

Investigación y diabetes mellitus tipo 2

Domingo Orozco Beltrán

Cátedra de Medicina de Familia. Universidad Miguel Hernández. San Juan de Alicante (Alicante)

PLANTEAR UNA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN. LA PREGUNTA PICO

Estamos interesados en saber si un paciente con obesidad y diabetes tratado con insulina basal y mal control se beneficia más de un tratamiento con análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) o de un tratamiento basal plus con insulina prandial.

También nos gustaría saber si el consumo moderado de alcohol tiene repercusión sobre la incidencia de diabetes.

El primer paso para iniciar una investigación es definir su objetivo principal de una forma lo más concreta posible o, en otras palabras, formular una pregunta de investigación. Todo proyecto, por complejo que sea, siempre deberá dar respuesta a una pregunta. Una metodología consensuada y muy utilizada que permite facilitar este primer paso es la metodología de la pregunta PICO (tabla 1).

PICO es el acrónimo de *patient, intervention compare and outcomes*. Es decir, la pregunta PICO se compone de cuatro elementos:

- El paciente. Debe definirse de forma precisa. Por ejemplo, si es población general o si por el contrario se va a seleccionar a pacientes con una determinada característica: edad, sexo, condición mórbida u otras. En el primer ejemplo sería un estudio de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con índice de masa corporal > 30 kg/m², tratados con insulina basal.
- La intervención u observación. Generalmente, los estudios se clasifican en dos grandes grupos: los de intervención o experimentales y los observacionales. En el primer caso se debe describir con detalle en qué consiste la intervención (por ejemplo, un tratamiento con análogos del receptor del GLP-1). Si ese estudio es observacional no hay intervención y el investigador se limita a examinar la exposición del paciente a un factor de riesgo (por ejemplo, consumo de alcohol). Se debe describir cuál es el factor analizado.

Tabla 1. Preguntas PICO

Pregunta 1. En un paciente con diabetes y obesidad tratado con insulina basal que presenta mal control glucémico, ¿es preferible añadir un análogo del receptor de GLP-1 o una terapia basal plus?	
P. Paciente	Pacientes con diabetes y obesidad tratados con insulina basal con mal control glucémico
I. Intervención	Análogo del receptor de GLP-1 una vez al día
C. Comparación	Insulina prandial
O. Outcomes (resultados)	Eficacia (HbA1c)
	Efectos adversos: hipoglucemias, peso, costes
	Aceptabilidad por el paciente: adherencia, opinión del paciente
Pregunta 2. ¿El consumo moderado de alcohol previene la aparición de diabetes mellitus tipo 2?	
P. Paciente	Pacientes sin diabetes mayores de 50 años
E. Exposición	Consumo moderado de alcohol
C. Comparación	No consumo de alcohol
O. Outcomes (resultados)	Incidencia de diabetes mellitus tipo 2

GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; HbA1c: hemoglobina glucosilada.

- La comparación. Habitualmente, los estudios más interesantes y que mayor evidencia aportan tienen un grupo comparador. En el caso de los estudios de intervención puede ser no recibir tratamiento, o un placebo u otro tratamiento activo (por ejemplo, en el supuesto anterior se podría comparar con la terapia basal plus añadiendo insulina prandial a la basal que tomaba el paciente). En el caso de dar placebo se dice que es un estudio enmascarado porque ni el paciente ni el investigador saben qué paciente recibe el tratamiento activo y qué paciente recibe el placebo, pues externamente son iguales. En el caso de no dar tratamiento (no aplicable en el ejemplo) o dar otro alternativo (basal plus), no se puede enmascarar y el paciente y el investigador

saben cuál es el grupo activo y cuál el grupo control, y por tanto el estudio es no enmascarado o abierto. En los estudios observacionales el comparador es el paciente no expuesto al factor estudiado (por ejemplo, consumo moderado de alcohol frente a no consumo).

- **Outcomes** (resultados). En este componente de la pregunta PICO se debe describir cuál es el resultado o resultados que se desea/n medir. Cuanto más completa sea la evaluación, mejor calidad tendrá el estudio. Por ejemplo, en el caso del paciente con mal control glucémico puede analizarse la eficacia de ambos tratamientos, pero también la seguridad (efectos adversos), así como los costes y la aceptabilidad por el paciente o la calidad de vida. Son múltiples los aspectos que se pueden valorar, y conviene hacer la valoración lo más completa posible. En otras ocasiones el resultado no puede analizarse con tanto detalle, y en el caso del segundo ejemplo el resultado sería la incidencia de diabetes comparando los expuestos a un consumo de alcohol con los no expuestos. Aunque también podría valorarse la incidencia de otros factores de riesgo para la diabetes como la hipertensión arterial o la obesidad.

PERTINENCIA Y FACTIBILIDAD

Pertinencia. Búsqueda bibliográfica

Una vez definida la cuestión que se quiere investigar, el siguiente paso es saber si ya ha sido respondida por otros autores, lo que nos lleva a realizar una búsqueda bibliográfica. Existen diferentes bases de datos. MEDLINE (PubMed) es la más empleada, pues recoge la gran mayoría de estudios relevantes publicados internacionalmente y es de acceso gratuito. Existe otra base, denominada EMBASE, que no es de acceso gratuito, y suele accederse a ella a través de los recursos bibliométricos de las instituciones como las universidades o los servicios de salud. EMBASE tiene un predominio europeo que contiene algunas publicaciones que no aparecen en PubMed. Un estudio bibliométrico obligaría a consultar las dos bases, pero en la práctica clínica la búsqueda en MEDLINE (PubMed) suele ser suficiente. Ambas están en inglés, por lo que los términos de búsqueda deben escribirse en ese idioma.

Tanto MEDLINE como EMBASE son bases de datos de documentos primarios, es decir, de documentos originales. Además, hay otra gran base de datos de documentos secundarios, es decir, de documentos que son un resumen de otros primarios, que es la base Cochrane, la cual recoge documentos de síntesis como metaanálisis o revisiones sistemáticas que resumen los estudios publicados sobre un determinado tema o pregunta de investigación.

La búsqueda en MEDLINE (PubMed) se debe realizar siempre empleando los descriptores o palabras clave que utiliza esta base siguiendo unos sencillos pasos:

- Acceder a MeSH. Debe comenzarse la búsqueda a través de los Medical Subject Headings (MeSH) (figura 1).
- Introducir el descriptor. Una vez seleccionada esta base de términos se escribe el descriptor en inglés y se elige el más apropiado. Por ejemplo, la palabra «diabetes» no nos llevaría a una búsqueda correcta, pues el término empleado es «diabetes mellitus». Introduciendo este término, MeSH nos dice los descriptores relacionados, que en este caso son 66. Elegimos el término «Diabetes Mellitus, Type 2»).

Figura 1. Inicio de la búsqueda bibliográfica con el término MeSH «Diabetes Mellitus»



- Incorporar el descriptor elegido a la caja de búsqueda («PubMed search builder»). Pulsando el botón «Add to search builder» se incorpora el término seleccionado a la caja de búsqueda.
- Añadir otros descriptores. Pueden agregarse más descriptores, que se sumarán al anterior mediante los operadores booleanos AND, OR, NOT. Si queremos añadir el descriptor «consumo de alcohol», escribimos «Alcohol Drinking» y comprobamos que también es un MeSH. Y lo incorporamos a la caja de búsqueda con el operador AND.
- Realizar la búsqueda. Pulsando el botón «Search PubMed» se realiza la búsqueda en PubMed de los términos MeSH incluidos en la caja de búsqueda. Aparece una nueva pantalla con 427 artículos.
- Aplicar filtros. Si la búsqueda ofrece un número elevado de artículos se pueden aplicar filtros que disminuyan el volumen. Se puede filtrar:
 - Tipo de artículo (*article type*). Se pueden seleccionar solo ensayos clínicos o metaanálisis o cualquier otro diseño.
 - Disponibilidad de texto completo o de *abstract* (*text availability*). Se pueden seleccionar solo los

- artículos que tengan resumen (*abstract*) o los que estén disponibles a texto completo (*free full text*).
- Fecha de publicación, de forma que puedan seleccionarse los trabajos publicados en los últimos cinco años o incluso en el último año.
- Humanos o animales. Se pueden seleccionar solo los estudios realizados en seres humanos descartando los básicos de experimentación animal.
- Filtros adicionales (*show additional filters*). Puede filtrarse por idioma, sexo, edad de los pacientes, etc.

En la pregunta de diabetes y consumo de alcohol, hay 427 citas. Al aplicar los filtros de tipo de estudio (*clinical trial*), texto completo, últimos cinco años y humanos, se obtienen seis artículos solamente, que son más sencillos de leer.

Factibilidad

La factibilidad hace referencia a la capacidad de finalizar el estudio en función del número de sujetos por estudiar, las variables por recoger, el tipo de estudio elegido y los recursos disponibles. Una misma pregunta puede responderse con diferentes diseños que pueden condicionar la viabilidad. Así, la pregunta 1 comparativa de dos tratamientos, GLP-1 frente a insulina prandial, puede responderse con un ensayo clínico prospectivo o también con un estudio

retrospectivo de la historia clínica electrónica, recogiendo la información de la práctica clínica real de manera mucho más sencilla y factible.

ESCOGER EL DISEÑO DEL ESTUDIO

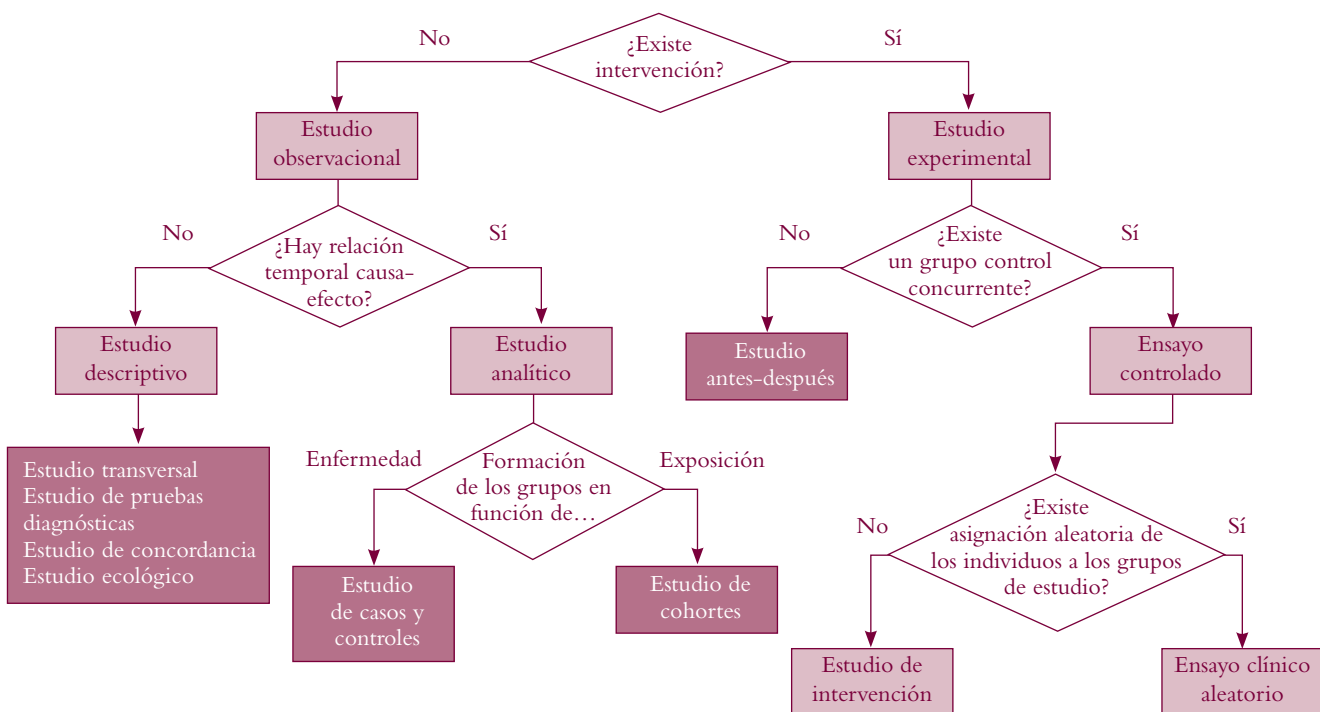
En función de la pregunta planteada se erigirá el diseño del estudio que dé respuesta de la forma más válida y factible a esta (tabla 2 y figura 2).

Tabla 2. Relación entre el objeto de la pregunta de investigación y el diseño del estudio

Diseño de investigación según el tipo de pregunta	
Pregunta	Diseño
Tratamiento	ECA > cohorte > casos controles > serie de casos
Diagnóstico	Prospectivo, comparación cegada con el patrón de oro
Etiología/ riesgo	ECA > cohorte > casos controles > serie de casos
Pronóstico	Cohortes > casos controles > serie de casos
Prevención	ECA > cohorte > casos controles > serie de casos
Examen clínico	Prospectivo, comparación cegada con el patrón de oro
Coste	Análisis económico

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

Figura 2. Tipos de estudios de investigación



ESTUDIOS SOBRE DIABETES

Al realizar una búsqueda sobre diabetes mellitus tipo 2 (tabla 3) se obtiene un total de 87 888 trabajos, pero al introducir filtros de tipo de estudio y período de búsqueda se reduce mucho el número de trabajos por revisar. Si centramos la búsqueda en artículos de diabetes y Atención Primaria solo se obtienen 1208 estudios.

Tabla 3a. Número de artículos con el descriptor «Diabetes Mellitus, Type 2» (MeSH) según el tipo de estudio

Tipo de estudio	Global (n)	5 años (n)	2014 (n)
Revisiones	15 922	4807	676
ECA	7454	2704	639
Metaanálisis	1060	707	113
Revisiones sistemáticas	2763	1474	215

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

Tabla 3b. Número de artículos con el descriptor «Primary Health Care» (MeSH) AND «Diabetes Mellitus, Type 2» (MeSH)

Tipo de estudio	Global (n)
Revisiones	133
ECA	162
Metaanálisis	3
Revisiones sistemáticas	61

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

METAANÁLISIS SOBRE DIABETES

Al aplicar los criterios anteriores de búsqueda podemos identificar los principales metaanálisis publicados recientemente sobre diabetes mellitus en general y en Atención Primaria en particular. Con el MeSH de diabetes mellitus tipo 2 se han publicado 1060 metaanálisis. Si se filtra por el último año (2014), quedan 113 metaanálisis, lo que da una idea del elevado número de publicaciones que se realizan sobre diabetes en el mundo. Y si se filtra por estudios que estén disponibles a texto libre quedan 38 estudios, un número aún elevado. En la tabla 4a se resumen los 12 más recientes.

Con el MeSH de diabetes mellitus tipo 2 y Atención Primaria solo se han publicado tres metaanálisis (tabla 4b).

Otra fuente de búsqueda, como se comentó al principio de este artículo, es la base Cochrane. En España esta base es de acceso gratuito. Simplemente tecleando en Google «Cochrane Plus» aparece la página (figura 3), que está sub-

Tabla 4a. Metaanálisis con el descriptor «Diabetes Mellitus, Type 2» (MeSH). Los 12 más recientes

Diabetes mellitus tipo 2 y Atención Primaria. Metaanálisis	
1	Chen L, Pei JH, Kuang J, Chen HM, Chen Z, Li ZW, et al. Effect of lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. <i>Metabolism</i> 2015;64(2):338-47
2	Wang B, Xu D, Jing Z, Liu D, Yan S, Wang Y. Effect of long-term exposure to air pollution on type 2 diabetes mellitus risk: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. <i>Eur J Endocrinol</i> 2014;171(5):R173-82
3	Tang ST, Shen XR, Tang HQ, Wang CJ, Wei W, Zhang Q, et al. Association of the ENPP1 K121Q polymorphism with susceptibility to type 2 diabetes in different populations: evidence based on 40 studies. <i>Endocr J</i> 2014;61(11):1093-103. [Epub 2014 Aug 8]
4	Li L, Wan XH, Zhao GH. Meta-analysis of the risk of cataract in type 2 diabetes. <i>BMC Ophthalmol</i> 2014;14:94. Review
5	Ricci-Cabello I, Ruiz-Pérez I, Rojas-García A, Pastor G, Rodríguez-Barranco M, Gonçalves DC. Characteristics and effectiveness of diabetes self-management educational programs targeted to racial/ethnic minority groups: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. <i>BMC Endocr Disord</i> 2014;19:14:60
6	Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. <i>PLoS One</i> 2014;9(6):e100379
7	Wu Y, Liu HB, Shi XF, Song Y. Conventional hypoglycaemic agents and the risk of lung cancer in patients with diabetes: a meta-analysis. <i>PLoS One</i> 2014;9(6):e99577
8	Horikawa C, Kodama S, Fujihara K, Yachi Y, Tanaka S, Suzuki A, et al. Association of Helicobacter pylori infection with glycemic control in patients with diabetes: a meta-analysis. <i>J Diabetes Res</i> 2014;2014:250620
9	Xu R, Zhang S, Tao A, Chen G, Zhang M. Influence of vitamin E supplementation on glycaemic control: a meta-analysis of randomised controlled trials. <i>PLoS One</i> 2014;9(4):e95008
10	Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. <i>BMJ</i> 2014;348:g2366
11	Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. <i>Obes Rev</i> 2014;15(6):504-15
12	Groop PH, Del Prato S, Taskinen MR, Owens DR, Gong Y, Crowe S, et al. Linagliptin treatment in subjects with type 2 diabetes with and without mild-to-moderate renal impairment. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2014;16(6):560-8

Tabla 4b. Metaanálisis con el descriptor «Primary Health Care» (MeSH) AND «Diabetes Mellitus, Type 2» (MeSH)

	Diabetes mellitus tipo 2 y Atención Primaria. Metaanálisis
1	Huang Y, Wei X, Wu T, Chen R, Guo A. Collaborative care for patients with depression and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. <i>BMC Psychiatry</i> 2013;13:260
2	Hoomans T, Abrams KR, Ament AJ, Evers SM, Severens JL. Modeling the value for money of changing clinical practice change: a stochastic application in diabetes care. <i>Med Care</i> 2009;47(10):1053-61
3	Vermeire E, Hearnshaw H, Rätsep A, Levasseur G, Petek D, Van Dam H, et al. Obstacles to adherence in living with type-2 diabetes: an international qualitative study using meta-ethnography (EUROBSTACKLE). <i>Prim Care Diabetes</i> 2007;1(1):25-33

Figura 3. Base de datos Biblioteca Cochrane Plus



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Argimon Pallás JM, Jiménez Villa J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 4.ª ed. Madrid: Elsevier España, S.A.; 2012.
- Burns N, Grove, SK. Investigación en Enfermería. 5.ª ed. Madrid: Elsevier España, S.A.; 2012.
- Hoogendam A, De Vries Robbé PF, Overbeke AJ. Comparing patient characteristics, type of intervention, control, and outcome (PICO) queries with unguided searching: a randomized controlled crossover Trial. *J Med Libr Assoc* 2012;100(2):121-6.
- Nobre MR, Bernardo WM, Jatene FB. Evidence based clinical practice. Part 1. Well structured clinical questions. *Rev Assoc Med Bras* 2003;49(4):445-9.

vencionada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Introduciendo el término «diabetes mellitus» se obtienen 9880 referencias, 9755 en inglés y 125 con traducción al español. De estas, 89 son revisiones Cochrane, 6 son análisis para agencias de tecnologías sanitarias, 16 versan sobre gestión, 13 son registros de ensayos clínicos aleatorizados y una trata sobre pediatría. En la tabla 4c se describen las revisiones Cochrane más recientes.

Tabla 4c. Revisiones Cochrane más recientes con el descriptor «Diabetes Mellitus»

	Diabetes mellitus tipo 2. Revisiones Cochrane 2014-2015
1	(2015) Hongo <i>Ganoderma lucidum</i> para el tratamiento de los factores de riesgo cardiovasculares
2	(2014) Control de glucosa intensivo versus control de glucosa convencional para la diabetes mellitus tipo 1
3	(2014) Probióticos para la prevención de la diabetes gestacional
4	(2014) Sistemas de recordatorio para pacientes con diabetes mellitus gestacional previa para aumentar la aceptación de las pruebas para la diabetes tipo 2 o la intolerancia a la glucosa
5	(2014) Técnicas de control de la glucemia durante el embarazo para las pacientes con diabetes preexistente
6	(2014) Educación sanitaria adecuada a los factores culturales para pacientes de grupos étnicos minoritarios con diabetes mellitus tipo 2
7	(2014) Insulina para el control de la glucemia en el accidente cerebrovascular isquémico agudo

- Rebagliato M, Ruiz I, Arranz M. Metodología de investigación en epidemiología. Madrid: Editorial Díaz de Santos; 1996.
- Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000.
- Schardt C, Adams MB, Owens T, Keitz S, Fontelo P. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak* 2007;7:16.