

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

¿Cuál es la verdadera importancia de la acidosis láctica en la utilización de metformina?

Una de las leyendas negras de las biguanidas es la posibilidad de producir acidosis láctica (AL). Se habla de «leyenda negra» porque se magnificó este riesgo retirando del mercado tanto la fenformina como la metformina (MET) en EE. UU. en los años sesenta, para con el tiempo diferenciarse ambas y volver a comercializarse la MET más tarde (en 1972 en Canadá y en 1995 en EE. UU.). A partir de aquí, ha quedado la idea de que este efecto secundario se encuentra entre ser extremadamente raro en la MET a no existir. Pero, realmente, ¿cuál es la realidad de la AL y la MET?

Sabemos que la MET aumenta la sensibilidad del tejido hepático y muscular a la insulina, a la vez que actúa sobre el lactato del cuerpo, sin alterar, en principio, la concentración plasmática ni el *turnover* plasmático de este. La AL estaría causada, en general, por acumulación de ácido láctico en el cuerpo. Hablaríamos de AL cuando los niveles de lactato arterial estuvieran por encima de 5 mmol/l al tiempo que el pH sanguíneo fuera igual o inferior a 7,35, lo que sucede en situaciones en que la presión de oxígeno cae (hipoxia). Por otro lado, la MET se elimina sin modificarse por los riñones, de modo que su aclaramiento se reduce proporcionalmente a la disminución de la función renal según la tasa de filtrado glomerular estimado (FGe), de modo que este sería el principal factor que influiría en la concentración de esta sustancia.

Se estima la AL en 4,3 casos por 100 000 personas y año que toman MET, con lo que es realmente una rareza. La AL en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), aun siendo extremadamente rara, es importante, ya que su tasa de mortalidad puede llegar al 50 % (Kajbaf et al.). Sin embargo, existen discrepancias sobre si la AL está realmente asociada con el consumo de la MET, dado que estudios con gran cantidad de pacientes/año no encon-

traron esta asociación, al tiempo que en otros y referidos a otros antidiabéticos la tasa de AL podía llegar a 16,7 por 100 000 personas, lo que plantea un problema. Una revisión de la Cochrane (Salpeter et al.) del año 2010 sobre 347 ensayos clínicos y estudios de cohortes no encontraron casos de AL fatales en 70 490 pacientes/año que utilizaban MET y en 55 451 que no la utilizaban, si bien es cierto que la incidencia de AL fue de 4,3 casos por 100 000 pacientes/año en el grupo de MET y de 5,4 casos en el grupo que no tomaba MET.

El objetivo de este estudio es determinar si el uso de MET se asocia con un aumento en el riesgo de AL en pacientes con DM2 con función renal normal, o alteración leve, media o grave, y dentro de la situación habitual del primer nivel asistencial.

Se trata de un estudio realizado a partir de la base de datos del Clinical Practice Research Datalink (CPRD) del National Health Service británico, referido al primer nivel asistencial. Los datos aluden a 545 centros de Atención Primaria relativos a 13 millones de pacientes, lo que significó 68 millones de pacientes/año en 2012.

Los datos se extrajeron entre enero de 2007 y diciembre de 2012 de registros con al menos 180 días de antigüedad. Se agruparon los pacientes por consumo de MET o por combinación de MET con otros antidiabéticos y se distribuyeron según el último valor de función renal: normal, FGe superior a 90 ml/min/1,73 m²; insuficiencia renal leve (estadio 2), FGe = 90-60 ml/min/1,73 m²; moderada (estadio 3), FGe = 60-30 ml/min/1,73 m²; insuficiencia renal grave (estadio 4 o 5), FGe inferior a 30 ml/min/1,73 m². El objetivo primario fue la tasa de incidencia de AL en el grupo de MET según el estadio de insuficiencia renal, y el secundario, la proporción de pacientes con insuficiencia renal

normal, moderada o grave. Se analizaron las causas potenciales de la AL.

Se identificó a 77 601 pacientes con DM2 en tratamiento con MET. En estos hubo 35 casos de AL, lo que supuso una tasa de incidencia de 10,37 casos (intervalo de confianza del 95 %: 7,22-14,42) por 100 000 pacientes/año, de los cuales ninguno de ellos falleció y 23 estuvieron relacionados con alguna comorbilidad existente. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de AL entre los diferentes estadios de función renal: normal, 7,6 (0,9-27,5); leve, 4,6 (2,00-9,15); moderada, 17 (10,89-25,79), y grave, 39 (4,72-140,89) casos de AL por 100 000 pacientes/año.

Concluyen que las tasas de incidencia de AL en los pacientes que utilizan la MET se encuentra dentro de los

márgenes que se referencian en la bibliografía actual, y no existen diferencias estadísticamente apreciables según la función renal.

- Richy FF, Sabidó-Espin M, Guedes S, Corvino FA, Gottwald-Hostalek U. Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2014;37(8):2291-5.
- Kajbaf F, Lalau JD. Mortality rate in so-called «metformin-associated lactic acidosis»: a review of the data since the 1960s. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23(11):1123-7. [Epub 2014 Jul 31.]
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;4:CD002967.

¿Cuál es el intervalo de tiempo para determinar la hemoglobina glucosilada tras un cambio de tratamiento?

La hemoglobina glucosilada (HbA1c) es el principal parámetro que utilizamos para conocer cuál es el control metabólico de nuestros pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Los grandes estudios han demostrado una relación clara y significativa entre este parámetro y las complicaciones micro y macrovasculares. Los grandes organismos internacionales como el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido y la American Diabetes Association (ADA) de EE. UU. señalan que se debe controlar este parámetro durante 2-6 meses en pacientes con DM2 dependiendo de si se han conseguido los objetivos metabólicos con el tratamiento prescrito. Esta cadencia de controles se basa en la creencia de que la HbA1c precisa un tiempo (cambios irreversibles en los eritrocitos) para ser fiable y que por ello no debe repetirse antes de los 2-3 meses. Sin embargo, los cambios en la HbA1c tras la modificación de la medicación pueden ser más rápidos de lo que se piensa dentro de las 4-8 semanas. Estudios recientes muestran que la interacción entre la glucosa y la hemoglobina puede ser un proceso reversible y que podrían existir reacciones secundarias, de modo que hay una falta de evidencia que hace que la frecuencia en la petición de la HbA1c sea una cuestión de consenso. Por otro lado, los médicos no siempre siguen las recomendaciones de las guías de práctica clínica, y se solicita la HbA1c con más frecuencia. Por ello, este trabajo intenta responder a la cuestión de si un intervalo más corto que el convencio-

nal de 12 semanas podría ser más beneficioso en el caso de modificar la medicación.

Se trata de un estudio prospectivo a 12 semanas sobre una cohorte de 93 pacientes con DM2 de 18 consultas de Atención Primaria de Reino Unido (Thames Valley) entre julio de 2012 y mayo de 2013. Son pacientes con DM2 de al menos tres meses de evolución que no tomaban insulina y a los que sus médicos hicieron cambios en su tratamiento para reducir su HbA1c. Se midieron las concentraciones de HbA1c a las 2, 4, 8 y 12 semanas tras la visita al médico y el cambio de medicación. La HbA1c se procesó en un laboratorio central mediante cromatografía líquida según el National Glycohemoglobin Standardization Program. Se midió la adherencia a la medicación según la escala de Morisky (8 ítems). Se midió la correlación de la HbA1c a las 2, 4 y 8 semanas con el valor a las 12 semanas (coeficiente de correlación de Pearson). Se realizó una curva ROC (*receiver operating characteristic*) con la que identificar a las ocho semanas cuál es el umbral por encima del cual el ajuste de la medicación fue clínicamente apropiado.

De los 93 pacientes con una edad media de $61,3 \pm 10,8$ años, el 34 % eran mujeres y tenían una duración media de $6,0 \pm 4,3$ años. Las HbA1c al inicio, a las 2, 4, 8 y 12 semanas fueron $8,7 \pm 1,5$ %; $8,6 \pm 1,6$ %; $8,4 \pm 1,5$ %; $8,2 \pm 1,4$ % y $8,1 \pm 1,4$ %; respectivamente. Al final del estudio el 61 % de los pacientes tuvo un control subóptimo

(HbA1c superior al 7,5 %). A las 8 semanas los cambios en la HbA1c se correlacionaban significativamente con los cambios de la HbA1c a las 12 semanas. Si la HbA1c era superior al 8,2 % a las 8 semanas, clasificaba correctamente a todos los pacientes que no habían alcanzado el control glucémico a las 12 semanas.

Señalan que este estudio tiene la importancia de ser el primero con la potencia suficiente para examinar los cam-

bios de la HbA1c en un corto espacio de tiempo. Según este, las variaciones de la HbA1c a las 12 semanas pueden predecirse a las 8 semanas del cambio de medicación, lo que permite modificar las dosis de medicación antes.

- Hirst JA, Stevens RJ, Farmer AJ. Changes in HbA1c level over a 12-week follow-up in patients with type 2 diabetes following a medication change. PLoS One 2014;9(3):e92458.

Otro metaanálisis de los inhibidores de los cotransportadores de la bomba de sodio-glucosa en los riñones

No hace mucho que ya comentamos un metaanálisis de estas nuevas moléculas. Nuevas, pero con suficientes evidencias como para procesarlas en forma de distintos metaanálisis.

La piedra angular del tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es prevenir las complicaciones tanto micro como macrovasculares. Sobre las complicaciones microvasculares cualquier tratamiento que reduzca la hemoglobina glucosilada (HbA1c) a los objetivos metabólicos lo consigue, como han demostrado los grandes estudios como el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), pero en las complicaciones macrovasculares el tema no está tan claro. El control estricto de la glucemia no es suficiente para disminuir de manera sensible los problemas que la arteriosclerosis precoz produce en el paciente con DM2, de ahí que cualquier fármaco con un valor añadido en el control de los factores de riesgo cardiovasculares es bienvenido. La última familia que ha salido es el grupo de los inhibidores de los cotransportadores de la bomba de sodio-glucosa (SGLT2) en los riñones. Como comentamos, se trata de unos fármacos que reducen la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal renal incrementando la cantidad de glucosa que se pierde por la orina. En la persona con DM2 la actividad de los SGLT2 permite el 80-90 % de la reabsorción de glucosa. Los dos fármacos que están en el mercado, la dapagliflozina (hace escaso tiempo) y la canagliflozina (inminente), comparten acciones y efectos secundarios, de ahí que este metaanálisis determine la eficacia y la seguridad de los inhibidores de SGLT2 solos o en asociación con otros antidiabéticos orales (ADO) y realizado sobre ensayos clínicos aleatorizados.

En las bases de datos médicas MEDLINE, HINARI, EMBASE y Cochrane Library se hizo una búsqueda sobre los términos «sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors»,

«dapagliflozin», «canagliflozin», «ipragliflozin», «empagliflozin», «sergliflozin etabonate», «remogliflozin etabonate», «tofogliflozin» y «type 2 diabetes» de ensayos clínicos aleatorizados, recabando los cambios en la HbA1c, el número de pacientes con un porcentaje inferior al 7 %, cambios en el peso, presión arterial, etc., y los efectos adversos.

De 6390 citas, 104 se revisaron, y quedaron al final 26 artículos, de los que 17 cumplieron criterios de inclusión. De estos, 11 fueron de dapagliflozina, 3 de canagliflozina, 2 de ipragliflozina y solo uno de empagliflozina. Se evaluó a 4811 pacientes (2686 fueron tratados solo con inhibidores de SGLT2 y 2125 en combinación de inhibidores de SGLT2 con otros ADO), y 1921 fueron tratados con placebo o placebo con otros ADO (887).

En cuanto a la reducción de HbA1c globalmente frente a placebo, esta fue del -0,78 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: -0,86 a -0,69), yendo de la mayor reducción de la HbA1c con la canagliflozina (-0,97 %) a la que menos con la ipragliflozina (-0,68 %). La dapagliflozina redujo la HbA1c en un 0,73 %. No obstante, hay que señalar que los estudios son muy heterogéneos. En cuanto a la reducción de la glucemia en ayunas, esta fue de -0,70 mg/dl (IC del 95 %: -0,79 a -0,61). En el peso corporal hubo una reducción de -0,59 kg (IC del 95 %: -0,65 a -0,52). La utilización de estos fármacos estuvo asociada significativamente con una reducción tanto de la presión arterial sistólica (-0,27 mmHg [IC del 95 %: -0,34 a -0,20]) como de la diastólica (-0,24 mmHg [IC del 95 %: -0,30 a -0,17]) con respecto a la presión arterial del inicio del estudio. Según este, un número significativo de pacientes con DM2 (el doble) alcanzó una HbA1c inferior al 7 % (*odds ratio* [OR]: 2,09 [IC del 95 %: 1,77-2,46]). Como efectos secundarios, la administración de los inhibidores de SGLT2 se asoció a mayor frecuencia

de infecciones urinarias y genitales (dapagliflozina [OR: 3,07]; canagliflozina [OR: 3,42]). No hubo diferencias en las hipoglucemias frente al grupo placebo (OR = 1,16).

Concluyen que los inhibidores de SGLT2 en monoterapia o en combinación con otros ADO mejoran el control glucémico significativamente. Un pequeño porcentaje de pacientes tendría infecciones genitales y urinarias. Nada nuevo y en la línea de lo publicado en metaanálisis anteriores.

- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159(4):262-74.
- Berhan A, Barker A. Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Endocr Disord* 2013;13(1):58.

Aumentan los ingresos por hipoglucemias en los ancianos con diabetes en Estados Unidos

La epidemiología es importante en las enfermedades crónicas. Conocer la mortalidad, las complicaciones, la utilización de los recursos, etc., da cuenta de cómo se maneja la enfermedad en el primer nivel. En el caso de la diabetes mellitus tipo 2, aunque son muchos los actores implicados, los resultados siempre suelen ser elocuentes. La hipoglucemia grave, por su parte, es una complicación frecuente tras aplicar objetivos demasiado estrictos, lo que puede empeorar las complicaciones e incluso aumentar la mortalidad en personas mayores. El péndulo ha pasado de encontrarse en la prevención de los riesgos de la hiperglucemia a estas edades a generar efectos secundarios por exceso de intervención (objetivos por debajo del 7 % de hemoglobina glucosilada). Y es que el control metabólico, según nos muestran las estadísticas, ha mejorado sustancialmente al tiempo que ha aumentado la preocupación por los riesgos de las hipoglucemias. Por esto, presentamos este trabajo que estudia las tasas de ingresos por hiperglucemias y por hipoglucemias durante el período de tiempo en que se mejoraron los objetivos intermedios metabólicos en EE. UU. (Medicare), entre los años 1999 y 2011. A su vez, cabe determinar si las complicaciones del tratamiento difieren según edad, raza, sexo, etc.

A partir de los archivos de historias clínicas de Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) se identificó a los beneficiarios atendidos de Medicare entre los años 1999 y 2011 mayores de 65 años, excluyendo a aquellos atendidos o ingresados fuera de EE. UU. De ellos, se determinaron cinco objetivos: ingresos por hiperglucemia o hipoglucemia, mortalidad debido a estos procesos entre los primeros 30 días (0 mortalidad el día del ingreso), y entre estos y el año, y las tasas de readmisión hospitalaria entre los 30 días tras del ingreso. Se agruparon los datos según períodos de edad (65-74, 75-84 y ≥ 85 años), sexo, raza y

por presencia de 20 comorbilidades. Se calculó con todo ello la *odds ratio* de riesgo ajustada por mortalidad y readmisión por año, determinando las tendencias según edad, sexo y raza.

Según esto, se contabilizó a 33 952 331 beneficiarios de Medicare ≥ 65 años, que supusieron 363 261 068 personas/año de observación en el período 1999-2011. De un total de 279 937 pacientes, se generaron 302 095 ingresos por hiperglucemia, y de 404 467 pacientes, 429 850 ingresos por hipoglucemia entre los años estudiados. La tendencia de ingresos por hiperglucemia cayó un 38,6 % (de 114 a 70 ingresos por 100 000 personas/año), mientras que los ingresos por hipoglucemias se incrementaron un 11,7 % (de 94 a 105 ingresos por 100 000 personas/año). Si se tenían en cuenta los cambios debidos a la mayor prevalencia de diabetes, los ingresos cayeron en un 55,2 % en hiperglucemia y en un 9,5 % en hipoglucemia. Estas tendencias se mantuvieron según edad, sexo y subgrupos raciales, aunque la hipoglucemia, por su parte, fue dos veces más alta en pacientes ancianos (mayores de 75 años) cuando se comparó con el estrato de edad de 65-74 años. A su vez, tanto las hipo como las hiperglucemias fueron cuatro veces más altas en los pacientes de raza negra que en los de raza blanca. Las tasas de mortalidad a los 30 días y al año y de readmisión a los 30 días mejoraron durante el período.

Se concluye que las tasas de hipoglucemia superan en este momento a las de hiperglucemia en las personas mayores y, aunque han disminuido algo desde 2007, se mantienen altas por encima de los 75 años. Y es que nuestro *chip* debe cambiar: el problema principal por encima de los 75 años no es la hiperglucemia (salvo en la prevención de complicaciones agudas: deshidratación, cetosis, etc.), sino la hipoglucemia.

• Lipska KJ, Ross JS, Wang Y, Inzucchi SE, Minges K, Karter AJ, et al. National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and

hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011. JAMA Intern Med 2014;174(7): 1116-24.

No existe riesgo de pancreatitis con los derivados incretínicos

La cuestión de los efectos secundarios a largo plazo de los derivados incretínicos aún sigue dando de sí. Se va clarificando el escenario, pero todavía quedan puntos grises que necesitan despejarse con nuevas evidencias.

El tema de las pancreatitis es algo que preocupa. Los factores de riesgo relacionados con las pancreatitis son la litiasis biliar, la ingesta de alcohol, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, la edad, la raza negra y el tabaquismo, si bien es cierto que algunos medicamentos pueden estar relacionados con su aparición. Así, en este sentido, se ha apuntado a los derivados incretínicos, tipo análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Ambos están posicionados en el segundo escalón de tratamiento en la mayoría de guías de práctica clínica.

En 2008 la Food and Drug Administration (FDA) avisó de la asociación entre la exenatida y casos de pancreatitis (30 casos); en 2009 sucedió lo mismo con la sitagliptina (88 casos). En 2012 se dio la voz de alarma con la liraglutida (3,7 veces más frecuente). Y esto ha seguido en el 2013. Los estudios anatomopatológicos en animales van desde inflamación de las células acinares hasta la metaplasia ductal o neoplasias intraepiteliales, pero sus resultados son inconsistentes para sacar conclusiones. Las encuestas de vigilancia epidemiológica no muestran una relación potente entre los derivados incretínicos y el riesgo de pancreatitis, de ahí este metaanálisis sobre estudios aleatorizados (ECA) y no aleatorizados (ECNA) de este tipo de sustancias.

Se incorporaron ECA, ECNA, cohortes prospectivas y retrospectivas, casos control que incluyeran derivados incretínicos (análogos del GLP-1 o inhibidores de la DPP-4) y placebo, o modificación de estilos de vida u otros antidiabéticos orales, en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y con una duración de al menos 12 semanas, y que se explicitaran los datos correspondientes a las pancreatitis producidas. La búsqueda se hizo en bases de datos como MEDLINE, EMBASE y Cochrane Central Register of Controlled Trials y aquellos registrados por la FDA hasta marzo de 2013.

Se encontraron 7432 documentos, que, tras el cribado, quedaron en 468. Aplicando los criterios de inclusión, estos se redujeron a 55 ECA o 61 documentos, tres estudios de cohortes y un estudio caso-control, y se les añadió, en último momento, un importante estudio caso-control publicado en noviembre de 2013.

En total fueron 353 639 pacientes, de 33 350 ECA y de 320 289 estudios observacionales. La duración de los ECA fue de 12 a 107 semanas (media 26), en los que se observó 37 casos de pancreatitis (en 33 227 pacientes), lo que significó una tasa cruda de eventos del 0,11 %. Esto sugirió que estas sustancias no incrementaban el riesgo de pancreatitis frente a los controles (*odds ratio* [OR]: 1,11; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,57-2,17). Desglosados según el tipo de derivado incretínico, se sugirieron parecidos resultados (OR: 1,05 [IC del 95 %: 0,37-2,94]) para los análogos agonistas del GLP-1 frente a control (29 ECA, 14 562 pacientes y 16 pancreatitis) y para los inhibidores de la DPP-4 (OR: 1,06 [IC del 95 %: 0,46-2,45]) frente a control (28 ECA, 19 241 pacientes y 23 pancreatitis). Según la duración del tratamiento, monoterapia o combinación, el tipo de sustancia, etc., tampoco se encontraron diferencias. En tres cohortes retrospectivas (38 615 pacientes) en las que se documentaron 154 pancreatitis (22 [0,3 %] en el grupo de exenatida, 67 en el grupo de sitagliptina [0,4 %] y 65 en el grupo control [0,4 %]), con una tasa cruda de eventos en general del 0,47 %, tampoco se sugirió un aumento del riesgo de pancreatitis. La OR de la exenatida fue 0,9 (IC del 95 %: 0,6-1,5) y la OR de la sitagliptina fue 1,0 (IC del 95 %: 0,7-1,3) frente a control. Un estudio caso-control (268 561 pacientes, exenatida frente a control, con duración media de tres años) con un riesgo moderado de sesgo tampoco encontró una asociación significativa (OR: 0,98 [IC del 95 %: 0,69-1,38]). En un caso, sin embargo, en un estudio caso-control (1269 casos frente a 1269 controles) con un riesgo de sesgo moderado sí que se mostró una asociación significativa de pancreatitis a los dos años (OR: 2,07 [IC del 95 %: 1,36-3,13]). Sin embargo, en otro del estilo realizado en Italia (1003 casos frente a 4012 controles) no se halló relación (OR: 0,98 [IC del 95 %: 0,69-1,38]).

Concluyen que la incidencia de pancreatitis en los pacientes que utilizan derivados incretínicos es baja, al tiempo que no constatan que el uso de estas sustancias incremente el riesgo de padecer esta patología. No obstante, faltarían estudios de calidad para afirmarlo categóricamente.

- 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. *BMJ* 2014;348:g2366.

La combinación de metformina con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 es más segura que con sulfonilureas

Todas las guías de práctica clínica y todos los expertos, por lo general, recomiendan empezar el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 con metformina (MET). En el segundo escalón, cuando el tratamiento falla, las recomendaciones cambian dependiendo de las características del paciente y de consideraciones de coste-efectividad. Así, las guías de práctica clínica como la del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de España (2008) o el National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2009) del Reino Unido recomiendan las sulfonilureas (SU) como la primera opción a la hora de emplear un antidiabético oral junto con la MET, siempre que no estén contraindicados. En caso de riesgo de hipoglucemias se utilizarían los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) o las glitazonas.

Las SU son la combinación clásica en el segundo escalón de tratamiento, pero tienen el riesgo de las hipoglucemias y el aumento de peso. Los iDPP-4, por su parte, no han mostrado ser inferiores a las SU en la reducción de la hemoglobina glucosilada en combinación con la MET, y no presentan riesgo de hipoglucemias ni de aumento de peso.

La preocupación actual por la falta de datos sobre la repercusión cardiovascular de la combinación de la MET y las SU, como de la combinación de la MET y iDPP-4, tanto en aumento de la mortalidad por cualquier causa (MCC) o cardiovascular como en el incremento de eventos cardiovasculares (ECV), ha llevado a realizar este trabajo nuestro nivel asistencial en el Reino Unido. Para ello se utilizaron las bases de datos del Clinical Practice Research Datalink (CPRD), que agrupa la información proveniente de cerca de 600 centros de salud en el Reino Unido, o la correspondiente a 13 millones de personas, y se relacionaron con otras bases de datos de estadística sanitaria, como Hospital Episode Statistics (HES), y de mortalidad, como Office for National Statistics (ONS). De estas, se seleccionó a aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que iniciaron dichas combinaciones entre los años 2007 y 2012, y solo se introdujo en el análisis a aquellos que cumplieron

los criterios de inclusión y estaban en posesión de toda la información requerida al efecto. Los objetivos primarios fueron MCC y primeros episodios de ECV en forma de infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular.

Así, se encontró que a 33 983 pacientes se les prescribió MET + SU y a 7864 MET + iDPP-4. De estos, 5447 pacientes de cada cohorte pudieron emparejarse directamente. En el análisis se introdujeron 716 ECV y 1217 fallecimientos. Las tasas crudas de ECV mostraron 11,3 eventos por 1000 personas/año en la combinación de MET + SU frente a 5,3 eventos por 1000 personas/año en la combinación de MET + iDPP-4. Para MCC, las tasas fueron de 16,9 por 1000 personas/año en la combinación de MET + SU frente a 7,3 por 1000 personas/año en la combinación de MET + iDPP-4.

Hubo un incremento significativo de la *hazard ratio* ajustada (aHR) en MCC en aquellos expuestos a la combinación de MET + SU; según el modelo analítico utilizado, la aHR fue de 1,357 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,076-1,710) para toda la población, y aHR = 1,850 (IC del 95 %: 1,245-2,749) para el modelo emparejados. En los ECV, la aHR fue de 1,710 (IC del 95 %: 1,280-2,285) para toda la población, y aHR = 1,323 (IC del 95 %: 0,832-2,105) en el modelo emparejado.

Concluyen que la combinación de MET + SU tiene mayor riesgo de MCC que la combinación de MET + iDPP-4. Dicho de otro modo, la combinación de MET + iDPP-4 sería más segura en el segundo nivel.

- Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, Holden SE, Currie CJ. Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(10):977-83. doi: 10.1111/dom.12306. Epub 2014 May 22.

Con buen control cardiometabólico, visitas cada seis meses son suficientes y además más baratas

Hay temas en diabetología sobre los que es difícil hacer recomendaciones con respecto a lo que dice la evidencia, pues esta es inexistente. Uno de ellos es sobre cuáles han de ser los intervalos de tiempo para el control metabólico y para el control de las complicaciones. Las recomendaciones de las guías de práctica clínica suelen efectuarse según la opinión de expertos y, en general, sugieren entre dos y cuatro contactos al año, según los países, en relación con la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). No existe evidencia, hasta ahora, sobre cuál es el número de visitas mínimo para obtener un mejor control metabólico, y en algún estudio señalan que en el control antihipertensivo se obtienen los mismos resultados con controles cada tres o seis meses, pero no hay ninguno que muestre este aspecto en el control glucémico. El objetivo de este estudio es, por tanto, conocer si una visita bianual de pacientes con DM2 bien controlados (hemoglobina glucosilada [HbA1c] \leq 58 mmol/mol, presión arterial sistólica [PAS] \leq 145 mmHg y colesterol total \leq 5,2 mmol/l) sería más coste-efectiva que controles cada tres meses.

El estudio EFFIMODI es un ensayo clínico mínimamente aleatorizado y controlado realizado en el primer nivel (223 médicos de cabecera) a partir de agosto de 2009, en Holanda, en 2215 individuos de entre 40 y 80 años, con DM2 de más de un año, en tratamiento pero sin insulino-terapia. De estos, a 747 se les monitorizó cada tres meses y 677 prefirieron hacerlo cada seis meses. A 791, que no mostraron preferencia, se les aleatorizó y fueron seguidos durante 18 meses. Los objetivos fueron el porcentaje de pacientes con buen control cardiometabólico, o sea, su HbA1c \leq 58 mmol/mol, PAS \leq 145 mmHg y colesterol total \leq 5,2 mmol/l. Como objetivos secunda-

rios, cada uno de los valores por separado: el índice de masa corporal, hábito tabáquico, la actividad física, etc. Se determinaron los cambios en porcentajes de pacientes con buen control cardiometabólico y se tomó en consideración cuando hubo una diferencia en el rango de los valores del control cardiometabólico con un intervalo de confianza (IC) del 95 % entre -5 y 5. Se hizo un análisis de minimización de costes cuando los resultados fueron equivalentes en los dos grupos, y cuando fueron diferentes, un análisis de coste-utilidad, para valorar la relación de coste-efectividad. En el grupo controlado cada tres meses, el 69,5 % se mantuvo con buen control cardiometabólico frente al 69,8 % en el grupo de los seis meses (un 0,3 % de diferencia; IC del 95 %: -6,2 a -6,7; $p = 0,94$). Los objetivos secundarios, asimismo, fueron equivalentes tanto en el grupo de los tres como de los seis meses, con la excepción de la PAS, la actividad física y la utilización de medicación antihipertensiva. El índice de masa corporal fue comparable en ambos grupos. Lógicamente, el grupo de los seis meses resultó más barato (387 euros menos por paciente) que el de los tres meses.

Por ello, podemos asegurar que, en pacientes con DM2 con buen control, un seguimiento cada seis meses es más que suficiente, y a su vez más barato.

- Wermeling PR, Gorter KJ, Stellato RK, De Wit GA, Beulens JW, Rutten GE. Effectiveness and cost-effectiveness of 3-monthly versus 6-monthly monitoring of well-controlled type 2 diabetes patients: a pragmatic randomised controlled patient-preference equivalence trial in primary care (EFFIMODI study). *Diabetes Obes Metab* 2014;16(9):841-9. doi: 10.1111/dom.12288. Epub 2014 Apr 9.