

Recopilación de comentarios de artículos del blog de la redGDPS: <http://redgedaps.blogspot.com>

Mateu Seguí Díaz

Médico de familia. Unidad Básica de Salud Es Castell. Menorca

La sitagliptina y la glipizida en el individuo diabético tipo 2 con enfermedad renal terminal en diálisis

Muchas veces las evidencias van en contra de las recomendaciones aceptadas. En este caso, ninguna de las dos moléculas estaría indicada o recomendada en primer lugar en individuos con diabetes tipo 2 (DM2) con una enfermedad renal crónica (ERC), pero en ambas en este estudio se valoran en monoterapia cuando esta es terminal (ERT) y el paciente se encuentra en diálisis.

Sabemos que en estas situaciones, según el reciente KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, se deben evitar las sulfonilureas (SU) que se excretan renalmente, tal es el caso de la glibenclamida (glyburide), y en aquellas que principalmente se excretan por el hígado (gliclazida, gliquidona) deben reducirse las dosis si la tasa de filtrado glomerular (TFG) es inferior a 30 ml/min/1,73 m².

La glipizida es una de las SU que, aunque tiene un 70 % de excreción renal, afirman, se podría utilizar en la ERC; sin embargo, tiene el riesgo de la hipoglucemia. La sitagliptina, por su parte, es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), que se elimina por vía urinaria en un 80 %, por lo que esta indicación no estaría recomendada. Su potencial hipoglucémico es semejante al placebo.

Se aleatorizaron 129 pacientes mayores de 30 años con DM2 y ERT en diálisis, con hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) entre 7-9 %, en proporción 1/1 en tratamiento con ambos fármacos en doble-ciego y paralelo, durante 54 semanas. Se trató de un estudio multicéntrico en 12 países y 31 centros sanitarios. La intervención se hizo en monoterapia con sitagliptina 25 mg/día o glipizida (se inició con 2,5 mg/día y se dosificó hasta un máximo de 10 mg dos veces diarias o inferior para evitar la hipoglucemia). Los objetivos primarios fueron los cambios de la HbA_{1c} a las 54 semanas frente a su estado inicial y la tolerabilidad de la sitagliptina. Como objetivo secundario, se comparó la posibilidad de hipoglucemia sintomática de la sitagliptina frente a la glipizida.

De los 129 pacientes, 64 recibieron sitagliptina (edad media: 61 años; HbA_{1c}: 7,9 %) y 65 glipizida (edad media: 59 años; HbA_{1c}: 7,8 %). A las 54 semanas el cambio medio en la HbA_{1c} fue de -0,72 % (intervalo de confianza [IC] al 95 %, -0,95 a -0,48 %) con sitagliptina y -0,87 % (IC 95 %, -1,11 a -0,63 %) con glipizida, o una diferencia media de 0,15 % (IC 95 %, -0,18 % a 0,49 %) entre ambos. La glucosa basal (GB) disminuyó significativamente en 26,6 mg/dl con la sitagliptina y en 31,2 mg/dl con la glipizida.

En cuanto a las hipoglucemias sintomáticas, fueron de 6,3 % en la sitagliptina frente al 10,8 % en la glipizida o una diferencia entre ellas de -4,8 % (IC 95 %, -15,7 a 5,6 %), y en hipoglucemias graves de 0 % y 7,7 %, diferencia de -7,8 % (IC 95 %, -17,1 a -1,9 %), respectivamente. En cuanto a los efectos secundarios, hubo diferencias entre ambas con respecto al dolor de cabeza y la celulitis (6,3 % frente a 0 %, ambas).

Se apunta que la pequeña cantidad de pacientes limitaría las conclusiones. No obstante, se señala que tanto la glipizida como la sitagliptina en monoterapia serían efectivas y toleradas a las 54 semanas en enfermos con DM2 y ERT que recibían diálisis. Según este trabajo, el tratamiento de la sitagliptina generaría reducciones en la HbA_{1c} y la GB semejantes a las 54 semanas en pacientes en ERT y DM2.

Un trabajo de no inferioridad de dos moléculas en una patología donde el comportamiento de estas frente a la enfermedad renal no tendría tanta importancia, dado que esta función se supliría con la diálisis; sin embargo, no está de más su estudio, aunque sus conclusiones solo serían aplicables a esta particular situación del enfermo renal terminal.

- Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE, Sloan L, Xu L, Golm GT, et al. Efficacy and Safety of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and ESRD Receiving Dialysis: A 54-Week

Randomized Trial. Am J Kidney Dis 2013 Jan 23. pii:S0272-6386(12)01510-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.11.043. [Epub ahead of print].

• KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease 2013;3(1).

La metformina frente a la glipizida reduce los eventos cardiovasculares en diabéticos de alto riesgo cardiovascular

Existe una preocupación creciente sobre los efectos cardiovasculares de los fármacos antidiabéticos, dado que la principal complicación de la DM2 es la morbimortalidad cardiovascular. Existen continuas investigaciones sobre las diferencias cardiovasculares de estos fármacos, sean beneficiosas o adversas. Dentro de los fármacos antidiabéticos orales (ADO), la metformina (MET) y las SU son los más utilizados hasta la fecha, pero ello no quiere decir que sean los más estudiados en este aspecto. Los resultados cardiovasculares no son del todo concluyentes, aunque existen evidencias con respecto a las SU y a la MET provenientes del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), que apuntan diferencias notables. De tal modo que la MET reduciría el riesgo micro- y macrovascular y la mortalidad en general en comparación con las SU y la insulina (INS); si bien es cierto que la combinación de MET y SU, paradójicamente, aumentaría el riesgo cardiovascular (RCV), aunque este extremo no queda del todo claro. Traemos a colación un ensayo clínico aleatorizado (ECA) a doble ciego que compara los efectos cardiovasculares (eventos y mortalidad) de una SU (glipizida) y de la MET en 304 individuos con DM2 chinos con historia previa de enfermedad coronaria.

El «Study on the Prognosis and Effect of Antidiabetic Drugs on Type 2 Diabetes Mellitus with Coronary Artery Disease» (SPREAD-DIMCAD) es un estudio prospectivo que evalúa los distintos efectos cardiovasculares de estas moléculas sobre individuos coronarios.

De 565 pacientes con DM2 cumplieron los criterios de inclusión 304, correspondientes a 15 centros sanitarios de China. Los criterios de inclusión eran el haber sido diagnosticados de enfermedad coronaria (infarto agudo de miocardio [IAM], con síntomas típicos, o con electrocardiograma sugestivo, enzimas, etc.), presentar una coronariografía con estenosis de al menos 50 % de la luz del vaso, tener DM2, menos de 80 años, etc. Los objetivos primarios estaban compuestos por eventos cardiovasculares (ECV), que incluían IAM, accidente vascular cerebral no fatal (ACV), revascularización percutánea, angioplastias, muerte cardiovascular, etc. Y como objetivos secundarios, empeoramiento o nuevo episodio de angina, insuficiencia cardíaca (IC), arritmia, etc. Se determinaron los efectos adversos, como hipo-

glucemia y complicaciones microvasculares. Tras un período de dos semanas de lavado en el que se les retiró la medicación ADO que estaban tomando, fueron aleatorizados a doble ciego a ser medicados en presentaciones indistinguibles con glipizida o MET durante tres años. Para ambos grupos, los objetivos metabólicos fueron del 7,0 % de HbA_{1c} y de 7 mm/l de GB. En el grupo de glipizida, la dosis inicial fue de 15 mg/día (5 mg/8 horas), que se ajustó hasta 30 mg dentro de los tres meses siguientes si no se cumplían objetivos. Para la MET, la dosis inicial fue de 750 mg/día (250 mg/8 horas), que se ajustó hasta 1.500 mg/día en el mismo período de tiempo. El estudio se analizó por intención de tratar y se añadió la INS a los tres meses si no se cumplían los objetivos. El resto de los tratamientos para la prevención cardiovascular fue idéntico en ambos grupos. Los controles de la HbA_{1c} se hicieron a los 6, 12, 18, 30 y 36 meses.

Los 304 individuos con DM2 tenían una edad media de 63,3 (36-80) años y a los tres años del seguimiento se consiguió disminuir los niveles de HbA_{1c} en 7,1 % en el grupo de la glipizida y en 7,0 % en el de la MET. Para alcanzar los objetivos metabólicos se requirió la utilización de INS en 25 pacientes con glipizida y en 30 con MET (P = 0,259), sin haber diferencias porcentuales según los grupos. Tras un seguimiento de cinco (3,7-5,7) años, 91 individuos presentaron 103 resultados compuestos cardiovasculares (objetivo primario), 52 (35,1) en el grupo de glipizida y 39 (25,0 %) en el de la MET, lo que supuso una *hazard ratio* (HR) ajustada de la MET comparada con la glipizida de 0,54 (IC 95 %, 0,30-0,90; P = 0,026). En cuanto a los objetivos secundarios, no se hallaron diferencias apreciables.

Concluyen que la MET administrada durante tres años en pacientes cardiovasculares de alto riesgo reduce los ECV durante un seguimiento de cinco años en comparación con una SU (la glipizida).

• Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, et al.; on behalf of the SPREAD-DIMCAD Investigators. Effects of Metformin Versus Glipizide on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. Diabetes Care 2012 Dec 10. [Epub ahead of print].

¿Es necesario inyectar la insulina humana regular veinte minutos antes de las comidas?

El consejo de inyectar la insulina regular humana (IRH) 20-30 minutos antes de las comidas no queda claro. El estudio que comentamos aborda esta cuestión sobre si los consejos de mantener este intervalo de tiempo (ITA) deben continuar dándose a los individuos con DM2 que utilizan IRH.

Se trata de un estudio aleatorizado transversal sobre 100 individuos con DM2, con una edad media de 66,7 años. Fueron aleatorizados durante cuatro semanas en dos grupos, un grupo con ITA inicial ($n = 49$) consistente en dos fases, una con ITA inicial de 20 minutos y una segunda fase sin ITA; y un segundo grupo, al revés que el anterior: un ITA final ($n = 51$), consistente en una fase inicial sin ITA y una segunda fase con ITA de 20 minutos.

Los principales parámetros evaluados fueron la HbA_{1c} , el perfil de glucosa sanguínea, la incidencia de hipoglucemia, la calidad de vida, la satisfacción con el tratamiento y las preferencias del paciente.

Los resultados mostraron que suprimiendo el ITA solo existían pequeños incrementos de la HbA_{1c} (diferencias medias interindividuales de 0,08 %, IC 95 % 0,01-0,15), una diferencia clínicamente irrelevante, de tal modo que inyectarse la IRH sin guardar el ITA no es inferior a hacerlo ($P < 0,001$). Hubo, además, el mismo número de episodios de hiperglucemia entre los intervalos de tiempo.

En cuanto a la incidencia de hipoglucemia leve, un tema que preocupa, no hubo tampoco diferencias entre realizar el ITA o no hacerlo (diferencias medias de $-0,10$, $P = 0,493$). Tampoco hubo diferencias en los perfiles de glucemia entre ambos grupos, al tiempo que la satisfacción se incrementó claramente si el ITA se suprimía ($P < 0,001$). Sin embargo, aplicando las puntuaciones de calidad de vida no se encontraron diferencias entre utilizar el ITA o no. Por último, en cuanto a las preferencias, el 86,5 % prefirieron inyectarse la INS sin hacer el ITA ($P < 0,001$), como no podía ser de otra manera.

Se concluye que el ITA no es necesario en individuos con DM2 con tratamiento mediante INS preprandial. Con todo, cada individuo diabético es un mundo y, en mi opinión, antes de hacer o aconsejar cambios, es mejor estudiar los perfiles glucémicos de nuestros pacientes con DM2. Sin embargo, y teniendo en cuenta la actual crisis económica y las penurias que están pasando algunos de nuestros pacientes con DM2, y tal como apuntan en el artículo, este estudio da pie a cambiar los análogos rápidos de la INS, más caros, por INS humanas, más baratas.

- Müller N, Frank T, Kloos C, Lehmann T, Wolf G, Müller UA. Randomized Crossover Study to Examine the Necessity of an Injection-to-Meal Interval in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Human Insulin. *Diabetes Care* 2013 Jan 22. [Epub ahead of print]

Sobre la frecuencia del cribado de la retinopatía diabética

Según las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) o del English NHS Diabetic Eye Screening Program, entre otros, existe la indicación de realizar el cribado anual de retinopatía diabética (RD). Según la ADA, las revisiones oftalmológicas, tanto en DM1 como en DM2, se deben repetir anualmente por un oftalmólogo u optometrista. Sin embargo, pueden hacerse con menos frecuencia (cada 2-3 años) si se detecta más de un examen oftalmológico normal y más frecuentemente si existe una RD que progresa (recomendación B).

Las tasas de progresión a RD proliferativa y a la pérdida visual en los pacientes con DM2 han ido menguando con el mejor manejo de los diabéticos tipo 2, como así lo demuestran las sucesivas evaluaciones en los países de nuestro entorno, por lo que tal vez no fuera necesario un cribado anual de esta complicación, al tiempo que disminuiría su coste para el sistema sanitario.

El trabajo que comentamos analiza las imágenes proporcionadas por retinógrafos en clínicas oftalmológicas *ad hoc* sobre individuos con DM2 con amenaza de pérdida de visión por RD (APVRD) según el programa del NHS Diabetic Eye Screening Program en Gloucestershire. El objetivo fue desarrollar un sistema simple para estimar y estratificar el riesgo (o el tiempo de aparición) de la APVRD. El cribado se realizó con una cámara de retinografía digital en color con dos proyecciones estándar a 45° (centradas en la mácula y el disco) tras la dilatación pupilar, y evaluadas por dos sanitarios entrenados.

De las 31.329 personas registradas en el NHS Diabetic Eye Screening Program en Gloucesters entre los años 2005 y 2010, hubo 14.554 que tras dos retinografías consecutivas no mostraron evidencias de RD o de RD leve no proliferativa (RDNP)

en uno o en ambos ojos y que tenían al menos una retinografía posterior con la que comparar. Estas fueron seguidas una media de 2,8 años.

Del grupo de 7.246 diabéticos sin RD en el cribado, durante 2,8 (1,3-3,3) años de media, 120 progresaron a APVRD, lo que equivale a una tasa anual del 0,7 %. De los 1.778 sin RD en ninguno de los ojos en el primer cribado, pero que progresaron a RD en uno de los ojos en el segundo examen, 80 progresaron a APVRD, lo que equivale a una tasa anual de 1,9 % o una HR de 2,6 (IC 95 %, 2,2-3,8), comparados con aquellos del primer grupo sin RD.Y, por último, de 1.159 que ya tenían el antecedente de RD (RDNP) en ambos cortes del cribado, 299 progresaron a APVRD, lo que supuso una tasa anual del 11 % o una HR de 18,22 (IC 95 %, 14,7-22,5) en comparación con los individuos sin RD.

Concluyen que los resultados de dos cortes retinográficos consecutivos permitirían estimar el riesgo de aparición de una retinopatía progresiva, y esto establecería la frecuencia del cribado en los lugares donde estos programas están implementados. Aunque este estudio no nos dice cuál es la frecuencia con que debemos instaurar estos programas en los diabéticos de bajo riesgo, se sobreentiende que, por lo publicado y recomendado hasta la fecha, en diabéticos bien controlados la frecuencia debería ser de una retinografía cada dos o tres años y más frecuentemente si se detecta alguna señal de progresión a APVRD.

- Stratton IM, Aldington SJ, Taylor DJ, Adler AI, Scanlon PH. A Simple Risk Stratification for Time to Development of Sight-Threatening Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2012 Nov 12. [Epub ahead of print]

El sobrepeso y la obesidad grado 1 no influyen en la mortalidad

En 1997 la Organización Mundial de la Salud definió las categorías dependientes del índice de masa corporal (IMC), en relación con la obesidad, en bajo peso (inferior a 18,5), normopeso (18,5-25), preobesidad o sobrepeso (25-30) y obesidad (superior a 30), a la vez que un año después estos niveles fueron asumidos por el National Heart, Lung, and Blood Institute. Con todo, ha existido cierta controversia entre el IMC (peso en kilos dividido por la altura en metros al cuadrado) y la mortalidad, al utilizarse categorías distintas, lo que ha dificultado comparar los estudios. En cuanto a la obesidad, por su parte, se ha definido como de grado 1, o un IMC 30-35, grado 2, entre 35-40, y de grado 3 cuando es ≥ 40 . El objetivo del estudio comentado se basó en recopilar la evidencia acumulada en forma de revisión sistemática entre los niveles de IMC y cualquier causa de mortalidad de las categorías correspondientes a sobrepeso y a obesidad en relación con el peso normal, al tiempo que se calculaban sus HR.

Los estudios se identificaron a través de las bases de datos de PubMed y de EMBASE hasta el 30 de septiembre de 2012: artículos prospectivos en personas adultas que mostraran las HR por cualquier causa de mortalidad según las categorías admitidas del IMC. Se excluyeron, por un lado, aquellos estudios que no se adaptaban a las categorías admitidas, los que incluían a adolescentes y aquellos con individuos con alteraciones clínicas. De 7.034 artículos de ambas bases de datos, al final se seleccionaron 97 estudios que correspondían a más de 2,88 millones de personas y más de 270.000 defunciones. La procedencia de estos estudios correspondió a 41 de Estados Unidos o Canadá, 37 de Europa, 7 de Australia, 4 de China

o Taiwán, 2 de Japón, 2 de Brasil, 2 de Israel, 1 de la India y 1 de México. Se ajustaron a su vez las variables de edad, sexo, hábito tabáquico, etc., con las que evitar sesgos en el análisis.

Se utilizó para extraer las conclusiones un modelo estadístico de efectos aleatorios tanto global como en subgrupos, determinando la heterogeneidad y la significación estadística. Los resultados de las HR de cualquier causa de mortalidad para el sobrepeso (IMC 25-30), obesidad grado 1, (IMC 30-35), grado 2, (IMC 35-40) y grado 3 (IMC ≥ 40) fueron calculadas en relación con el normopeso (IMC 18,5-25). Según estos, las HR fueron de 0,94 (IC 95 %, 0,91-0,96) para el sobrepeso y de 1,18 (IC 95 %, 1,12-1,25) para la obesidad en cualquier grado. Dentro de esta, la obesidad grado 1 mostró una HR de 0,95 (IC 95 %, 0,88-1,01) y de 1,29 (IC 95 %, 1,18-1,41) para la obesidad de grados 2 y 3.

Señalan que estas conclusiones se mantienen cuando las medidas de peso y altura se estandarizan y que las HR tienden a ser más altas cuando ambos valores son comunicados por los propios individuos que cuando estos son medidos por personal *ad hoc*. Concluyen que la obesidad en grados 2 y 3 está asociada con mayor mortalidad por cualquier causa. Algo que no se comprueba en el sobrepeso y la obesidad grado 1, que incluso generarían menor mortalidad.

- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309(1):71-82.