

Monofilamento de Semmes-Weinstein

Carlos Pesquera González

Facultativo Especialista de Área. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica y progresiva que se acompaña de un riesgo aumentado de presentar varias complicaciones sistémicas. Las que afectan al sistema nervioso, conocidas como neuropatía diabética (ND), son las complicaciones más frecuentes en los pacientes con DM. La ND está en la base de la aparición de ulceraciones en los pies de los diabéticos, que a su vez es la lesión que habitualmente precede a la amputación. El conjunto de estos trastornos, denominado de manera global pie diabético, conlleva una alta morbimortalidad, costes económicos y laborales, incapacidad, etc. La detección precoz de la ND y del pie con riesgo de lesión, dentro de programas de prevención de pie diabético, se asocia con una reducción de la tasa de amputaciones y de recidiva de las úlceras. Dentro de los métodos de detección de ND y de pie diabético con riesgo de ulceración, uno de los más sencillos y eficaces es la evaluación de la sensibilidad superficial y su pérdida, mediante el empleo del monofilamento (MF) de Semmes-Weinstein.

DESARROLLO HISTÓRICO DEL MONOFILAMENTO

Las primeras referencias del uso del MF para valorar la sensación de presión superficial en la piel proceden del fisiólogo alemán Max von Frey, de finales del siglo XIX, que utilizó como material de experimentación crines de caballo de diferentes longitudes y grosores. Observó que la presión ejercida por el cabello sobre una superficie, al curvarse, era siempre igual, independientemente de la fuerza o de la presión ejercida por el explorador. Semmes y Weinstein desarrollaron un MF de nailon colocado en un soporte plástico de mano para evaluar la neuropatía periférica en pacientes con daño cerebral. Las ventajas del nailon eran que su síntesis química aportaba material en cantidades ilimitadas y de características homogéneas, que su capacidad

de absorción de la humedad era menor y, sobre todo, que se podía disponer de MF que soportaban mayor presión sin curvarse, de 1 a 300 g (la fuerza generada por las crines de caballo era inferior a 1 g). Paul Brand, un médico misionero que trabajaba en la India con pacientes con lepra, observó que estos pacientes se lesionaban las extremidades sin sufrir dolor y continuaban dañándose las zonas lesionadas, lo que impedía su curación. Demostró que las lesiones no se debían a falta de cuidados higiénicos, sino a la pérdida de sensibilidad protectora provocada por la neuropatía periférica. Cuando se trasladó a Estados Unidos, observó que los pacientes con DM presentaban ulceraciones en los pies similares a las que había visto y estudiado en los pacientes con insensibilidad por lepra, y recomendó el empleo del MF como cribado de la ND. Desde entonces se ha generalizado el uso del MF en la evaluación de la sensibilidad protectora en los pacientes con DM.

FUNDAMENTO DEL MONOFILAMENTO

El uso de MF en la valoración de la sensibilidad se basa en que están fabricados con unas determinadas especificaciones de longitud, grosor y material, que hacen que se abomben a partir de la aplicación de una determinada presión longitudinal. Se trata de un filamento de nailon, por lo general unido a un mango de plástico, que al doblarse aplica una presión constante del orden de varios gramos (generalmente 10 g), independientemente de la fuerza que aplique el explorador. Esa presión sobre la superficie cutánea es siempre la misma, incluso tras combarse. De esta manera puede explorarse la sensibilidad cutánea a diferentes grados de presión aplicada, dependiendo del tipo de MF utilizado. La longitud de los MF es siempre la misma (38 mm), mientras que su diámetro varía entre 0,635 y 1,143 mm. Los diferentes tipos de MF se identifican por un número, en el rango de 1,65 a 6,65, que deriva de la aplicación de la siguiente fórmula:

$$\text{Valor nominal} = \text{Log}_{10} \{ \text{fuerza (en mg)} \cdot 10 \}$$

El MF más ampliamente utilizado es el de 5,07, que da una presión de 10 g, ya que es el que mejor se correlaciona con la presencia de ulceraciones y con el riesgo de desarrollarlas en estudios prospectivos.

NEUROPATÍA DIABÉTICA Y PIE DIABÉTICO

Los pacientes con DM pueden presentar, en el curso evolutivo de su enfermedad, varias complicaciones que afectan a múltiples órganos, tales como la enfermedad cardiovascular, la ceguera o la insuficiencia renal. Además, están expuestos a sufrir un conjunto de alteraciones en las extremidades inferiores conocidas globalmente como pie diabético. El Consenso Internacional sobre el Pie Diabético (siguiendo las directrices de la Organización Mundial de la Salud) define el pie diabético como la infección, ulceración o destrucción de los tejidos profundos relacionados con alteraciones neurológicas y distintos grados de enfermedad vascular periférica en las extremidades inferiores. Las complicaciones de los pies son muy frecuentes en los pacientes con DM. Uno de cada siete diabéticos desarrollará algún tipo de lesión en los pies a lo largo de su vida. La prevalencia de úlceras en los pies de los diabéticos es del 4-10% en los países desarrollados, con una incidencia anual del 2-6%. Estas cifras son todavía más elevadas cuando se considera la edad, y se alcanza una incidencia anual del 5-10% en pacientes mayores de 50 años. Otro de los aspectos importantes de las úlceras radica en que con frecuencia son una etapa previa a la amputación. En un 85% de las veces, las ulceraciones preceden a todas las amputaciones en las extremidades inferiores de los pacientes con DM. Hay que resaltar que un 40-60% de las amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores, en el mundo desarrollado, se practican a pacientes con DM. La prevalencia de amputaciones entre la población diabética es del 0,2-2%. Además, la amputación en el paciente con DM implica un riesgo elevado de mortalidad tanto en el período perioperatorio (6%) como, fundamentalmente, en los meses subsiguientes, y alcanza cifras tan elevadas como del 50% a los tres años de la amputación.

Se han identificado múltiples factores de riesgo para el desarrollo de úlceras en los pies de los pacientes con DM (tabla 1). El más importante es la ND, que está presente en la inmensa mayoría de los pacientes con úlceras, tanto de forma aislada como combinada con la arteriopatía periférica. El estado de la vascularización periférica es el principal elemento determinante de la evolución de la úlcera, de su pronóstico y del riesgo de sufrir amputación.

Tabla 1: Factores de riesgo de úlceras en pie diabético

- Úlcera o amputación previa
- Neuropatía sensitiva y motora
- Enfermedad vascular periférica
- Traumatismos externos
- Alteraciones de la biomecánica del pie
- Disminución de la visión
- Situación socioeconómica desfavorable

Neuropatía diabética

La ND es la complicación crónica más frecuente de la DM, ya que está presente en el 30-70% de los individuos con esta enfermedad. Esta cifra tan variable de la prevalencia se debe tanto a la variabilidad de la población estudiada como de los métodos diagnósticos empleados. La ND se define como la presencia de síntomas o signos de disfunción de los nervios periféricos en personas con DM tras la exclusión de otras causas. La ausencia de sintomatología no sirve para excluir la presencia de ND, dado que muchos pacientes sólo tendrán hallazgos patológicos en la exploración clínica o empleando técnicas diagnósticas complementarias. La forma más común de ND es una polineuropatía sensitiva y motora, distal y de predominio en las extremidades inferiores. Todos los tipos de fibras nerviosas (motoras, sensitivas y autonómicas) están afectadas en la ND. La neuropatía periférica es un factor de riesgo importante para la aparición de úlceras, incluso en ausencia de cualquier sintomatología clínica, y está presente en el 80-90% de las lesiones de pie diabético. Los mecanismos por los que la ND favorece la úlcera son variados. Por una parte, la disminución de la sensibilidad al dolor y de la sensibilidad táctil, térmica y de posición hace que el pie sea más vulnerable ante las agresiones externas y disminuye la capacidad de reacción del individuo ante las agresiones sobre la superficie cutánea. Por otra, la pérdida de tono muscular y la atrofia muscular, características de la afectación motora, provocan alteraciones en la estática del pie y aparición de deformidades y de zonas de presión aumentada, sobre todo en la región plantar y lateral del pie. Por último, la alteración autonómica condiciona una pérdida de sudoración y el desarrollo de una piel seca y agrietada, con un mayor riesgo de pérdida de la continuidad cutánea, lo que favorece la colonización y la infección bacteriana.

Valoración diagnóstica de la neuropatía diabética

Dado que la pérdida de sensibilidad es un importante factor de riesgo de aparición de úlceras en el pie del diabético

tico, se recomienda realizar una exploración neurológica periódica de los pies de los diabéticos, en el contexto de una exploración más amplia que incluya la inspección cutánea y de la morfología del pie, la valoración musculoesquelética y la evaluación del estado vascular periférico. El diagnóstico de ND requiere un examen clínico extenso y complejo que no resulta fácil en la práctica clínica. Cuatro pruebas sencillas permiten valorar la ND de manera rápida y eficaz: la valoración de la sensibilidad algésica con un palillo romo, la sensibilidad térmica con el mango metálico del diapasón, la sensibilidad vibratoria con el diapasón de 128 Hz (también con el diapasón graduado o con el neurotensiómetro), la sensibilidad a la presión con el MF de 10 g y la valoración de los reflejos aquileos con el martillo de reflejos (tabla 2). La utilización de dos de estas pruebas permite detectar el 87% de los casos de polineuropatía diabética simétrica distal.

Pérdida de sensibilidad protectora

El examen clínico recomendado para la evaluación de la ND está dirigido no tanto a diagnosticar estadios incipientes de ND, sino más bien a identificar la presencia de la pérdida de sensibilidad protectora. En estudios prospectivos hay cinco pruebas clínicas sencillas que han demostrado su utilidad para diagnosticar la pérdida de sensibilidad protectora: el MF de 10 g, el diapasón de 128 Hz, la discriminación con un alfiler (palillo), la valoración del reflejo aquileo y el umbral de sensibilidad vibratoria determinado con un neurotensiómetro. Se aconseja emplear al menos dos pruebas, una de las cuales, según la opinión generalizada, debería ser el MF. Si las dos pruebas son normales, podemos asegurar razonablemente que no hay pérdida de la sensibilidad protectora, mientras que si al menos una de las dos pruebas realizadas es anormal, ello indicaría la presencia de pérdida de la sensibilidad protectora. Así, el Consenso

Internacional sobre el Pie Diabético recomienda como prueba de elección el MF, por su sencillez y bajo coste. El grupo de trabajo de cuidados de los pies de la Asociación Americana de Diabetes aconseja realizar dos pruebas, una de las cuales debería ser el MF. En España, el grupo del Hospital Clínico San Carlos aconseja, si se opta por un estudio reducido, la exploración con MF como método de cribado, ya que identifica a más del 90% de los pacientes determinados con pruebas más completas, además de por su sencillez y rapidez.

EXPLORACIÓN CON EL MONOFILAMENTO

Técnica

Existen varias modalidades de exploración con el MF que afectan al tipo de MF utilizado, al número y la localización de las zonas que se van a explorar, al número de repeticiones de la exploración, al método de interrogatorio, a la valoración de los resultados, etc. En la tabla 3 se encuentra la descripción de la exploración con el MF según las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2 del Sistema Nacional de Salud. En la figura 1 se observan los tres pasos de la técnica del MF: aproximación y contacto con la superficie cutánea, curvado del MF con presión mantenida durante 1-2 s y retirada del MF de la piel.

Reproducibilidad

Los trabajos iniciales realizados en la década de 1970 en pacientes con lepra obtuvieron niveles de concordancia muy elevados. En la DM la reproducibilidad de la exploración con el MF, tanto intra como interobservador, es moderada, y es mayor cuando se explora la planta del pie ($k = 0,38-0,54$) que cuando se evalúa la sensibilidad en el arco plantar, el talón o el dorso del pie ($k = 0,22-0,38$). Para mejorar los resultados obtenidos es importante atender a varias cuestiones técnicas que se resumen en la tabla 4. Además, hay que considerar la calidad intrínseca del MF, empleando sólo MF adecuadamente validados. Se han observado diferencias de hasta un 10% en la fuerza aplicada por distintos MF comerciales. Tras su empleo repetido, el MF pierde parcialmente sus características de constancia en la fuerza aplicada al curvarse, por lo que se recomienda que tras 100 aplicaciones (aproximadamente 10 pacientes explorados) se deje un período de reposo de al menos 24 h. Lógicamente, también se debe descartar cualquier MF con alteraciones graves, como roturas, desgaste, curvaturas, etc. Los modelos de MF disponibles son muy variados (figura 2).

Tabla 2: Pruebas diagnósticas de neuropatía diabética

Parámetro evaluado	Técnica
Sensibilidad algésica	Palillo romo y puntiagudo
Sensibilidad térmica	Mango de diapasón Barras fría y caliente
Sensibilidad a la presión	Monofilamento
Sensibilidad vibratoria	Diapasón de 128 Hz Diapasón calibrado Neurotensiómetro
Reflejos aquileos	Martillo de reflejo

Tabla 3: Utilización del monofilamento

- Evalúa la sensibilidad a la presión y táctil, lo que se ha denominado «sensibilidad protectora»
- Se trata de un filamento de nailon unido a un mango, que al doblarse aplica una presión constante de 10 g, con independencia de la fuerza con que lo aplique el explorador

Normas para utilizar el monofilamento

- Se aplica perpendicularmente a la piel del paciente y la presión se va incrementando hasta que el MF se dobla. Es entonces cuando se valora
- No debe mantenerse apoyado durante más de 1-2 s

La exploración se realizará en cuatro puntos plantares de cada pie: primer dedo (falange distal), base del primer, tercer y quinto metatarsianos

- Por cada una de estas localizaciones se puntuará 1 o 0, según el paciente sea o no sensible. La suma de valores nos dará el índice de sensibilidad al MF (de 0 a 8)
- Un paciente se considerará sensible sólo cuando la puntuación obtenida sea de 8/8

Precauciones en el uso del monofilamento

1. Procurar que los pacientes tengan una experiencia previa: aplicar el MF en una zona distinta y fácil de apreciar (extremidades superiores, cara, etc.), para que puedan hacerse una idea del tipo de sensación
2. Durante la exploración: el paciente cerrará los ojos y se le dirá: «Ahora voy a ponerle este aparato en distintos puntos de los dos pies: avíseme cuando lo sienta e intente decirme dónde lo siente: en qué pie, en el dedo, en la planta...». En el momento que apliquemos el MF, evitar la pregunta: «¿Lo nota ahora?». En algún momento, hacer la pregunta sin apoyar el MF
3. En los pacientes con algunos puntos insensibles se repetirá la exploración en esos puntos al finalizar la primera (exploración repetida en dos tiempos). Si en la segunda ocasión es sensible, se considerará ese punto como sensible

En los pacientes con todos los puntos sensibles (índice MF = 8) es suficiente con una sola vez

(Nota: Cuando exista hiperqueratosis, el MF se aplicará en la zona circundante a ésta, o bien se repetirá la exploración cuando se haya eliminado la callosidad).

MF: monofilamento.

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N.º 2006/08.

Figura 1: Técnica del monofilamento. A) Aproximación y contacto con la superficie cutánea. B) Monofilamento combado, que ejerce presión durante 1-2 s. C) retirada del monofilamento de la piel.



Figura 2: Diferentes tipos de monofilamento (A y B).

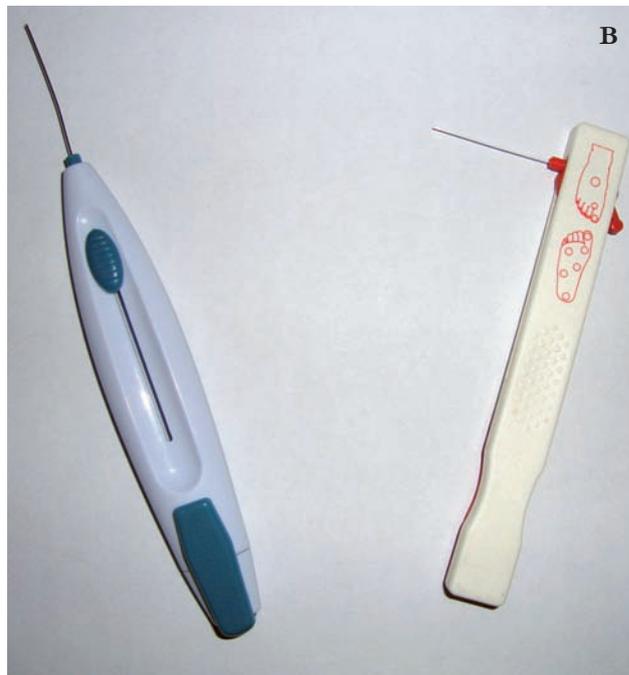
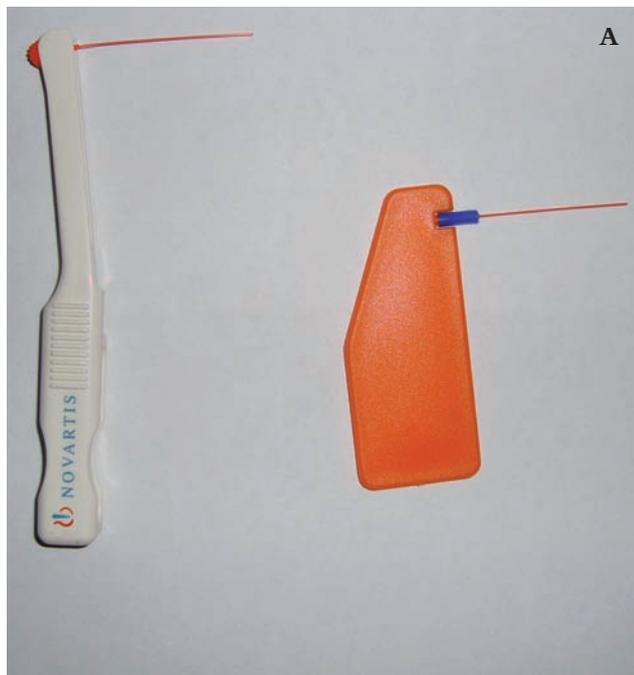


Tabla 4: Precauciones para mejorar los resultados con el monofilamento

- Paciente colaborador, alerta
- Explicación previa del procedimiento, con prueba en la mano o el brazo
- Mantener el pie oculto de la visión del paciente
- Aplicar hasta que se doble, perpendicular, durante 1-2 s y liberar la presión
- Pedir al paciente que responda sí o no
- Repetir en cada punto
- Utilizar un monofilamento adecuado

Números de puntos que hay que explorar

Tanto el número de zonas valoradas con el MF como su localización no se han estandarizado por completo. El número de puntos que se recomienda explorar oscila entre cuatro y diez. En individuos normales la sensibilidad al MF es mayor en el dorso del pie y menor en el talón. La gran mayoría de las recomendaciones de los expertos consideran que la exploración de cuatro puntos de la planta del pie (la zona plantar del primer dedo y la base del primer, tercer y quinto metatarsianos) representa la exploración óptima. Si se aumenta el número de puntos que se ex-

ploran de cuatro a ocho (considerando patológico cuando al menos una zona es insensible), se consigue mejorar ligeramente el porcentaje de pacientes con pérdida de sensibilidad protectora (el 95% en vez del 90%). El número de puntos insensibles al MF necesarios para considerar la exploración como patológica también ha sido objeto de discusión: si la anormalidad del test se define como al menos uno de los cuatro puntos insensibles, la especificidad del test es del 60%; si el requisito de anormalidad es el hallazgo de los cuatro puntos insensibles, la especificidad aumenta a un 80% (sin embargo, en ambos casos la sensibilidad es similar, alrededor del 90%).

Tipos de monofilamentos

Se han empleado MF con un rango de fuerza aplicada muy variable (1-100 g/cm). Todos ellos detectan la pérdida de sensibilidad protectora, pero con distintos valores de sensibilidad y especificidad. En los estudios prospectivos de predicción de aparición de ulceraciones, el más empleado ha sido el de 10 g. El MF de 4 g parece más útil para diagnosticar ND precoz. De manera previsible, en pacientes con úlcera, la insensibilidad al MF de 4 g es muy específica de ND (100%), pero a costa de una menor sensibilidad (66%). Se considera que podría ser complementario en la valoración de DM tras el cribado inicial con el MF de 10 g.

VALOR CLÍNICO DEL MONOFILAMENTO

Se puede considerar la utilidad clínica del MF en tres situaciones: cribado de la ND, valoración del riesgo de ulceración y utilidad de su empleo para reducir las tasas de ulceraciones o amputaciones.

Monofilamento como prueba de cribado en la neuropatía diabética

La exploración de la sensibilidad táctil mediante MF no es una prueba que pretenda un diagnóstico de ND. Su objetivo es detectar a pacientes con ND en situación de riesgo de desarrollar ulceraciones. Aunque el diagnóstico preciso de ND requiere exámenes más complejos y lentos, la exploración con MF tiene también utilidad para el diagnóstico de ND, sobre todo cuando se utiliza con otras exploraciones.

Feng et al. han publicado recientemente una revisión sistemática del valor de la exploración con MF como cribado de la ND. Seleccionaron 30 artículos, con más de 8.000 pacientes evaluados. La metodología empleada en el uso del MF, así como el test de referencia empleado para el diagnóstico de ND, eran muy variados. Cuando la prueba de referencia de comparación es el estudio electrofisiológico de la velocidad de conducción nerviosa, la sensibilidad del MF es del 57-93%, con una especificidad del 75-100%. Si un diabético tiene alterada la prueba de sensibilidad con MF, podemos asegurar con una altísima seguridad que el paciente tiene una ND (el valor predictivo positivo es del 84-100%). Por el contrario, si el test del MF es normal, no podemos descartar del todo la ND (el valor predictivo negativo es del 36-94%). Estos resultados son los esperados con una exploración que detecta ND más grave y con mayor riesgo de ulceración.

También se ha comparado el MF con otras pruebas diagnósticas de ND, fundamentalmente el diapason, el pabillo romo, los reflejos aquileos y el umbral de sensibilidad vibratoria con diapason graduado o con neurotensiómetro. Aunque los resultados no son homogéneos, el MF es, en términos generales, el mejor test para la valoración inicial de ND, aunque es preferible su combinación con una segunda prueba.

Monofilamento en la predicción de ulceraciones

La prevención de las complicaciones del pie diabético comienza con la identificación de los pies con riesgo. Va-

rios datos clínicos se asocian con el riesgo de aparición de úlceras, como la historia de ulceraciones previas, la amputación previa en las extremidades inferiores, la duración de la DM superior a 10 años, un pobre control glucémico o una agudeza visual reducida. También son de interés los datos obtenidos de la inspección de los pies, como la presencia de deformidades, la movilidad articular disminuida, la piel seca o fisurada, y del calzado. Varias pruebas diagnósticas que valoran la ND se asocian con el desarrollo posterior de úlceras: el neurotensiómetro, el MF y la ausencia de los reflejos aquileos. Hasta el año 2007, sólo un estudio de casos y controles y cinco estudios de cohortes evalúan la capacidad predictiva de la valoración de la sensibilidad con MF para el desarrollo de úlceras, y se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los diabéticos con pies sensibles o no al MF de 10 g (*odds ratio* entre 2 y 10). Los mejores resultados parecen obtenerse con la determinación del umbral de sensibilidad vibratoria con el neurotensiómetro.

La disparidad de los resultados obtenidos se aprecia en los dos estudios comentados a continuación. Pham (*Diabetes Care*, 2000) publica los resultados del seguimiento de 248 pacientes con DM durante una media de 30 meses. Un 29% de ellos desarrolló úlceras en los pies. El 91% de los pacientes con úlceras presentaba al inicio una sensibilidad alterada en la exploración con MF, frente a un 66% en el caso de los pacientes que no desarrollaron úlceras. Boyko (*Diabetes Care*, 2006) controló a 1.285 pacientes diabéticos sin úlceras previas durante algo más de tres años, y encontró que un 60% de los pacientes que desarrollaron úlceras y un 33% de los que no las desarrollaron presentaban insensibilidad al MF.

Singh, en 2005, revisó, a partir de tres estudios prospectivos de cohortes, el riesgo de desarrollar úlceras en los pacientes con DM. El MF identifica a personas en situación de riesgo aumentado de ulceración con una sensibilidad del 66-91%, una especificidad del 34-86%, un valor predictivo positivo del 18-39% y un valor predictivo negativo del 94-95%.

En trabajos aislados, otros parámetros han tenido mejor capacidad de predicción de la aparición de úlceras, como varios datos clínicos, el MF de 2 g, el diapason o el neurotensiómetro.

Monofilamento y reducción de riesgo

El objetivo final de los programas de cribado y prevención de las lesiones de pie diabético es la reducción en las

tasas de aparición de úlceras y amputaciones. La demostración de la efectividad de estas acciones es difícil, al igual que la del valor de la utilización aislada del MF. Sólo un ensayo clínico aleatorizado evalúa la eficacia de un programa de intervención (incluyendo educación, recomendaciones de higiene, valoración de riesgo y cuidados podológicos) frente a un grupo de no intervención. En el grupo de intervención se apreció una tendencia no significativa de menos úlceras y amputaciones menores, y significativa para amputaciones mayores. En otros trabajos se analizan los resultados haciendo la comparación con controles históricos o valorando los resultados obtenidos antes y después de la intervención, y se demuestran reducciones de la tasa de úlceras o de amputaciones en los grupos de intervención preventiva. En todos ellos la valoración del riesgo se establece en relación con la inspección de los pies, la valoración vascular y el empleo del MF.

Monofilamento en la práctica clínica

El valor diagnóstico del MF, junto con su capacidad predictiva de riesgo y su eficacia, además de la sencillez de su empleo, ha determinado que se esté recomendando de forma generalizada por las diferentes sociedades científicas y grupos nacionales implicados en el manejo de la DM. La recomendación generalizada (p. ej., de la Asociación Americana de Diabetes, la Asociación Canadiense de Diabetes, el NICE [National Institute for Health and Clinical Excellence] británico o la Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Sanidad y Consumo [GPC del MSC]) es incluir dentro de los cuidados periódicos del paciente con DM la valoración del riesgo de pie diabético, incluyendo la realización de la exploración de la sensibilidad protectora con el MF, si es posible con una periodicidad anual. La frecuencia de la exploración del pie varía en función del riesgo establecido (tabla 5).

Tabla 5: Clasificación del riesgo de pie diabético

Riesgo	Características	Frecuencia de inspección
Bajo	Sensibilidad conservada, pulsos palpables	Anual
Aumentado	Neuropatía, ausencia de pulso u otro factor de riesgo	Cada 3-6 meses
Alto	Neuropatía o pulsos ausentes junto a deformidad o cambios en la piel	Cada 1-3 meses
	Úlcera previa	Tratamiento individualizado
	Pie ulcerado	Posible derivación

BIBLIOGRAFÍA

- Armstrong DG. The 10-g monofilament. The diagnostic divining rod for the diabetic foot? *Diabetes Care* 2000;23:887.
- Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment. *Diabetes Care* 2008;31:1679-85.
- Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004;27:1458-86.
- Calle-Pascual AL, Runkle I, Díaz JA, Durán A, Romero L. Técnicas de exploración de la sensibilidad en la patología del pie. *Av Diabetol* 2006;22:42-9.
- Feng Y, Schlösser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *J Vasc Surg* 2009;50:675-82.
- Forouzandeh F, Aziz A, Abolhasani F, Larijani B. Comparison of different screening tests for detecting diabetic foot neuropathy. *Acta Neurol Scand* 2005;112:409-13.
- Grupo de Trabajo Internacional sobre Pie Diabético. Consenso internacional sobre el pie diabético. Madrid; 2001.
- Mayfield JA, Sugarman JR. The use of the Semmes-Weinstein monofilament and other threshold tests for preventing foot ulceration and amputation in persons with diabetes. *J Fam Pract* 2000;49(Suppl):S17-29.
- Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001;24:250-6.
- Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005;293:217-28.

Tratamiento de la diabetes, cáncer e insulina glargina: ¿una tormenta de verano?

Manel Mata Cases

Médico de Familia. Cap La Mina. Sant Adrià de Besòs. Barcelona

DIABETES Y RIESGO DE CÁNCER: UNA ASOCIACIÓN CONOCIDA

Estudios observacionales realizados en diferentes poblaciones han mostrado que la diabetes se asocia a tres de las cinco causas principales de muerte por cáncer: carcinoma de colon, de páncreas y de mama. El exceso de riesgo es del 30% para el de colon, del 50% para el de páncreas y del 20% para el de mama¹. También la obesidad y la resistencia a la insulina se han asociado a un exceso de riesgo de cáncer, lo que sugiere que no se trata de un problema relacionado específicamente con la hiperglucemia¹. En algunos estudios observacionales se ha relacionado el uso de sulfonilureas o de insulina con un aumento de la incidencia^{2,3} o la mortalidad⁴ por cáncer en comparación con otros tratamientos, lo que apunta a la hiperinsulinemia como nexo de unión entre obesidad abdominal, diabetes y cáncer. Así, por ejemplo, en el estudio de Evans et al., en un registro poblacional escocés, la incidencia de cáncer fue del doble en los pacientes tratados con sulfonilureas o insulina frente a metformina en monoterapia (*hazard ratio* [HR] = 2)². También en el estudio de Yang et al. la incidencia de cáncer de colon fue del doble (HR = 2,1) en los pacientes tratados con insulina respecto a los tratados con otros fármacos o dieta³, así como en el reciente estudio de casos y controles de Li et al., en que el riesgo de cáncer de páncreas fue también menor con metformina (*odds ratio* [OR] = 0,38) en comparación con los pacientes que nunca habían tomado y, en cambio, fue mucho mayor en los tratados con insulina (OR = 4,99) o con secretagogos (OR = 2,52) respecto a los que no tomaron ninguno de los dos fármacos⁴. Finalmente, en el estudio de Bowker et al., la mortalidad por cáncer fue mayor con insulina (HR = 1,9) o sulfonilureas (HR = 1,3) que con metformina en monoterapia⁵. La cuestión es si esto se debe a un aumento del riesgo de cáncer atribuible a la insulina o a un efecto protector de la metformina. Si bien es cierto que no se puede descartar que exista un sesgo de indicación, pues la metformina se utiliza en pacientes más

jóvenes que la insulina o las sulfonilureas, probablemente se debe a que la metformina tiene un efecto antitumoral⁶. Existen numerosas evidencias de que la metformina tiene un efecto antitumoral al aumentar la señalización de la vía de la AMP-proteincinasa activada (AMPK), con lo que mejora la supervivencia de pacientes con cáncer; por ello actualmente se está utilizando en protocolos de tratamiento de cáncer de mama, incluso en pacientes que no son diabéticos^{1,6}.

Con los conocimientos de que se dispone en la actualidad no es posible saber a ciencia cierta si el origen del riesgo aumentado de cáncer en los pacientes con diabetes está en la hiperinsulinemia reactiva a la resistencia a la insulina, característica que presentan la mayor parte de los diabéticos con sobrepeso u obesidad, o si el problema radica en los niveles circulantes elevados producidos por los secretagogos (fundamentalmente las sulfonilureas) o la propia insulina inyectada de manera exógena. La investigación científica a nivel celular y en animales sugiere que la resistencia de insulina puede ser un factor muy importante, pero se necesitan más estudios para comprender el mecanismo de la asociación entre niveles elevados de insulina y cáncer.

INSULINA Y RIESGO DE CÁNCER

Los estudios que relacionan el cáncer con la insulina se basan en la afinidad que tiene ésta por los receptores del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (*insulin growth factor-1* [IGF-1]) que se expresa en la membrana de las células tumorales¹. El receptor de la insulina y el del IGF-1 comparten numerosas características moleculares. El IGF-1 desempeña un importante papel en la progresión y, posiblemente, en el desarrollo del cáncer, pues activa la mitogenicidad. En algunos estudios epidemiológicos se ha observado que los pacientes con niveles elevados de IGF-

1 presentan un riesgo de cáncer que es el doble en comparación con los que tienen valores normales. Los análogos de la insulina difieren de la insulina humana en su afinidad por el receptor IGF-1 y, por tanto, en su actividad mitogénica relativa. Sin embargo, los resultados observados en estudios comparativos *in vitro* entre los análogos y la insulina humana han mostrado resultados contradictorios, y se ha implicado a la glargina por tener una mayor afinidad con el IGF-1 que la insulina humana, característica que no se ha notificado con insulina detemir¹. Así, por ejemplo, en un primer estudio publicado por Kurtzhals en el año 2000, se observó que la afinidad al receptor IGF-1 y la potencia mitogénica fue entre seis y ocho veces mayor que la de la insulina humana en células de osteosarcoma⁷. También en el estudio de Shukla et al. la glargina mostró un mayor efecto proliferativo sobre líneas celulares de adenocarcinoma mamario *in vitro*⁸. En cambio, otros estudios han mostrado resultados completamente diferentes. Así, por ejemplo, Liefvendhal encontró que la glargina no estimula (o lo hace mínimamente) la mitogenicidad en células cancerígenas que expresan receptores IGF-1 (mama y osteosarcoma) en comparación con la insulina humana⁹. Por otro lado, en estudios de hasta dos años de duración en roedores no hay evidencia de carcinogenicidad¹⁰ y tampoco se ha visto alterada la supervivencia de pacientes con carcinoma de páncreas tratados con insulina humana (NPH) o glargina¹¹. Asimismo, se debe hacer notar que la situación *in vivo* puede ser completamente diferente de la observada en estudios *in vitro*, ya que la glargina se metaboliza rápidamente (el 72% en 30 minutos)¹² y sus metabolitos (M1 y M2) tienen una menor afinidad al receptor IGF-1 que la propia insulina humana, aunque la variabilidad interindividual podría también desempeñar algún papel¹³. Finalmente, hay que tener en cuenta que la mayor afinidad por el receptor del IGF-1 podría explicar un crecimiento más acelerado de un tumor preexistente, pero no que la glargina sea en sí misma carcinogénica¹.

INSULINA GLARGINA Y CÁNCER: ESTUDIOS OBSERVACIONALES PUBLICADOS EN DIABETOLOGIA

En junio de 2009 se publicaron en la revista *Diabetologia* cuatro estudios basados en registros poblacionales que sugieren una posible asociación entre el uso de glargina (particularmente en monoterapia) y el riesgo de desarrollar cáncer, y más específicamente carcinoma de mama, frente al uso de insulina humana¹⁴⁻¹⁷.

El registro poblacional alemán relacionó la dosis diaria de insulina con la incidencia de cáncer y con la mortalidad total en pacientes diabéticos tratados con un solo tipo de insulina (humana, lispro, aspart o glargina)¹⁴. Al ajustar por la dosis recibida se observó que las dosis de 50 UI/día de glargina se asociaban a un aumento del riesgo de desarrollar cáncer (HR ajustada = 1,31) y de mortalidad total (HR = 1,20) en comparación con las otras insulinas. Sin embargo, globalmente, la incidencia de cualquier cáncer fue significativamente menor con glargina (HR = 0,86) (tabla 1). En el registro sueco la incidencia de carcinoma de mama era del doble (HR = 1,99) en las pacientes que recibían monoterapia con glargina en comparación con las que utilizaban otras insulinas¹⁵. Sin embargo, no estaba aumentada en las pacientes a quienes se administraba glargina asociada a otras insulinas y, en general, la incidencia de cualquier tipo de cáncer no estaba aumentada (HR = 1,07). En el registro escocés, la incidencia de cáncer global de glargina frente a otras insulinas fue similar (HR = 1,09), pero era mayor en el grupo de pacientes que recibía glargina en monoterapia (HR = 1,55), y menor en el grupo que recibía glargina en combinación con otras insulinas (HR = 0,87)¹⁶. Para el carcinoma de mama, la incidencia en la cohorte en monoterapia era de más del triple (HR = 3,55), mientras que era algo menor en el grupo que recibía la combinación (HR = 0,87). Finalmente, en la base de datos británica se confirmó un aumento de la in-

Tabla 1: Riesgo de cáncer en los pacientes tratados con insulina glargina en comparación con otras insulinas en cinco estudios prospectivos

	Comparador	HR ajustada (IC del 95%)
Ensayo clínico	Insulina humana	0,63 (0,36-1,09)
Base de datos de Alemania	Insulina humana	0,86 (0,70-0,94)
Base de datos del Reino Unido	Insulina humana	0,81 (0,59-1,11)
Base de datos de Suecia	Otras insulinas	1,07 (0,91-1,27)
Base de datos de Escocia	Otras insulinas	1,02 (0,77-1,36)

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.
Tomada de Pocock y Smeeth¹⁸.

cidencia de cáncer asociado al uso de insulina y sulfonilureas en comparación con metformina o dieta sola (HR = 1,42)¹⁷. En cambio, en el análisis según el tipo de insulina, la incidencia fue menor con glargina (HR = 0,86).

Los resultados de estos estudios observacionales, en opinión de los expertos, son inconsistentes y, al no tratarse de ensayos aleatorizados, es imposible inferir causalidad. Las pacientes que reciben monoterapia con glargina parecen tener un mayor riesgo, pero presentan unas características basales muy diferentes de las del resto de los pacientes, por lo que las diferencias observadas pueden atribuirse al sesgo de indicación del tratamiento. El control insuficiente de los factores de confusión también puede haber contribuido a estos resultados. Así, por ejemplo, en el estudio alemán no se tuvo en cuenta el peso de los pacientes y la glargina se utilizó más en pacientes tipo 2, que probablemente eran más obesos que los tipo 1, y la obesidad sí se asocia con un mayor riesgo de desarrollar cáncer¹³. Tampoco se tuvieron en cuenta otras variables como el tabaquismo, el nivel socioeconómico, la duración de la diabetes o la exposición conjunta a metformina, que también están relacionados con el cáncer. Por otra parte, es dudoso que el uso de dosis menores de glargina pueda justificar por qué desaparece el exceso de riesgo al utilizar glargina en combinación. Finalmente, el corto período de exposición también pone en entredicho la validez de la asociación. Sólo ensayos clínicos con gran tamaño muestral y mayor tiempo de exposición serían capaces de resolver todas estas dudas; sin embargo, no parece probable ni práctico que se lleven a cabo, pues sus resultados tardarían demasiados años en llegar¹.

ANÁLOGOS RETARDADOS DE INSULINA Y RIESGO DE CÁNCER EN ENSAYOS CLÍNICOS

En el mismo número de la revista *Diabetologia* se publicaron los datos de seguridad del ensayo clínico de Rosensstock et al. en el que se compararon la insulina glargina y NPH en 1.024 pacientes durante cinco años con el objetivo principal de detectar diferencias en la aparición de retinopatía y en el que no hubo diferencias significativas en la incidencia de cáncer¹⁹. Tampoco se encontraron diferencias en el metaanálisis de Home et al., que incluyó 31 ensayos clínicos aleatorizados con 10.888 pacientes, y donde se comparaba la glargina con otras insulinas (riesgo relativo [RR] = 0,90)²⁰.

En cuanto a la insulina detemir, el otro análogo retardado de insulina, también en la revista *Diabetologia* se ha pu-

blicado un metaanálisis de 21 ensayos clínicos realizados en 8.963 pacientes donde se compara la insulina detemir con otras insulinas (16 estudios con NPH y cinco con glargina) y se ha observado una menor incidencia de cáncer que con NPH (todas las OR <1), pero sin diferencias significativas frente a la glargina²¹.

Así pues, ni la glargina ni la detemir han mostrado ninguna relación con el cáncer en los ensayos clínicos en que se comparaban con NPH, ni entre ellas.

REACCIONES ANTE LOS ESTUDIOS PUBLICADOS EN DIABETOLOGIA

En las semanas siguientes se publicaron diferentes comentarios editoriales en revistas de gran impacto y todos ellos coincidieron en que la asociación es débil, que no demuestra ninguna relación de causalidad y que la alarma generada en los medios de comunicación es injustificada y sin suficiente evidencia que la apoye^{18,22-24}. También se han publicado notas oficiales de las principales agencias de seguridad (Food and Drug Administration [FDA], Agencia Europea de Medicamentos [EMA]) y asociaciones científicas (American Diabetes Association [ADA], European Association for the Study of Diabetes [EASD]), todas ellas llamando a la calma y recomendando no introducir cambios en los tratamientos de los pacientes a quienes se administra insulina glargina. Por otro lado, las sociedades científicas y los grupos de consenso tampoco han promovido cambios en los protocolos de insulinización ni en las guías de práctica clínica. A modo de ejemplo, en la tabla 2 se muestran las conclusiones de la nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de 29 de junio de 2009²⁵.

CONCLUSIONES

La diabetes, la obesidad, la hiperinsulinemia y los tratamientos que aumentan los niveles circulantes de insulina parecen relacionarse con una mayor incidencia de cáncer, mientras que la metformina tendría un efecto antitumoral. Es necesario realizar más estudios que aclaren la relación entre el cáncer, la diabetes y su tratamiento. El cáncer podría considerarse una nueva complicación de la diabetes o su tratamiento y debería incluirse en las variables de los ensayos clínicos sobre la seguridad y la eficacia de los tratamientos para la diabetes¹.

En cuanto al debate sobre la relación entre glargina y riesgo de cáncer, ésta no se ha observado en los ensa-

Tabla 2: Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de 29 de junio de 2009. Conclusiones²⁵

1. En el momento actual, esta asociación no puede ser confirmada ni descartada y es necesaria una evaluación detallada no sólo de los resultados de los mencionados estudios, sino de toda la evidencia científica disponible
2. La insulina es un tratamiento eficaz y seguro y no existe evidencia de que cause cáncer. Los resultados de los estudios, en caso de confirmarse, sugieren que determinados análogos de la insulina de duración prolongada podrían estimular el desarrollo de un cáncer ya iniciado
3. No hay evidencia de riesgo en pacientes con diabetes tipo 1, dado que los estudios incluyeron fundamentalmente pacientes con diabetes tipo 2
4. Los análogos de insulina de duración de acción corta no parecen asociarse a este riesgo potencial

En consecuencia, tanto la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como la AEMPS consideran que la información disponible en el momento actual sobre este riesgo potencial es insuficiente como para adoptar medidas reguladoras o recomendar un cambio de tratamiento de los pacientes que utilizan insulina glargina, salvo que se juzgue conveniente, como medida de precaución, a exclusivo criterio médico.

yos clínicos controlados, los resultados de los estudios observacionales publicados son conflictivos e inconsistentes y, por su propia condición, no permiten establecer una relación de causalidad. Por este motivo las agencias de seguridad recomiendan no cambiar la glargina por otras insulinas y las sociedades científicas y los grupos de consenso no han propuesto cambios en los protocolos de insulinización ni en las guías de práctica clínica. El debate se debería centrar más en la relación entre insulina y cáncer o las propiedades antitumorales

de la metformina que en buscar diferencias entre los análogos y la NPH¹.

Finalmente, y a modo de colofón, queremos recoger parte de las conclusiones de los epidemiólogos Pocock y Smeeth en la revista *Lancet*, que afirman: «En conjunto, no vemos ninguna evidencia de que la insulina glargina comporte un riesgo de cáncer [...]. Las afirmaciones de peligro no soportadas por una evidencia adecuada pueden provocar alarmas y ansiedades innecesarias e interferir seriamente con la buena práctica médica»²².

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009;52:1699-708.
2. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005;330:1304-5.
3. Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology* 2004;127:1044-50.
4. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006;29:254-8.
5. Li D, Yeung SC, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137:482-8.
6. Hirsch HA, Iliopoulos D, Tsihchlis PN, Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res* 2009;69:7507-11. Erratum in: *Cancer Res* 2009;69:8832.
7. Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000;49:999-1005.
8. Shukla A, Grisouard J, Ehemann V, Hermani A, Enzmann H, Mayer D. Analysis of signaling pathways related to cell proliferation stimulated by insulin analogs in human mammary epithelial cell lines. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:429-41.
9. Liefvendahl E, Arnqvist HJ. Mitogenic effect of the insulin analogue glargine in malignant cells in comparison with insulin and IGF-I. *Horm Metab Res* 2008;40:369-74.
10. Stammberger I, Bube A, Durchfeld-Meyer B, Donaubaue H, Troschau G. Evaluation of the carcinogenic potential of insulin glargine (LANTUS) in rats and mice. *Int J Toxicol* 2002;21:171-9.

11. Erbel S, Reers C, Eckstein VW, Kleeff J, Büchler MW, Nawroth PP, et al. Proliferation of colo-357 pancreatic carcinoma cells and survival of patients with pancreatic carcinoma are not altered by insulin glargine. *Diabetes Care* 2008;31:1105-11.
12. Agin A, Jeandidier N, Gasser F, Grucker D, Sapin R. Glargine blood biotransformation: in vitro appraisal with human insulin immunoassay. *Diabetes Metab* 2007;33:205-12.
13. LeRoith D, Novosyadlyy R, Gallagher EJ, Lann D, Vijayakumar A, Yakar S. Obesity and type 2 diabetes are associated with an increased risk of developing cancer and a worse prognosis; epidemiological and mechanistic evidence. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116:S4-S6.
14. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009;52:1732-44.
15. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and shortterm incidence of malignancies – a population-based followup study in Sweden. *Diabetologia* 2009;52:1745-54.
16. Colhoun HM, on behalf of the SDRN. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 2009;52:1755-65.
17. Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. The influence of glucose lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-77.
18. Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. *Lancet* 2009;374:511-3.
19. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé JP, Hramiak I, et al. Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study. *Diabetologia* 2009;52:1971-3.
20. Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia* 2009 Sep 15. [Epub ahead of print].
21. Dejgaard A, Lynggaard H, Råstam J, Krosgaard Thomsen M. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a meta-analysis. *Diabetologia* 2009 Oct 17. [Epub ahead of print].
22. Butler PC. Insulin glargine controversy: a tribute to the editorial team at *Diabetologia*. *Diabetes* 2009;58:2427-8.
23. Garg SK, Hirsch IB, Skyler JS. Insulin glargine and cancer— an unsubstantiated allegation. *Diabetes Technol Ther* 2009;11:473-6.
24. Bolli GI, Ampudia-Blasco FJ, Rosenstock J. Safety of insulin analogues in diabetes: the lessons of summer 2009. *Av Diabetol*. Publish Ahead of Print published online ahead of print November 9, 2009.
25. European Medicines Agency update on safety of insulin glargine. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/40847409> [consultado 23/07/2009].