o superior, deben aprender a reconocer las úlceras del pie y los signos preulcerativos.⁽¹¹⁾

Es fundamental, no solo educar a los pacientes y sus familiares, sino también educar de forma periódica a los profesionales de la salud involucrados en la vida diaria del paciente, para así constituir una intervención más efectiva durante o incluso antes de la ulceración.⁽¹⁵⁾

Ejercicio físico

El ejercicio físico tiene beneficios generales para la salud de las personas con diabetes, incluidas mejoras específicas en los complejos déficits musculoesqueléticos que se desarrollan con la diabetes, y por supuesto también mejoras en el control glucémico.⁽¹⁴⁾

A las personas con riesgo bajo o moderado de ulceración del pie (riesgo IWGDF 1 o 2), es aconsejable recomendarles ejercicios para disminuir la presión máxima y aumentar rango de movimiento del pie y tobillo, y así mejorar los síntomas de la neuropatía y reducir los factores de riesgo de ulceración. Estos ejercicios pueden incluir estiramiento y fortalecimiento de la musculatura del pie y el tobillo y ejercicios funcionales de equilibrio y marcha, siendo proporcionados por fisioterapeutas o profesionales capacitados para ello.⁽¹⁴⁾

Además, a las personas con riesgo IWGDF 1-2 se les puede recomendar un aumento moderado en el nivel de actividad diaria de carga de peso relacionada con la caminata, siendo probablemente seguros 1000 pasos adicionales/día, ya que este aumento es beneficioso para el control glucémico de las personas con diabetes. Sin embargo, este ejercicio de soporte de peso se debe recomendar con precaución, ya que podría aumentar el estrés acumulativo del tejido plantar, lo que a su vez podría aumentar el riesgo de rotura de la piel. Para las personas con alto riesgo de ulceración (IWGDF 3), no hay pruebas suficientes para proporcionar una recomendación sobre el aumento seguro de la actividad.⁽¹⁴⁾

Uso rutinario de calzado apropiado

En las personas con diabetes y pérdida de la sensación protectora (LOPS), el uso de calzado inadecuado o caminar descalzo son las principales causas de traumatismo que conduce a la ulceración del pie. A estos pacientes se les debe alentar a usar calzado apropiado en todo momento (es decir, no caminar descalzos, en calcetines sin zapatos, en pantuflas de suela delgada ni con cualquier otro tipo de calzado abierto que aumente el riesgo de daño directo a la piel por un objeto extraño), tanto en interiores como en exteriores. Las personas sin



LOPS o PAD (IGDF 0) pueden seleccionar calzado estándar que se ajuste adecuadamente. Las personas con LOPS o PAD (IWGDF 1-3) deben tener especial cuidado al seleccionar o equipar el calzado, adaptándose éste siempre a las alteraciones que pudieran existir. Cuando hay una deformidad del pie o un signo preulcerativo, se vuelve aún más importante cambiar la biomecánica del pie y reducir la presión plantar en las zonas de riesgo. Esto puede requerir calzado de profundidad extra o hecho a medida, plantillas u ortesis. En pacientes con riesgo IWGDF 1-3 también se debe considerar recetar intervenciones ortopédicas, como silicona para los dedos del pie o dispositivos ortopédicos, para ayudar a reducir callosidades abundantes. En una persona con diabetes que tenga una úlcera plantar del pie curada (riesgo IWGDF 3), se debe prescribir calzado terapéutico constante que tenga un efecto de alivio de la presión plantar demostrado durante la marcha, para ayudar a prevenir una úlcera recurrente, y además indicarle que nunca más use el mismo zapato que le ha originado la úlcera.^(11,14)

La longitud interior del zapato debe ser de 1 a 2 cm más larga que su pie y no debe ser ni demasiado apretada ni demasiado holgada (no de punta fina). Tampoco debe tener bordes ásperos o costuras desiguales. Asimismo, debe ser almohadillado y estar sujeto con cordones o velcro.⁽¹¹⁾



Figura 11. El calzado debe ser lo suficientemente ancho para adaptarse al pie sin ejercer una presión excesiva sobre la piel.⁽¹¹⁾

El ancho interno debe ser igual al ancho del pie en las articulaciones de la falange metatarsiana, y la altura debe dejar suficiente espacio para todos los dedos.⁽¹¹⁾ Debido a que los pacientes con LOPS no pueden juzgar adecuadamente el ajuste del calzado, el calzado debe ser evaluado por profesionales, preferiblemente con el paciente de pie y al final del día, ya que es el momento en el que puede existir más hinchazón del pie.⁽¹⁴⁾ Los zapatos nuevos deben de utilizarse durante períodos cortos los primeros días.



Descarga

Se ha demostrado que las estrategias de descarga pueden curar las úlceras al reducir las presiones en los focos de alta presión y redistribuirlas por toda la superficie del pie que soporta el peso.⁽³⁾ Las úlceras plantares no complicadas pueden curar en 6 a 8 semanas con una descarga adecuada. Cuando hay infección o isquemia, la descarga sigue siendo importante, pero hay que tener más cuidado.⁽¹¹⁾ Todavía no se conoce el umbral de presión exacto que evitará la producción de daño en el tejido plantar. Sin embargo, en el estudio de Cavanagh y Bus⁽¹⁶⁾, 2010, se examinó a pacientes que habían permanecido curados después de una ulceración plantar y encontraron una presión media de aproximadamente 200 kPa en el sitio anterior de la úlcera. Puede ser que dicho umbral sea exclusivo de cada individuo, pero el valor de 200 kPa puede servir como objetivo para la descarga plantar hasta que se disponga de mejores pruebas. Las estrategias de descarga incluyen el uso del yeso de contacto total y andadores con yeso. Otros dispositivos existentes son los yesos removibles o no removibles, dispositivos ortopédicos (ortesis de soporte de peso de tendón rotuliano) y zapatos y plantillas fabricados a medida.⁽¹²⁾

El gold standard es el yeso de contacto total, ya que se ha visto (aunque con una evidencia de baja calidad según Elraiyah et al., 2016^(13,17,16)) que produce tasas de curación generalmente más altas en comparación con otras modalidades de descarga, debido a que además de redistribuir la presión, reduce el nivel de actividad del paciente, protege el pie de lesiones repetitivas y contaminación bacteriana, y ya que es inamovible, elimina el problema de incumplimiento de las recomendaciones para el uso de un dispositivo removible. La desventaja del yeso de contacto total es que se necesita una aplicación técnicamente desafiante que requiere experiencia, y sus efectos adversos son el nivel de actividad reducido, la dificultad para dormir o conducir un automóvil y las posibles úlceras iatrogénicas debido a un yeso deficiente.⁽¹³⁻¹⁶⁾

Existen varios dispositivos disponibles en el mercado que simulan el yeso de contacto total, como los andadores con yeso extraíble. Estos son circunferenciales y se extienden desde el pie hasta un área distal a la rodilla, adhiriéndose generalmente con velcro. A pesar de que los andadores con yeso extraíble reducen la presión en un grado equivalente a los yesos de contacto total, son menos efectivos para curar las heridas ya que son retirables,⁽¹³⁾ y por tanto requieren un alto grado de cumplimiento para que sean efectivos. Se ha demostrado que los pacientes los usan solo solo entre el 22% y el 28% del tiempo prescrito.⁽³⁾



Cuando un dispositivo de descarga no removible a la altura de la rodilla está contraindicado o no es tolerado por el paciente, considere usar un dispositivo de descarga removible a la altura de la rodilla. Si un dispositivo de este tipo está contraindicado o no se tolera, considere usar un dispositivo de descarga hasta el tobillo. Para las úlceras no plantares, use un dispositivo de descarga removible a la altura del tobillo, modificaciones de calzado, espaciadores de dedos u ortesis según el tipo y la ubicación de la úlcera del pie.⁽¹¹⁾

Tratamiento de los factores de riesgo de ulceración y de las lesiones menores en los pies

En un paciente con diabetes, se debe tratar cualquier factor de riesgo modificable o signo preulcerativo en el pie.⁽¹¹⁾ Un error común de los programas de cuidado de heridas es abordar la herida pero no la causa subyacente de la herida⁽⁸⁾, por lo tanto, sigue existiendo una alta probabilidad de recurrencia de la úlcera cuando las fuerzas biomecánicas son las culpables.⁽⁸⁾ Corregir la causa de la úlcera lo antes posible no solo curará la úlcera y evitará su recurrencia, sino que también contribuirá en gran medida a evitar muchas amputaciones innecesarias.⁽⁸⁾

Estas estrategias deben realizarse por un profesional debidamente capacitado y repetirse hasta que las anomalías se resuelvan. Se incluyen: eliminar abundantes callos, proteger las ampollas o drenarlas si es necesario, tratar adecuadamente las uñas encarnadas o engrosadas, y prescripción de un tratamiento antifúngico si existen infecciones por hongos.⁽¹¹⁾ La eficacia del tratamiento de estos signos en la prevención de una úlcera del pie no se ha investigado directamente. La evidencia indirecta del beneficio es que la eliminación del callo reduce la presión plantar, un factor de riesgo importante de ulceración.⁽¹⁴⁾

En pacientes con úlceras recurrentes debido a deformidades del pie que se desarrollan a pesar de las medidas preventivas conservadoras descritas anteriormente, existe la posibilidad de una intervención quirúrgica preventiva,⁽¹¹⁾ que solo debe realizarse después de haber valorado las opciones de tratamiento no quirúrgico. El tratamiento quirúrgico no solo se enfoca en desbridar por escisión la herida en un ambiente estéril, sino que también incluye reequilibrar/reconstruir de manera electiva el pie biomecánicamente inestable o mal posicionado.⁽⁸⁾

En pacientes con úlceras que inicialmente no cicatrizan con tratamiento no quirúrgico, se puede realizar una **tenotomía del tendón flexor digital** para reducir el riesgo de una úlcera plantar del pie recurrente. La tenotomía flexora digital también puede reducir el riesgo de



desarrollo de úlceras en pacientes con callos abundantes en la punta de los dedos de los pies. Este procedimiento se realiza fácilmente de forma ambulatoria, sin necesidad de inmovilización posterior y no es probable que afecte negativamente la función del pie.⁽¹⁴⁾

En pacientes seleccionados que tengan una úlcera plantar del antepié que no ha cicatrizado con un tratamiento no quirúrgico, se puede considerar realizar el **alargamiento del tendón de Aquiles**, para ayudar a prevenir una úlcera plantar recurrente.⁽¹⁴⁾ El alargamiento del tendón de Aquiles se puede realizar de forma abierta o percutánea. La necesidad de esta técnica quirúrgica depende de un examen que demuestre la restricción de la flexión dorsal en la articulación del tobillo, creando áreas focales de alta presión en el antepié plantar.⁽⁸⁾ Las posibles complicaciones y efectos secundarios de estas técnicas incluyen infección postoperatoria, nuevas deformidades, problemas de marcha (alteración del equilibrio al caminar⁽¹⁶⁾) y úlceras de transferencia. Por lo tanto, no está claro si los beneficios superan a los daños.⁽¹⁴⁾

Otra técnica quirúrgica preventiva es la **tenosuspensión de Jones**, que suspende el primer metatarsiano utilizando el tendón del flexor largo del dedo gordo desviado a través de un túnel creado en el cuello del metatarsiano. Esta técnica eleva la cabeza del primer metatarsiano para disminuir las fuerzas plantares experimentadas en esta área de ulceración.⁽⁸⁾

La amputación funcional también es un aspecto importante dentro de esta atención quirúrgica, ya que no resulta sensato amputar un dedo o parte del pie sin considerar las consecuencias funcionales. La función y la longitud de las extremidades están íntimamente relacionadas con el éxito a largo plazo y el regreso a la deambulación. En algunos casos, una amputación funcional puede implicar una amputación más proximal con el fin de lograr una plataforma de soporte de peso adecuada.⁽⁸⁾

El cuidado postoperatorio a largo plazo es un componente fundamental para la prevención de la recurrencia. La transición al calzado después de que las incisiones y la herida hayan sanado es un período de tiempo crítico. Este es el período en el que puede producirse una nueva formación de úlceras como resultado de los cambios inducidos quirúrgicamente en la biomecánica del pie y el tobillo.⁽⁸⁾

Desbridamiento

La eliminación de tejido necrótico e hiperqueratósico y la eliminación de callo circundante (preferiblemente con instrumentos quirúrgicos afilados, y de forma periódica en cada visita)^(2,11) promueve una mejor cicatrización de la herida. Las heridas profundas,



específicamente aquellas con afectación de huesos y tejidos blandos, requieren un desbridamiento más agresivo y algunas involucran cirugía. Una revisión de 10 años sobre el protocolo estandarizado de cuidado de heridas y el equipo multidisciplinario integrado encontró una disminución en la tasa de amputación en pacientes con pie diabético a través de un desbridamiento eficiente y puntual.⁽¹²⁾

Autocuidado de los pies

El autocuidado diario de los pies es un factor clave en la prevención de amputaciones de extremidades inferiores en personas con diabetes.⁽⁶⁾ El autocuidado lo deben realizar los pacientes con riesgo de ulceración (riesgo IWGDF 1-3), pudiéndolo realizar el propio paciente o un familiar o persona cercana si el paciente no es capaz, por ejemplo, por tener una discapacidad visual sustancial. El autocuidado de los pies consiste principalmente en realizar una inspección diaria de toda la superficie de ambos pies, incluidas las áreas entre los dedos, y detectar cambios de coloración, problemas en las uñas, ampollas, cortes, rasguños o úlceras.^(11,14)

En personas con un riesgo moderado o alto de ulceración (riesgo IWGDF 2-3), se debe recomendar que se autocontrole la temperatura de la piel del pie una vez al día para identificar cualquier signo temprano de inflamación del pie. Si existe una diferencia elevada entre regiones similares en los dos pies durante dos días consecutivos, se debe indicar al paciente que consulte a un profesional sanitario.⁽¹⁴⁾

Con respecto al autocuidado relacionado con el calzado es importante inspeccionar visualmente y palpar manualmente el interior de los zapatos antes de ponérselos para comprobar que no tienen ningún elemento (como piedrecillas) que pudieran dañar el pie. Los calcetines/medias deben ser de fibras naturales (algodón, hilo o lana) sin costuras ni dobleces, cambiándose a diario; y no se deben usar calcetines ajustados o que lleguen hasta la rodilla.⁽¹¹⁾

Dentro del autocuidado también es fundamental la higiene del pie. Se deben lavar los pies a diario con jabón neutro y con una temperatura del agua siempre por debajo de 37°, no manteniéndolos más de 5 minutos dentro del agua para evitar maceración, y después secarlos con cuidado, especialmente entre los dedos. También se recomienda usar emolientes para lubricar la piel seca, evitando las zonas interdigitales. Las uñas de los pies se deben cortar en línea recta y sin llegar al borde de los dedos, sin utilizar tijeras de punta afilada, y para limarlas utilizar una lima de cartón.^(11,14)

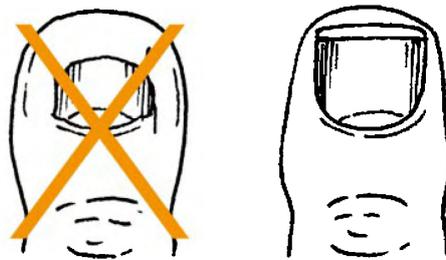


Figura 12. Forma correcta de cortar las uñas de los pies.⁽¹¹⁾

Otras advertencias primordiales son no utilizar ningún tipo de calentador o bolsa de agua caliente para calentar los pies y no usar agentes químicos, alcohol, sustancias irritantes o tiritas para eliminar callosidades.^(11,14)

Control glucémico

Cada vez hay más estudios⁽¹²⁾ que demuestran que el control glucémico intensivo retrasa la aparición y ralentiza la progresión de la neuropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus insulínodépendiente⁽¹²⁾. En el estudio de Hasan et al., 2016⁽¹⁸⁾ se comprobó que, en comparación con la terapia de control glucémico menos intensivo, el control intensivo se asoció con una mejor función de los nervios sensoriales y un menor riesgo de amputación. Sin embargo, el control glucémico intensivo también debe ir acompañado de una monitorización cautelosa, ya que podría provocar hipoglucemia.⁽¹²⁾

Revascularización

La enfermedad vascular debe ser tratada por revascularización de la extremidad, ya que ayuda a curar las heridas crónicas.⁽⁹⁾ Por tanto, la revascularización de las piernas críticamente isquémicas da como resultado un aumento de la perfusión después del procedimiento, lo que a su vez se asocia con una tasa de amputación más reducida.⁽¹²⁾ El objetivo de la revascularización es restaurar el flujo directo a al menos una de las arterias del pie, preferiblemente la arteria que irriga la región anatómica de la herida. Se considera recomendable realizar la revascularización cuando una úlcera no muestra signos de curación en 6 semanas, a pesar de un manejo óptimo. Si contempla la realización de una amputación



mayor (es decir, por encima del tobillo), primero se debe considerar la opción de revascularización.⁽¹¹⁾

A la hora de seleccionar una técnica de revascularización, hay que tener en cuenta factores individuales (como la distribución morfológica de la EAP, la disponibilidad de vena autógena y las comorbilidades del paciente: las enfermedades cardiovasculares y renales limitan el éxito del tratamiento⁽⁹⁾) y la experiencia del operador local.⁽¹¹⁾ El primer paso debe ser un desbridamiento radical. Teniendo en cuenta que la situación vascular se puede mejorar mediante la reconstrucción con bypass y es posible la cobertura del colgajo libre, el desbridamiento puede ser tan radical como sea necesario. Además del desbridamiento radical y la cirugía vascular, la transferencia de tejido libre también puede ser necesaria para prevenir una amputación mayor.⁽⁹⁾ Después de un procedimiento de revascularización, debe evaluarse su eficacia con una medición objetiva de la perfusión. No se ha demostrado que los tratamientos farmacológicos para mejorar la perfusión sean beneficiosos.⁽¹¹⁾

Gasas de heridas

Los apósitos ofrecen una protección externa y una barrera contra las fuerzas externas y los contaminantes al mismo tiempo que promueven la absorción del exudado alrededor del sitio de la úlcera. Hay una variedad de tipos de apósitos disponibles junto con métodos cada vez más avanzados para promover la cicatrización de heridas.⁽¹²⁾

Para úlceras no infectadas que no cicatrizan después de 4-6 semanas a pesar de la atención óptima, se pueden considerar los siguientes tratamientos: un apósito impregnado de octasulfato de sacarosa en úlceras neuroisquémicas sin isquemia grave, un parche multicapa de leucocitos autólogos, plaquetas y fibrina en úlceras con o sin isquemia moderada, aloinjertos de membrana placentaria en úlceras con o sin isquemia moderada y oxigenoterapia sistémica como tratamiento coadyuvante en úlceras isquémicas que no cicatrizan a pesar de la revascularización.⁽¹¹⁾

A pesar de los avances adicionales en los apósitos para heridas, ha habido pruebas limitadas que sugieran que los apósitos húmedos son más efectivos que los apósitos secos o viceversa. Los apósitos impregnados de plata no han demostrado ser más efectivos en el tratamiento de las úlceras del pie diabético en ensayos controlados aleatorios que los apósitos para el tratamiento de cualquier otra herida.⁽¹²⁾ Asimismo, tampoco están bien respaldados los productos biológicamente activos (colágeno, factores de crecimiento, tejido de bioingeniería) para úlceras neuropáticas.⁽¹¹⁾



Terapia de heridas con presión negativa

La terapia de heridas con presión negativa dirigida es otro método cada vez más común que se utiliza en el tratamiento de las úlceras del pie diabético, y también de heridas postoperatorias^(11,12). Este método implica principalmente la eliminación del líquido de la herida a través de un vacío sellado y tiene como objetivo mejorar la perfusión tisular y promover la formación de tejido de granulación. Un estudio canadiense basado en evidencia no reveló diferencias estadísticamente significativas entre la terapia de heridas con presión negativa y el cuidado estándar de heridas, a pesar de que sí constituye una terapia más corta en comparación con el tratamiento con gasa tradicional.⁽¹²⁾ Sin embargo, el estudio de Armstrong y Andros, 2012, demuestra que este tratamiento mejora la cicatrización de heridas (con un menor tiempo de cierre) y reduce el riesgo de amputación.⁽¹³⁾

Tratamiento de la infección

En caso de una úlcera superficial con infección leve, es decir, limitada a tejidos blandos, además de limpiar y desbridar todo el tejido necrótico, es fundamental iniciar un tratamiento antibiótico oral empírico dirigido a *Staphylococcus aureus* y estreptococos, a no ser que haya razones para considerar otros patógenos.⁽¹¹⁾

Si la úlcera es profunda o extensa con infección moderada o grave se debe evaluar urgentemente la necesidad de tratamiento quirúrgico para eliminar el tejido necrótico, incluido el hueso infectado, liberar la presión del compartimento o drenar los abscesos. Asimismo, se debe iniciar una terapia antibiótica empírica, parenteral y de amplio espectro, dirigida a las bacterias grampositivas y gramnegativas comunes, incluidos los anaerobios obligados; y ajustar el régimen de antibióticos según la respuesta clínica a la terapia empírica y en función de los resultados de cultivo.⁽¹¹⁾

Discusión

Los esfuerzos exitosos para prevenir y tratar la enfermedad del pie diabético dependen de un equipo multidisciplinar bien organizado que utilice un enfoque holístico en el que la úlcera se considere un signo de enfermedad multiorgánica. Una organización eficaz requiere sistemas y pautas de educación, detección, reducción de riesgos y tratamiento de las úlceras y lesiones preulcerativas. Por tanto, es esencial que exista una estructura general organizada para satisfacer las necesidades de los pacientes que requieren cuidados crónicos, en lugar de



simplemente responder a problemas agudos de forma puntual; no solo tratando la úlcera, sino también las causas de esta para evitar recidivas.⁽¹¹⁾ Todos los profesionales de la salud, pero en especial los médicos de atención primaria, deben estar adecuadamente capacitados para clasificar a los pacientes diabéticos y asegurarse de que sean tratados por el profesional adecuado.⁽¹⁴⁾ Sin embargo, la evidencia que respalda la introducción de programas integrales de detección del pie diabético en la atención primaria es débil.⁽¹⁹⁾ También resulta importante que los enfermeros estén capacitados para proporcionar una atención adecuada a los pacientes diabéticos, ya que el estudio Fujiwara et al., 2011⁽¹⁰⁾ demostró que el programa de cuidado del pie diabético aplicado por enfermeros, incluyendo la eliminación de callos, la práctica del cuidado de la piel del pie y la educación, mejoró el estado del pie y probablemente previno la ulceración del pie diabético, especialmente en los grupos de alto riesgo.

Resulta de vital importancia detectar a todas las personas en riesgo, de ahí el interés por establecer diferentes sistemas de clasificación de los pacientes en función de su riesgo de ulceración, ya que esto determinará la frecuencia con la que deben ser sometidos a una evaluación de sus pies. Además, es fundamental el examen anual de los pies de todas las personas con diabetes. Esta evaluación servirá para detectar neuropatía diabética y EAP, y también posibles signos preulcerativos, para así proporcionar un acceso rápido a un tratamiento eficaz antes de que la úlcera llegue a producirse, y por supuesto, en caso de existir cualquier úlcera o infección en el pie, el hecho de poder detectarlas a tiempo permitirá un mejor pronóstico de estas. La recomendación del examen de pies es fuerte, ya que los beneficios superan a los daños. El cribado es generalmente factible (se puede realizar sin la necesidad de intervenciones intrusivas), aceptable y económico a nivel individual, pero puede ser más complejo y costoso organizarlo a nivel social, dado el número creciente de personas con diabetes y el tiempo limitado asignado a las visitas de atención primaria.⁽¹⁴⁾ Debe enfatizarse que la falta de evidencia para el cribado no sugiere necesariamente una falta de efecto. Las directrices actuales parecen implicar que es posible prevenir la amputación mediante el cribado porque se conoce bien la historia natural de la enfermedad. La recomendación de detección se ha convertido en una característica constante de las recomendaciones para el cuidado del pie diabético a nivel internacional, basadas en opiniones de consenso más que en pruebas. Sin embargo, para reducir el sufrimiento del paciente, es importante que canalicemos los recursos hacia áreas del cuidado del pie diabético con una base de evidencia comprobada. En resumen, hay insuficiente evidencia para establecer si los programas de detección del pie basados en la población son efectivos en personas con diabetes.⁽¹⁹⁾



La documentación completa y precisa del cuidado de heridas es importante no solo como un registro del cuidado brindado, sino también como fuente de datos para la investigación del cuidado de heridas. En el estudio de Lowe et al., 2013⁽²⁰⁾, se evidenció que esta documentación de las variables importantes del cuidado de las heridas mejoró con la incorporación de una plantilla en la historia clínica electrónica. Una plantilla con elementos predefinidos de un buen cuidado de heridas ayuda a que el proveedor conozca, mida y documente los componentes del buen cuidado de las heridas y haga un seguimiento de los resultados del cuidado de las heridas (sobre todo de aquellas crónicas), además de que estandariza la documentación sobre el cuidado de las heridas y la recopilación de datos.

Para reducir el riesgo de ulceración del pie es esencial aportar información y educación, tanto a los pacientes como a los profesionales sanitarios, acerca de un calzado adecuado, cuidado de los pies (por el propio paciente y por un podólogo) y control glucémico.⁽¹¹⁾ La educación estructurada se considera una parte esencial e integral de la prevención de las úlceras del pie, ya que se piensa ampliamente que los pacientes con diabetes en riesgo de ulceración del pie deben comprender su enfermedad para poder dedicarse al autocuidado del pie, y esto puede suponer un aumento de concienciación sobre su enfermedad. La educación estructurada puede tomar muchas formas, como educación verbal uno a uno, entrevistas motivacionales, sesiones grupales educativas, educación en video, folletos, software, cuestionarios, etc. Si bien la educación podría potencialmente provocar daños en algunos pacientes, como un preocupación o ansiedad por temor a las complicaciones, también puede brindar una oportunidad para que los pacientes aclaren malentendidos y busquen respuestas a las preguntas que tengan. En general, los beneficios superan los daños potenciales. No existen pruebas sólidas de que la educación limitada del paciente por sí sola sea eficaz para lograr una reducción del riesgo de úlceras y amputaciones clínicamente relevante. Por lo tanto, el beneficio de la educación es que esta se integre con exámenes periódicos de los pies.⁽¹⁴⁾

El autocuidado diario de los pies es factible y tiene un bajo costo, aunque puede representar una carga para los pacientes. A pesar de esto, son recomendaciones sólidas, ya que los beneficios del autocuidado superan los daños potenciales asociados con un cuidado personal inadecuado o con ningún cuidado personal de los pies.⁽¹⁴⁾

Una práctica dentro del autocuidado es el control diario de la temperatura de los pies, ya que sirve como marcador de la inflamación, considerándose una de las modalidades emergentes más prometedoras para la evaluación de las heridas del pie diabético.⁽¹⁴⁾ Las



evaluaciones de la temperatura del pie plantar no solo son útiles en la prevención de úlceras recurrentes, sino que también pueden ser indicativas de neuropatía subclínica y evaluar la trayectoria de cicatrización de la herida.⁽⁵⁾ Este método es fácil de usar y relativamente económico. Sin embargo, la evidencia disponible muestra que la adherencia a la medición de la temperatura del pie es un factor importante en su efectividad, y sobre todo aquellas personas que nunca han tenido una úlcera en el pie pueden ver esta evaluación diaria como una carga.

(14)

Conclusiones

La carga global de la enfermedad del pie diabético se puede reducir considerablemente mediante un tratamiento preventivo de los pacientes con riesgo de desarrollar una úlcera en el pie. Si se reduce este riesgo, se disminuiría por tanto las tasas de amputaciones de la extremidad inferior relacionadas con el pie diabético.

El tratamiento preventivo consiste principalmente en el trabajo organizado de un equipo multidisciplinar que preste un cuidado integral del pie a los pacientes diabéticos, prestando información y educación a los pacientes y haciendo evaluaciones periódicas para identificar al pie en riesgo, y así tratar de manera precoz los signos preulcerativos, además de prestar la atención adecuada y precoz a las úlceras.

Referencias

1. Adiewere P, Gillis RB, Jiwani SI, Meal A, Shaw I, Adams GG. A systematic review and meta-analysis of patient education in preventing and reducing the incidence or recurrence of adult diabetes foot ulcers (DFU). *Heliyon* 2018;4(5):e00614.
2. Alavi A, Sibbald RG, Mayer D, et al. Diabetic foot ulcers Part I. Pathophysiology and prevention. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(1):1.e1.
3. Sabapathy SR, Periasamy M. Healing ulcers and preventing their recurrences in the diabetic foot. *Indian J Plast Surg* 2016;49(3):302–13.
4. Margolis DJ, Hoffstad O, Weibe DJ. Lower-Extremity Amputation Risk Is Associated With Variation in Behavioral Risk Factor Surveillance System Responses. *Diabetes Care* 2014;37(8):2296–301.



5. Bharara M, Schoess J, Armstrong DG. Coming events cast their shadows before: detecting inflammation in the acute diabetic foot and the foot in remission. *Diabetes-Metab Res Rev* 2012;28:15–20.
6. Wendling S, Beadle V. The relationship between self-efficacy and diabetic foot self-care. *J Clin Transl Endocrinol* 2015;2(1):37–41.
7. Alvarsson A, Sandgren B, Wendel C, Alvarsson M, Brismar K. A retrospective analysis of amputation rates in diabetic patients: can lower extremity amputations be further prevented? *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:18.
8. Kim PJ, Attinger CE, Evans KK, Steinberg JS. Role of the podiatrist in diabetic limb salvage. *J Vasc Surg* 2012;56(4):1168–72.
9. Schirmer S, Ritter R-G, Fansa H. Vascular Surgery, Microsurgery and Supramicrosurgery for Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers to Prevent Amputations. *Plos One* 2013;8(9):e74704.
10. Fujiwara Y, Kishida K, Terao M, et al. Beneficial effects of foot care nursing for people with diabetes mellitus: an uncontrolled before and after intervention study. *J Adv Nurs* 2011;67(9):1952–62.
11. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes-Metab Res Rev* 2020;36.
12. Lim JZM, Ng NSL, Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. *J R Soc Med* 2017;110(3):104–9.
13. Armstrong DG, Andros G. Use of negative pressure wound therapy to help facilitate limb preservation. *Int Wound J* 2012;9:1–7.
14. Bus SA, Lavery LA, Monteiro-Soares M, et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes-Metab Res Rev* 2020;36:e3269.
15. Dorresteijn JAN, Kriegsman DMW, Assendelft WJJ, Valk GD. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(10):CD001488.
16. Cavanagh PR, Bus SA. Off-loading the diabetic foot for ulcer prevention and healing. *J Vasc Surg* 2010;52:37S-43S.
17. Elraiyah T, Prutsky G, Domecq JP, et al. A systematic review and meta-analysis of off-loading methods for diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg* 2016;63(2):59S-U87.



-
18. Hasan R, Firwana B, Elraiyah T, et al. A systematic review and meta-analysis of glycemic control for the prevention of diabetic foot syndrome. *J Vasc Surg* 2016;63(2):22S-U89.
 19. Ozdemir BA, Brownrigg J, Patel N, Jones KG, Thompson MM, Hinchliffe RJ. Population-based screening for the prevention of lower extremity complications in diabetes. *Diabetes-Metab Res Rev* 2013;29(3):173–82.
 20. Lowe JR, Raugi GJ, Reiber GE, Whitney JD. Does Incorporation of a Clinical Support Template in the Electronic Medical Record Improve Capture of Wound Care Data in a Cohort of Veterans With Diabetic Foot Ulcers? *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2013;40(2):157–62.



OBITUARIO

In Memoriam Joseph E Fischer (1937-2021)

Jesús M. Culebras

De la Real Academia de Medicina de Valladolid y del IBIOMED, Universidad de León. Miembro de Número y de Honor de la Academia Española de Nutrición y Dietética Académico Asociado al Instituto de España. AcProfesor Titular de Cirugía. Director, Journal of Negative & No Positive Results. Director Emérito de NUTRICION HOSPITALARIA, España

 <https://orcid.org/0000-0003-3234-6957>

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: doctorculebras@gmail.com (Jesús M. Culebras).

Recibido el 10 de enero de 2022; aceptado el 17 de enero de 2022.

Cómo citar este artículo:

Culebras JM. In Memoriam Joseph E Fischer (1937-2021). JONNPR. 2022;7(2):266-8. DOI: 10.19230/jonnpr.4673

How to cite this paper:

Culebras JM. In Memoriam Joseph E Fischer (1937-2021). JONNPR. 2022;7(2):266-8. DOI: 10.19230/jonnpr.4673



This work is licensed under a Creative Commons
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.



Ha muerto a los 84 años de edad Joseph E Fischer. En 1999 Fischer fue reconocido por *Archives of Surgery* como uno de los 24 cirujanos que más contribuciones significativas habían hecho en cirugía, en las áreas de investigación, cuidados críticos y educación quirúrgica⁽¹⁾.

Nacido en Brooklyn, NY, se formó en *Harvard Medical School* donde obtuvo el grado de *summa cum laude*. Hizo la residencia en cirugía en el hospital General de Massachusetts, en Boston. Tras un periodo de investigación con el Premio Nobel Julius Axwelrod, en 1968 pasó a formar parte de la plantilla docente de la Universidad de Harvard. En 1970 fue nombrado jefe de la unidad de hiperalimentación del hospital General de Massachusetts. En 1978, a los 41 años, fue nombrado Profesor Christian R. Holmes de cirugía y jefe del Departamento de cirugía de la Escuela de Medicina de la Universidad de Cincinnati, cargo que ocupó hasta 2001 en que se trasladó nuevamente a Boston para hacerse cargo del Departamento de Cirugía del *Beth Israel Deaconess Medical Center*. Al mismo tiempo fue nombrado profesor William V. McDermott de Cirugía.

A lo largo de su dilatada vida académica publicó 850 artículos científicos y editó 21 libros. sobre soporte nutricional, caquexia, sepsis, fístulas enterocutaneas y educación quirúrgica. Fischer durante su estancia en el hospital General de Massachusetts estableció de manera categórica que la nutrición parenteral era el tratamiento de elección en las fistulas intestinales de alto flujo⁽²⁾

Participó en el comité científico de trece revistas científicas, entre las que figuran *The American Journal of Surgery*, *Journal of American College of Surgeons*, *Archives of Surgery*, *Journal of Surgical Research*, y *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*.

A lo largo de su vida profesional recibió múltiples premios y distinciones y ocupó muchos puestos en órganos directivos de sociedades científicas.

En 1990, tuve el honor de ser invitado junto con Joseph Fischer y John Rombeau al Instituto Vishnevski de Cirugía en Moscú, en plena vigencia del estado soviético.

Fischer, de carácter muy fuerte, se distanció de la *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)* y fundó su propia sociedad, la *Society for Parenteral Alimentation* a la que nos invitó en varias ocasiones.

En 2008 fueron denunciados Fischer, el *Beth Israel Deaconess Medical Center*, su CEO y los médicos de la facultad de Medicina de Harvard por la Dra Carol Warfield, jefa de Departamento de Anestesia del *Beth Israel Deaconess Medical Center*, por discriminación sexual y represalias. No hubo ninguna actitud judicial por malapRACTICA contra Fischer pero el



hospital fue condenado al pago de siete millones de dólares⁽³⁾ a la Dra Carol Warfield. Se establecía en la sentencia que habría una serie de conferencias dedicadas a los logros de las mujeres en cirugía. Asimismo la Clínica del Dolor del *Beth Israel Deaconess Medical Center*, pasó a denominarse con el nombre de Carol Warfield.

A su viuda Karen y a sus hijos Erich y Alexandra les transmitimos nuestro mas hondo pesar

Referencias

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Josef_E._Fischer
2. PB Soeters, AM Ebeid, JE Fischer. Review of 404 patients with gastrointestinal fistulas. Impact of parenteral nutrition. - *Annals of surgery* 1979;190: 189-202
3. Kowalczyk, Liz (February 7, 2013). "Doctor gets \$7 million in Gender Bias Suit". *Boston Globe*.