

Cirugía bariátrica para controlar la diabetes

Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al.

Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes.

N Engl J Med 2012 Apr 26; 366 (17): 1567-76

La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 constituyen unas de las principales amenazas para la salud pública en los países occidentales. La cirugía bariátrica es un tratamiento eficaz para la obesidad mórbida. La mayoría de estos pacientes suelen tener asociada diabetes tipo 2, y su control suele mejorar cuando consiguen una reducción del peso corporal. Por este motivo, los autores realizaron este ensayo clínico aleatorizado, abierto, unicéntrico, para evaluar si la cirugía bariátrica es superior al tratamiento médico intensivo para controlar la diabetes en pacientes obesos.

Se incluyeron 150 pacientes obesos (índice de masa corporal de 27 a 43) con diabetes tipo 2 no controlada (HbA1c >7%) y se asignaron aleatoriamente a uno de tres grupos: tratamiento médico solo versus bypass gástrico en Y de Roux versus gastrectomía tubular. Ambos procedimientos quirúrgicos se realizaron por laparoscopia. Todos los pacientes recibieron tratamiento médico intensivo de acuerdo a las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) que incluye consejos sobre los hábitos de vida, control del peso, monitorización frecuente de la glucemia, administración de fármacos antidiabéticos aprobados por la FDA, y tratamiento para la hipertensión y la hipercolesterolemia.

No había diferencias en las características basales de los pacientes. La edad media era de 49 años, el 66% eran mujeres y el 74% de raza blanca. La duración media de la diabetes era de 8,5 años y el 44% estaban recibiendo insulina. Casi todos tenían varios factores de riesgo cardiovascular: el índice de masa corporal era superior a 35 en el 66%, el 63% eran hipertensos, el 84% tenían dislipemia, y el 32% eran fumadores. La hemoglobina glicosilada basal (HbA1c) era muy alta (media de 9.2%) lo que indica el mal control de la diabetes, y estaba peor en los dos grupos de tratamiento quirúrgico, aunque no alcanzaba la significación estadística

(tabla 1).

El 93% de los pacientes completaron 12 meses de seguimiento. En el grupo de tratamiento médico abandonaron 9 pacientes que dejaron de acudir a las visitas trimestrales y en el grupo de gastrectomía tubular abandonó un paciente en el que no se hizo la cirugía. No hubo muertes ni complicaciones de riesgo vital. No obstante, 4 pacientes tuvieron que ser reintervenidos.

La variable principal fue el porcentaje de pacientes que conseguían una HbA1c de 6% o menor a los 12 meses de seguimiento y se consiguió en el 39% de los pacientes operados frente a solo el 12% del tratamiento médico intensivo. En todos los grupos mejoró el control de la diabetes, bajando la HbA1c a 7,5% en el grupo de tratamiento médico y a 6,5% en los pacientes quirúrgicos. Esta mejoría se alcanzó a partir de los 3 meses y se mantuvo el resto del estudio. No se encontraron diferencias significativas entre las dos técnicas quirúrgicas excepto en la reducción del peso, que fue mayor en el grupo de bypass gástrico (-29.4 kg) que en el grupo de gastrectomía tubular (-25.1 kg) y en ambos muy superior al grupo de tratamiento médico (-5.4 kg). La utilización de fármacos para la diabetes, la hiperlipidemias y la hipertensión disminuyó en los pacientes de ambas técnicas

Tabla 1: Comparación de los tres grupos de tratamiento en los pacientes que completaron el estudio.

Parámetro	Tratamiento médico (n=41)	Bypass gástrico (n=50)	Gastrectomía tubular (n=49)
HbA1c basal (%)	8.9 ± 1.4	9.3 ± 1.4	9.5 ± 1.5
HbA1c a los 12 meses (%)	7.5 ± 1.8	6.4 ± 0.9*	6.6 ± 1.0*
Cambio de HbA1c (puntos porcentuales)	-1.4 ± 1.5	-2.9 ± 1.6*	-2.9 ± 1.8*
Pacientes con HbA1c ≤ 6% (%)	12	42*	37*
Pacientes con HbA1c ≤ 6% sin medicación para la diabetes (%)	0	42*	27*
Peso corporal basal (kg)	104.4 ± 14.5	106.7 ± 14.8	100.6 ± 16.5
Peso corporal a los 12 meses (kg)	99.0 ± 16.4	77.3 ± 13.0*	75.5 ± 12.9*
Reducción de peso (kg)	-5.4 ± 8.0	-29.4 ± 8.9*	-25.1 ± 8.5*#
Aumento de HDL-colesterol (%)	11.3 ± 25.7	28.5 ± 22.7*	28.4 ± 21.9*
Reducción de triglicéridos (%)	-14	-44*	-42
Reducción de proteína C reactiva (%)	-33.2	-84*	-80*
Pacientes que utilizan fármacos antidiabéticos al principio (%)	98	98	98
Pacientes que utilizan fármacos antidiabéticos a los 12 meses (%)	100	22*	49*
Pacientes que utilizan fármacos hipolipemiantes al principio (%)	83	86	78
Pacientes que utilizan fármacos hipolipemiantes a los 12 meses (%)	92	27*	39*
Pacientes que utilizan fármacos antihipertensivos al principio (%)	76	78	67
Pacientes que utilizan fármacos antihipertensivos a los 12 meses (%)	77	33*	27*

* p<0.01 con respecto a tratamiento médico intensivo; # p<0.05 con respecto a bypass gástrico.

quirúrgicas pero aumentó en los pacientes del grupo control (tabla 1). En definitiva, los pacientes intervenidos conseguían un mejor control de la diabetes sin necesidad de tratamiento médico; así, el 42% de los pacientes de bypass consiguieron una HbA1c ≤6% sin necesidad de medicación

También mejoraron otros factores de riesgo cardiovascular, como aumento de HDL, reducción de triglicéridos y reducción de proteína C reactiva, mejorando en todos los casos más con los tratamientos quirúrgicos (tabla 1). No obstante, no se encontraron diferencias entre los tres grupos en los niveles de colesterol ni en la presión arterial, si bien es verdad que se consiguió un control similar con menos medicación en los grupos de cirugía bariátrica.

En otro ensayo clínico reciente (N Engl J Med 2012 Apr 26; 366 (17): 1577-85) con 60 pacientes con índice de masa corporal superior a 35, también se demostró la superioridad de los procedimientos quirúrgicos: se consiguió la remisión de la diabetes a los 2 años en el 75% de los pacientes intervenidos con bypass gástrico y en el 95% de los intervenidos

mediante derivación biliopancreática, frente a ninguno con tratamiento médico.

El mecanismo por el que se produce una mejoría del control glucémico parece implicar una mejoría de la sensibilidad a la insulina, con una reducción marcada de los niveles de insulina y una atenuación de la inflamación crónica que se deduce de la reducción de la proteína C reactiva. El índice de masa corporal o la reducción de peso postquirúrgico no se correlacionaban bien con la mejoría del control glucémico, lo que nos indica que pueden influir otros factores. Los niveles de insulina en ayunas pueden ser un buen factor predictor de respuesta a esta cirugía, que algunos expertos empiezan a denominar cirugía metabólica. Incluso es posible que la cirugía sea útil para algunos pacientes diabéticos no obesos, pero se requieren estudios controlados que lo evalúen.

En definitiva, podemos concluir que estos ensayos clínicos demuestran que la cirugía bariátrica es eficaz para controlar la diabetes en pacientes obesos. Aunque todas las técnicas quirúrgicas consiguen

buenos resultados, estos estudios no tenían un tamaño muestral suficiente para demostrar diferencias entre ellas. Posiblemente la técnica más recomendable podría ser el bypass gástrico porque presenta menos complicaciones que la derivación biliopancreática y porque parece más eficaz que la gastrectomía tubular, pero según las características del paciente puede estar indicada una técnica diferente.

A pesar de estos buenos resultados, son necesarios más estudios para demostrar si se la cirugía bariátrica consigue reducir la morbimortali-

dad cardiovascular a largo plazo porque algunos pacientes intervenidos recuperan el peso con los años y el beneficio puede atenuarse. Por lo tanto, no podemos recomendar la cirugía bariátrica para todos los pacientes obesos con diabetes porque como cualquier procedimiento quirúrgico puede tener complicaciones, aunque sean muy poco frecuentes con intervención laparoscópica. Pero sí que debemos tener en cuenta la cirugía bariátrica para aquellos pacientes obesos con diabetes difícil de controlar con tratamiento médico.

Francisco ABAD SANTOS

La combinación de dos fármacos antidepresivos no mejora la eficacia

Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, et al.

Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study.

Am J Psychiatry 2011; 168: 689-701

La depresión mayor es una enfermedad grave, incapacitante, que presenta una alta prevalencia: 7-12% de los hombres y 20-25% de las mujeres la padecen a lo largo de su vida. Se caracteriza por episodios recurrentes que con frecuencia duran más de 2 años. Los fármacos antidepresivos tienen una eficacia limitada porque solo consiguen la remisión en el 30-35% de los pacientes.

Algunos estudios pequeños parecen indicar que la combinación de dos fármacos antidepresivos puede conseguir tasas de remisión más altas, aunque también podría aumentar la frecuencia de efectos adversos. Para evaluar esta hipótesis, se realizó este ensayo clínico, aleatorizado, simple-ciego, en 665 pacientes externos que padecían un trastorno depresivo mayor, moderadamente grave, crónico y/o recurrente. Se asignaron aleatoriamente a recibir tratamiento antidepresivo con una de las siguientes combinaciones de fármacos: escitalopram (hasta 20 mg/día) asociado a placebo, bupropión de liberación sostenida (hasta 400 mg/día) asociado a escitalopram, o venlafaxina de liberación prolongada (hasta 300 mg/día) asociada a mirtazapina (hasta 45 mg/día). El estudio era simple ciego porque el primero de los dos fármacos era conocido por el paciente pero el segundo no; sin embargo, el psiquiatra conocía la medicación administrada a cada sujeto y podía ajustar la dosis en base al resultado de la escala de 16 ítem Quick Inventory of Depressive

Symptomatology – Clinician-Rated (QIDS-C) y a la aparición de acontecimientos adversos.

El 68% de los pacientes eran mujeres, el 67% de raza blanca y el 27% de raza negra. El 78% padecía una depresión recurrente y el 56% depresión crónica (en un tercio era crónica y recurrente a la vez).

La variable principal fue la tasa de remisión a las 12 semanas, medida con la escala de 16 ítem evaluada por el propio paciente: Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self Report (QIDS-SR). Se consideraba que la depresión había remitido si en las dos últimas evaluaciones la puntuación era ≤ 5 en una y ≤ 7 en la otra. No se encontraron diferencias entre los tres grupos de tratamiento, ya que la tasa de remisión a las 12 semanas estaba entre 37.7% y 38.9% para todos ellos (ver tabla 1). Las tasas de respuesta medida como una reducción mayor o igual al 50% en la misma escala también fueron similares: de 51.6 a

Tabla 1: Comparación de los tres grupos de tratamiento antidepresivo (análisis por intención de tratar).

	Escitalopram + placebo	Bupropión + escitalopram	Venlafaxina + mirtazapina	p
Evaluación a las 12 semanas				
Pacientes incluidos	224	221	220	
Pacientes que completan el tratamiento agudo	181 (80.8%)	162 (73.3%)	166 (75.5%)	
Semanas de tratamiento	10 ± 3.9	9.6 ± 4.0	10 ± 3.8	ns
Remisión*	38.8%	38.9%	37.7%	ns
Respuesta#	51.8%	51.6%	52.4%	ns
Efectos adversos leves	51.6%	42.9%	36.2%	<0.05
Efectos adversos moderados	22.5%	26.2%	30.5%	<0.05
Efectos adversos graves	4.2%	10.0%	15.2%	<0.05
Evaluación a los 7 meses de tratamiento				
Pacientes incluidos	169	151	159	
Pacientes que completan el tratamiento agudo	151 (89.3%)	133 (88.1%)	137 (86.2%)	
Semanas de tratamiento	20.5 ± 10.3	19.1 ± 10.8	20.1 ± 10.4	ns
Remisión*	46.0%	46.6%	41.8%	ns
Respuesta#	59.4%	58.4%	57.4%	ns
Efectos adversos leves	50.2%	41.9%	35.2%	<0.05
Efectos adversos moderados	24.4%	28.6%	34.3%	<0.05
Acontecimientos adversos graves	5.2%	10.0%	15.7%	<0.05

* Se considera remisión si en las dos últimas evaluaciones de la escala QIDS-SR ≤ 5 en una y ≤ 7 en otra.

Se considera respuesta una reducción $\geq 50\%$ en QIDS-SR

52.4% (tabla 1). Tampoco se encontraron diferencias en la calidad de vida.

Los pacientes que había alcanzado una respuesta aceptable a las 12 semanas de acuerdo al criterio del psiquiatra, podían continuar el tratamiento hasta 28 semanas. Así, también se evaluó la respuesta a los 7 meses y tampoco se encontraron diferencias en ninguna de las variables de comparación (tabla 1).

Sí que se encontraron diferencias en el perfil de acontecimientos adversos que fueron más graves en el grupo de venlafaxina más mirtazapina, tanto a las 12 semanas como a los 7 meses (ver tabla 1). El grupo de escitalopram asociado a bupropión también presentó acontecimientos adversos más graves que los pacientes que recibieron solo escitalopram, pero no se alcanzó la significación estadística para estas diferencias. Esta mejor tolerabilidad de la monoterapia con escitalopram se traduce en una mayor número de pacientes que completan el tratamiento en

ese grupo en comparación con los pacientes que recibieron dos antidepresivos (ver tabla 1). Del mismo modo, muchos de los pacientes asignados a los grupos de combinación no llegaron a recibir las dosis previstas de antidepresivos por problemas de tolerabilidad.

Conclusión:

Este ensayo clínico muestra que la combinación de dos antidepresivos no aporta ningún beneficio para el tratamiento de la depresión mayor crónica y/o recurrente, y sin embargo, aumenta de forma importante la incidencia de acontecimientos adversos graves. No obstante, es posible que en algunos pacientes concretos, o con otras combinaciones diferentes de antidepresivos, se pueda alcanzar una mejor respuesta combinado dos fármacos, pero esto requiere realizar otros estudios para demostrarlo.

Francisco ABAD SANTOS