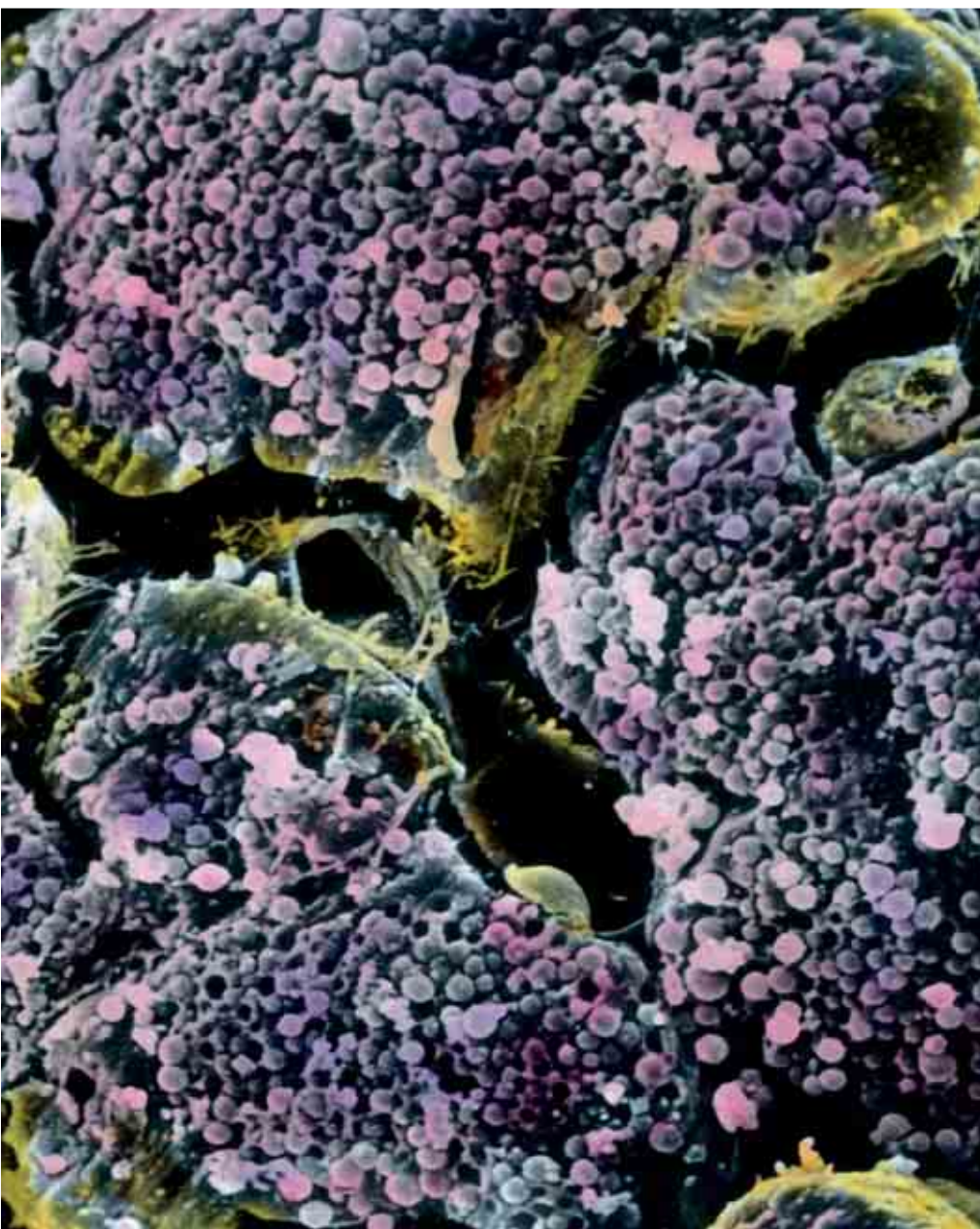


# Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Volumen 02 - Número 01 - 2011  
Periodicidad trimestral



**01** Editorial  
Inmigración: un nuevo reto  
en el estudio de la diabetes

**Josep Franch Nadal**

Página 2

**02** Diabetes e inmigración

**Joan Barrot de la Puente**

Página 7

**03** La determinación de la presión  
arterial ambulatoria  
en el paciente diabético

**Ernest Vinyoles Bargalló**

Página 17

**04** Ajuste de dosis en paciente  
insulinizado

**José Luis Martín Manzano**

Página 24

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

**Mateu Seguí Díaz**

Página 33

**06** Retorno al pasado. Visiones  
sobre una enfermedad del  
futuro (I)

**Juan Carlos Álvarez Torices**

Página 49

# Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



Director:  
Pedro Muñoz Cacho

Comité editorial:  
Sara Artola Menéndez  
Javier Díez Espino  
Josep Franch Nadal  
Francisco Javier García Soidán

Asesores:  
Patxi Ezcurra Loiola  
José Luis Martín Manzano  
Manel Mata Cases  
Javier Mediavilla Bravo  
Jorge Navarro Pérez  
Mateu Seguí Díaz  
Rosario Serrano Martín

Web redGDPS:  
[www.redgdps.org](http://www.redgdps.org)



Avda. dels Vents 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª  
08917 Badalona  
[euromedice@euromedice.net](mailto:euromedice@euromedice.net)  
[www.euromedice.net](http://www.euromedice.net)

Depósito legal:  
ISSN: 2013-7923

© Copyright 2011: De los autores.  
© Copyright de la edición 2011. E.U.R.O.M.E.D.I.C.E., Ediciones Médicas, S.L.  
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Como ilustración general de la temática tratada en esta publicación, la portada es una imagen del páncreas, células abiertas con gránulos de secreción rica en enzimas.

## SUMARIO:

### EDITORIAL

- Inmigración: un nuevo reto en el estudio de la diabetes** 2  
Josep Franch Nadal

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Diabetes e inmigración** 7  
Joan Barrot de la Puente

### HABILIDADES PRÁCTICAS

- La determinación de la presión arterial ambulatoria en el paciente diabético** 17  
Ernest Vinyoles Bargalló

### CASO CLÍNICO

- Ajuste de dosis en paciente insulinizado** 24  
José Luis Martín Manzano

### BIBLIOGRAFÍA

- Recopilación de comentarios de artículos del blog de la redGDPS:**  
**<http://redgedaps.blogspot.com>** 33  
Mateu Seguí Díaz

### HISTORIA DE LA DIABETES

- Retorno al pasado. Visiones sobre una enfermedad del futuro (I)** 49  
Juan Carlos Álvarez Torices

## Inmigración: un nuevo reto en el estudio de la diabetes

Josep Franch Nadal

*Médico de familia. Área Básica de Salud Raval Sud.  
Barcelona*

La inmigración es un fenómeno inherente a la historia de la humanidad. El hombre tuvo que salir de África para poblar la tierra. La historia de la vida es una historia de flujos. Y nada puede parar el flujo de unos inmigrantes procedentes de tierras pobres en busca de sustento. Lo hicieron los australopitecos, lo hacemos ahora y lo harán nuestros descendientes. El emigrante se lleva una mochila cargada de creencias, de costumbres, de cultura, de miedos y de esperanzas.

En nuestras consultas recibimos cada vez más inmigrantes, porque las diferencias sociales cada vez son más importantes. Y es entonces cuando nos damos cuenta de que su salud no es exactamente igual a la nuestra, su forma de entender la enfermedad es distinta y su cumplimiento terapéutico o la poca importancia que le dan a la prevención nos desconciertan. Evidentemente, cada inmigrante es un mundo y no podemos generalizar, igual que tampoco lo hacemos con los autóctonos, pero de forma global tenemos la sensación de que padecen con mayor prevalencia determinadas patologías y que su evolución es distinta. Tal vez no todos los tratamientos sean igual de eficaces o tengan menos tendencia a presentar algunas complicaciones... o tal vez no.

Datos oficiales del Instituto Nacional de Estadística dicen que los inmigrantes representan aproximadamente el 10% de la población española. Esta cifra es muy similar a la prevalencia de la diabetes mellitus entre la población adulta española. Y posiblemente las dos cifras

estén infravaloradas (inmigrantes sin papeles y diabetes desconocidas).

La diabetes mellitus es un problema sanitario cada vez más frecuente y de enorme impacto. Las cifras son concluyentes: la diabetes afecta a más de 280 millones de personas en el mundo, cada diez segundos dos personas desarrollan la enfermedad, cada diez segundos muere una persona por la diabetes o sus complicaciones, es la responsable de que cada minuto se amputen dos extremidades y es la causa más importante de ceguera y de insuficiencia renal en el mundo occidental. La diabetes multiplica enormemente el coste sanitario, pues en 2010 se gastaron aproximadamente 425 billones de dólares por este motivo en el mundo. Estas cifras son impresionantes, ¿verdad? Pero sólo son números. ¿Y el sufrimiento? No se trata sólo de la contrariedad de no poder comer un roscón con la familia el día de Reyes, sino del miedo de quedar ciego o de morir pronto o de...

Es en la práctica diaria cuando nos damos cuenta de que los inmigrantes que acuden a nuestra consultas, especialmente los nacidos en determinadas regiones del mundo, tienen más diabetes y que las características clínicas de su enfermedad no son similares a las que estábamos habituados a tratar. La Federación Internacional de la Diabetes (IDF) viene analizando este problema desde hace años y ha ofrecido un atlas mundial de la diabetes que es una auténtica joya epidemiológica ([www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)). Según la IDF, la prevalencia

mundial actual de diabetes es del 6,6%, lo que significa que más de 284 millones de personas la padecen. Además, las previsiones para 2030 son de un espectacular incremento en todo el mundo, que en África y Oriente Medio será superior al 90%.

En nuestro país tenemos dos estudios muy recientes aún no publicados y que probablemente serán una referencia sobre el tema: el Estudio di@bet.es, del Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, analiza la epidemiología de la diabetes mellitus entre la población adulta española y nos da con gran fiabilidad una prevalencia del 12% para la diabetes mellitus (con un 3,9% de diabetes mellitus desconocida) y del 11,5% para la prediabetes, mucho más que hace pocos años. El otro estudio, promovido por la RedGEDAPS, es el estudio IDIME (Inmigración y Diabetes en España), que analiza el perfil clínico de la diabetes entre la población inmigrante en nuestro país. Básicamente demuestra que la diabetes se manifiesta en edades más tempranas (unos diez años antes) y que su control metabólico es peor, con diferencias de alrededor de un 1% en los valores medios de la hemoglobina glucosilada. También evidencia que medicamos menos a los diabéticos inmigrantes que a los autóctonos. Sin embargo, la presencia de las complicaciones propias de la diabetes es menor y, por tanto, son unos magníficos candidatos a intensificar las medidas terapéu-

ticas preventivas. Pero no es una labor fácil, porque a veces no entienden que estén enfermos si no les duele nada o que tienen que gastar el dinero que tanto les cuesta ganar para evitar tener dentro de diez años una complicación de nombre raro.

En el artículo publicado en esta revista, el doctor Joan Barrot, con amplia experiencia en el tema, nos ofrece una visión del problema desde la vertiente social, cultural, religiosa y fundamentalmente clínica. Nos explica la importancia de la antropología y el fenotipo ahorrador, del manejo de la diabetes mellitus durante un período tan especial como el ramadán, etc. En conjunto, nos impulsa a entender qué les está pasando a nuestros diabéticos inmigrantes y cómo ayudarles.

Somos conscientes de que no existe una verdad única ni una solución definitiva, pero estos conocimientos nos ayudarán a diseñar un proceso terapéutico absolutamente individualizado que intente minimizar el impacto de la enfermedad, un proceso que sea factible y que el enfermo pueda entender y cumplir. Habrá que explicárselo, priorizar y negociar con él; posiblemente deberemos contar con la ayuda de un mediador cultural; y habrá que establecer una pauta de seguimiento y corresponsabilizar al paciente de su cuidado. Deberemos hacer muchas cosas, enfrentarnos a muchos desafíos, pero ésa es nuestra misión de cada día.

# Diabetes e inmigración

Joan Barrot de la Puente

Médico de familia. Centre de Salut de Salt. Girona

«... Salt, municipio donde conviven 75 nacionalidades y un 43% de inmigración...»

La diabetes mellitus (DM) se reconoce como conjunto de trastornos heterogéneos que tienen como elemento común la hiperglucemia, debida a una deficiencia de insulina, a la alteración de la efectividad de la acción de la insulina o a ambas e incrementa la morbilidad y la mortalidad asociada a la enfermedad, reduciendo la calidad de vida. La DM está clasificada en cuatro tipos: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), DM gestacional y otros tipos específicos según su etiología y la presentación clínica del trastorno.

Las últimas revisiones del tema confirman que la prevalencia de DM en España ha experimentado un progresivo incremento en las últimas décadas y que actualmente es superior al 10% de la población adulta, lo cual constituye un grave problema sanitario. El Estudio di@bet.es, de próxima publicación, estima la prevalencia de la DM2 en el 12% de la población española. Este estudio confirma la asociación entre DM, obesidad e hipertensión arterial, y la importancia de la actividad física para prevenirla. Sin embargo, el 4% de la población desconoce que padece DM.

Son varias las estimaciones sobre el número de personas con DM en el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó estimaciones para los años 2010 y 2030 analizando datos de 40 países, que se extrapolaron a los 191 estados miembros<sup>1</sup>. La Federación Internacional de la Diabetes (IDF) ha publicado otras estimaciones<sup>2</sup>, que incluyen 216 países de las Naciones Unidas. La epidemia de la DM (tabla 1) se incrementa en todo el mundo con una considerable disparidad entre poblaciones y regiones; según datos de la IDF de 2009, se estima que 246 millones de personas en el mundo padecían DM en el año 2007, 285 millones en el año 2010, con una prevalencia del 6,4%, y que en el año 2030 serán 438 millones, con un incremento de la prevalencia del 7,7%. Las estimaciones actuales son mayores que las predicciones hechas en años anteriores<sup>3</sup>, con una gran discrepancia

de porcentajes. La estimación actual para el año 2010 de 285 millones de diabéticos en el mundo es un 67% mayor que la publicada en 2004 y la estimación para el año 2030 de 438 millones es un 20% mayor que la misma estimación en el estudio para el año 2010.

Por otro lado, la inmigración ha sido uno de los fenómenos socio-sanitarios de mayor impacto en España durante la última década. Según el informe trimestral emitido el 30 de junio de 2010<sup>4</sup>, el número de extranjeros con certificado de registro o tarjeta de residencia en vigor es de 4.744.169 y representan un 10,1% del total de la población. La asistencia sanitaria a la población inmigrante es un reto importante por las implicaciones

**Tabla 1:** La epidemia de la DM: datos

- La diabetes afecta a 246 millones de personas en todo el mundo y se espera que llegue a afectar a unos 438 millones en 2030
- Cada año, otros 7 millones desarrollan diabetes
- Cada año, 3,8 millones de fallecimientos están relacionados directamente o se producen por causas relacionadas con la diabetes
- Cada 10 segundos dos personas desarrollan diabetes
- Siete de los 10 países con el mayor número de personas con diabetes pertenecen al mundo en vías de desarrollo. El 80% del total de los casos de diabetes se encontrará en países de ingresos bajos y medios
- Casi la mitad del total de las personas con diabetes tiene entre 40 y 59 años. Más del 70% de ellas vive en países en vías de desarrollo
- India tiene la mayor población diabética del mundo, con unos 41 millones de personas, según los cálculos, lo que representa el 6% de la población adulta
- Un número creciente de niños está desarrollando diabetes tipo 2, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Se han registrado casos en niños de tan sólo ocho años

culturales, socioeconómicas, religiosas y lingüísticas que tiene. El fenómeno migratorio y la adaptación de estas minorías étnicas a la población de destino ocasiona espectaculares incrementos de la prevalencia de la DM de hasta ocho veces.

### PREVALENCIAS

Los datos de prevalencia (tabla 2 y figura 1) de que disponemos son muy variados y a menudo poco concordantes por varios motivos: empleo de criterios diagnósticos diferentes (OMS de 1985, OMS de 1998, glucemia basal, sobrecarga oral de la glucosa), distintas etnias de las poblaciones y sus

estilos de vida, diferencias metodológicas entre los diversos estudios publicados hasta ahora, pues algunos resultados proceden de encuestas y registros, y otros, la mayoría, son extrapolaciones nacionales de estudios locales.

Según las estimaciones de la IDF 2009<sup>2</sup>, la prevalencia de la DM durante el período 2010-2030 se incrementará un 54% a escala mundial y el mayor incremento será a expensas de la población de origen asiático. La prevalencia global, en la población de 20 a 79 años para el año 2010, es del 6,6%, con un incremento al 7,8% para el año 2030. Según las estimaciones regionales, la región más prevalente para el año 2010 es América del Norte (10,2%), seguida del norte de África y Oriente Medio (9,3%) y del sudeste de Asia (7,6%). África sufrirá el mayor incremento de la DM en adultos para el año 2030, un 98,1%, seguido del norte de África y Oriente Medio (93,9%), aunque América del Norte seguirá siendo la de mayor prevalencia en el mundo (12,1%). Dichas perspectivas muestran que la carga de DM seguirá siendo mayor en los países en vías de desarrollo económico y que queda mucho por hacer para liberarlos de la epidemia (tabla 3).

Hoy día está reconocido que son los países de ingresos medios y bajos los que se enfrentan a la mayor carga de DM. Siete de los diez países con el mayor número de personas con DM pertenecen al mundo en vías de desarrollo. El 80% del total de los casos de DM se encontrará en estos países. Sin embargo, muchos gobiernos y políticos de la sanidad pública siguen siendo en gran parte inconscientes de la magnitud actual o, lo que es más importante, del potencial futuro del aumento de casos de DM y sus graves complicaciones en sus propios países.

El patrón de la DM varía considerablemente según el estatus económico de los países<sup>3</sup>. En las naciones desarrolladas, la mayoría de los pacientes diabéticos son mayores de 60 años, con un incremento de la DM en un 20%, mientras que en los países en vías de desarrollo la mayoría de los diabéticos están en edad laboral, entre los 40 y los 60 años, y suponen un incremento del 69% de los diabéticos del año 2010 al año 2030, mientras que la población adulta total espera crecer un 2% y un 36%, respectivamente.

### MORTALIDAD ATRIBUIDA A LA DIABETES Y COSTE ECONÓMICO

El número total de exceso de muerte atribuida a la DM en el mundo se estimó en 3,96 millones en el grupo de edad de 20 a 79 años en 2010, un 6,8% de la mortalidad global (todas las edades)<sup>2</sup>. A la DM se le atribuye el 6% de las muertes en adultos en la región de África, en oposición al 15,7%

**Tabla 2:** Epidemiología de la DM

	2010	2030
<b>Total población mundial (billones)</b>	7,0	8,4
<b>Población adulta (20-79 años, billones)</b>	4,3	5,6
<b>DIABETES E INTOLERANTES (ITOG) 20-79 AÑOS</b>		
<b>Diabetes</b>		
Prevalencia global (%)	6,6	7,8
Prevalencia comparativa (%)	6,4	7,7
Número de personas diabéticas (millones)	285	438
<b>Intolerantes</b>		
Prevalencia global (%)	7,9	8,4
Prevalencia comparativa (%)	7,8	8,4
Número de personas con intolerancia (millones)	344	472

ITOG: intolerancia oral a la glucosa.

**Figura 1:** Regiones y estimaciones de la DM (20-79 años), 2010-2030. IDF 2009



**Tabla 3:** Estimaciones regionales de la DM (20-79 años), 2010 y 2030. IDF 2009

	2010			2030		2010/2030
	Nº DM	Comparación Prevalencia DM	Población (20-79 años)	Nº DM	Comparación Prevalencia DM	Incremento Nº DM
Región	Millones	%	Millones	Millones	%	%
Norteamérica y Caribe	37,4	10,2	390	53,2	12,1	42,4
Norte de África y Oriente Medio	26,6	9,3	533	51,7	10,8	93,9
Sudeste de Asia	58,7	7,6	1.200	101,0	9,1	72,1
Europa	55,2	6,9	659	66,2	8,1	20,0
América del Sur y Central	18,0	6,6	382	29,6	7,8	65,1
Pacífico occidental	76,7	4,7	1.772	112,8	5,7	47,0
África	12,1	3,8	653	23,9	4,7	98,1
<b>Total</b>	<b>284,6</b>	<b>6,4</b>	<b>5.589</b>	<b>438,4</b>	<b>7,7</b>	<b>54,0</b>

DM: diabetes mellitus.

en América del Norte. Más allá de los 49 años de edad, la DM constituye una mayor proporción de muertes en mujeres que en varones en todas las regiones, alcanzando más del 25% en varias regiones y en grupos de edades. La DM se considera una causa prematura de mortalidad, una situación que empeora particularmente en países con ingresos bajos o medios, con un incremento de la prevalencia de la DM.

La DM impone una gran carga económica sobre el individuo, sus familias, el sistema sanitario y la economía. Se calcula que los gastos sanitarios en la DM representarán el 11,6% del total del gasto sanitario en el mundo en 2010<sup>3</sup>. Existe una gran disparidad en el gasto sanitario en la DM entre regiones y países. Los resultados muestran que más del 80% del gasto en atención médica a la DM se produce en los países con las economías más ricas del mundo y no en los países de ingresos medios y bajos, que es donde vive el 70% de las personas con DM. En los países más pobres del mundo, no se gasta lo suficiente para proporcionar ni siquiera los medicamentos antidiabéticos menos caros y fundamentales para la supervivencia. Los gastos que van a parar a la atención diabética no están distribuidos equilibradamente según grupos de edad y género. Los cálculos demuestran que más de tres cuartos del gasto mundial en 2010 se utilizarán en personas que se encuentran entre los 50 y los 80 años.

Se calcula que los gastos en atención sanitaria en el mundo para prevenir y tratar la DM y sus complicaciones sumarán como mínimo 376.000 millones de dólares en 2010. Para 2030, se calcula que esta cifra superará los 490.000 millones. Se calcula que un solo país, Estados Unidos, gastará 198.000 millones de dólares o el 52,7% del gasto mundial en 2010, mientras

que India, el país con la mayor población de personas con DM, gastará unos 2.800 millones o menos del 1% del total mundial. Se calcula que se gastará una media de 7.383 dólares por persona con DM en atención diabética en Estados Unidos, mientras que se gastarán menos de 10 dólares por persona en Burundi, Costa de Marfil y Myanmar en 2010.

Además de los gastos sanitarios excesivos, la DM también impone una enorme carga económica en forma de pérdida de productividad y crecimiento económico previsto. Este tipo de pérdidas quizá sea relativamente mayor en los países más pobres, ya que la muerte prematura por DM tiene lugar a una edad mucho más temprana.

### **FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES EN EL INMIGRANTE. HIPÓTESIS DEL GEN AHORRATIVO**

Desde un punto de vista antropológico, el hombre primitivo no siempre tenía una cantidad adecuada de alimentos a su disposición; a veces disfrutaba de una abundancia de ellos y otras veces escaseaban. Nuestros ancestros desarrollaron una resistencia a la insulina (RI) que les permitió sobrevivir a las duras condiciones ambientales. Los individuos con mayores posibilidades de sobrevivir en los períodos de escasez serían aquellos dotados de un gen que les permitiera almacenar reservas calóricas (glucógeno y, sobre todo, grasa) durante los períodos de abundancia y los que no tuvieran ese gen presentarían una mortalidad más alta<sup>5</sup>. Si la escasez de nutrientes persiste, no aparece la DM, porque el ajuste metabólico ahorrativo es el favorable frente a esta circuns-

tancia. Pero si se incrementa la cantidad disponible de nutrientes, los tejidos no pueden readaptarse a esa nueva condición. En ese caso, los rasgos fenotípicos ahorrativos se convierten en inadecuados y determinan la aparición de patologías, entre ellas, la DM.

Diversos autores han estudiado diferentes etnias y han concluido que, principalmente en poblaciones del sudeste asiático (India, Pakistán) y otras regiones con hambrunas endémicas, la RI es un problema capital y que menores grados de obesidad ya se asocian con la RI. Cuando individuos procedentes de estas poblaciones emigran a zonas de culturas con dietas ricas en hidratos de carbono (HC) rápidos y que exigen poco ejercicio físico para sobrevivir, la obesidad y la DM son más probables. Surgen los conceptos de «cocolonización» (excesivo consumo de HC rápidos y azúcares) y de «nintendonización» (sedentarismo) como causantes o favorecedores de dicha epidemia.

### CRIBADO PRECOZ DE LA DIABETES

---

En la DM se utiliza el mismo test para el cribado que para el diagnóstico. La Asociación Americana de la Diabetes (ADA)<sup>6</sup> recomienda el cribado cada tres años en personas mayores de 45 años, y anualmente, si existe sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] > 25 kg/m<sup>2</sup>) con algún otro factor de riesgo, donde destaca el pertenecer a un grupo étnico de alto riesgo, como los afroamericanos, los latinos, los asiáticos y los nativos de las islas del Pacífico.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de la DM2 incluyen la edad avanzada, la raza, la historia familiar de DM, el nivel socioeconómico, la obesidad y el estilo de vida occidental (básicamente, dieta hipercalórica e inactividad física)<sup>7</sup>. Uno de los factores de riesgo estrechamente relacionados con la DM2 es sin duda la obesidad, especialmente la de tipo central, medida por el perímetro de cintura, aunque, más que una causa en sí de DM, constituiría más bien un factor precipitante. El incremento de la prevalencia de la DM, la enfermedad cardiovascular y varios tipos de cáncer es debido a un exceso de peso.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS. HEMOGLOBINA GLICOSILADA COMO CRITERIO DIAGNÓSTICO

---

Actualmente, la ADA recomienda el uso de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) para el diagnóstico y como medida de control de la glucemia en pacientes con DM<sup>6</sup>. Entre sus ventajas destaca que no necesita ayuno previo, es un me-

didor de la glucemia en un período amplio de tiempo (2-3 meses), sirve para el seguimiento y ajuste terapéutico y presenta una menor variabilidad intraindividual que la determinación de la glucemia basal o la sobrecarga oral a la glucosa (el estándar de oro). Su limitación, entre otras, se debe a que los niveles de la HbA1c pueden variar entre grupos étnicos, en anemias y hemoglobinopatías. La hemoglobina S (aproximadamente uno de cada doce afroamericanos presenta trazo de células falciformes), C y E son variantes frecuentes en África, la zona mediterránea y en los descendientes de Asia sudoriental. El Programa de Normalización Nacional de la Hemoglobina Glicosilada ([www.ngsp.org](http://www.ngsp.org))<sup>8</sup> proporciona información sobre los métodos de ensayo apropiados para los pacientes afectados de hemoglobinopatías. En estos pacientes, para evitar errores, determinaremos la fructosamina. Los niveles de glucemia corresponderán a un período entre 2-3 semanas. Pero dicha prueba no está estandarizada y no están establecidos los niveles de glucemia o el riesgo de complicaciones.

Varios estudios demuestran que los afroamericanos, a igual glucemia basal media, tienen un **0,4%** más elevada la HbA1c que los caucásicos, ajustado para edad, sexo, presión arterial, IMC y RI. Representa una HbA1c media de 5,78% para los caucásicos, 5,93% para los hispanos, 6% para los asiáticos, 6,18% para los indios americanos y 6,18% para los afroamericanos<sup>7</sup>.

### CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE DIABÉTICO INMIGRANTE

---

El conocimiento de la DM en inmigrantes puede ayudar a mejorar la asistencia médica a este colectivo; así, el Estudio de Inmigración y Diabetes Mellitus en España, pendiente de publicarse, describe el perfil clínico de la DM en los diabéticos inmigrantes en España. El perfil del paciente diabético inmigrante es más joven y con menos años de evolución de la enfermedad diabética. Presentan peor control metabólico en todos los grupos de diabéticos inmigrantes y estimaciones menores del riesgo de eventos coronarios y cerebrales, menos complicaciones microvasculares y macrovasculares (excepto coronarias en indostanos). Probablemente el menor tiempo de evolución de la enfermedad hace que aún no aparezcan las complicaciones. Otros estudios de nuestro entorno coinciden en que los diabéticos inmigrantes tienen un perfil de riesgo metabólico distinto de los autóctonos. Todo ello nos proporciona una buena oportunidad preventiva.

Hay pacientes que no pueden clasificarse de manera clara en el momento del diagnóstico de la enfermedad como DM1 o DM2. La presentación clínica y la progresión de la



enfermedad varían de manera considerable en ambos tipos de enfermedad. La clasificación de la DM en los países africanos presenta, además de la DM1 y la DM2, dos entidades particulares que se deben tener en consideración: la DM atípica africana y la DM asociada a la malnutrición, conocida como DM tropical. La DM atípica propensa a la cetosis (*ketosis-prone atypical diabetes*) se trata de un subtipo de DM observado sobre todo en población de origen africano. La presentación más común es parecida a la DM1, con hiperglucemia grave y cetosis o cetoacidosis. Presenta una remisión a largo plazo con graves descompensaciones metabólicas, recaídas o clínica compatible con DM2. Una vez controlada la fase aguda, no siempre requiere terapia con insulina, predomina en mujeres (3:1) y la edad de diagnóstico oscila entre los 35 y los 46 años. A menudo presenta antecedentes familiares y raramente anti-isletos pancreáticos (ICA). La DM asociada a la malnutrición debuta de manera insidiosa en pacientes de bajo peso y requiere dosis altas de insulina. No se detectan marcadores de autoinmunidad, predomina en mujeres (2:1) y suele detectarse en el adulto joven. Suele presentar calcificaciones pancreáticas. Su diagnóstico sugiere una malnutrición presente o pasada.

El INTERHEAT Africa Study<sup>9</sup> documentó que la enfermedad cardiovascular está presente en el 5-8% de los pacientes con DM2; la enfermedad coronaria silente es poco frecuente y, entre los pacientes atendidos por un ictus, un 15% eran diabéticos. La prevalencia de arteriopatía periférica oscila entre un 1,7% y un 28% (4,4-8,2% si se diagnostica por la ausencia de pulsos y un 18-28% si el diagnóstico es mediante el cálculo del índice tobillo/brazo).

### **FACTORES SOCIOCULTURALES Y RELIGIOSOS QUE SE HAN DE CONSIDERAR EN EL MANEJO DE LA DIABETES**

La educación sanitaria es uno de los aspectos más difíciles de abordar y que va a requerir más tiempo y paciencia. Tenemos que conocer sus creencias y prácticas, porque con frecuencia tienen un efecto negativo sobre el control de la enfermedad. No tienen el mismo concepto de enfermedad crónica ni de su prevención que nosotros, tienden a suspender los cuidados una vez que ha desaparecido la sintomatología aguda, pues creen que su DM se ha curado, y en muchas ocasiones recurren a la medicina tradicional. Ellos asocian el dolor y el encontrarse mal con enfermedad, «si no duele, no estoy enfermo»; deben entender que pueden estar enfermos aunque no les «duela» nada. Suelen dar gran valor a la sangre, de ahí que frecuentemente se extrañen e incluso se nieguen a las extracciones sanguíneas repetidas, especialmente si no se les explica el motivo de la extracción.

Los inmigrantes, al adaptarse al país de destino, modifican su dieta en mayor o menor medida. Los cambios más frecuentes en el proceso de occidentalización son el incremento de calorías con alto consumo de grasas animales (más baratas que las proteínas) y HC refinados, factores ambos que se asocian con una mayor obesidad. También reducen la fibra de su dieta y suelen introducir alimentos accesorios, como dulces y bebidas azucaradas. La dieta es esencial en el control de la enfermedad diabética. El consumo de alimentos constituye una actividad cultural que va más allá de la simple ingesta, define relaciones y sirve para identificarse culturalmente. La comida sería una manera muy importante de penetrar en estas culturas y abordar una intervención global en el cambio de hábitos alimentarios. No tenemos que pretender que «copien» nuestras costumbres y «raciones», porque fracasaremos. El Estudio di@bet.es señala que la mayoría de las personas con DM2 no cambia sus estilos de vida respecto a las que no la tienen, es decir, hacer ejercicio, perder peso o dejar de fumar. Si esto ocurre en los autóctonos, ¿qué podemos esperar de la población inmigrante?

El ejercicio es una parte imprescindible del tratamiento. Debemos adaptarlo a las características de cada persona, a fin de conseguir éxito en nuestro empeño. No podemos pretender que una mujer musulmana vaya a hacer *footing* sola. Debemos recordar que pasear es un magnífico ejercicio físico que puede realizar la mayoría de las personas, sean o no inmigrantes. Hay que huir del estereotipo según el cual el musulmán no bebe y la mujer no fuma.

Respecto a su relación con el sistema sanitario, hemos de tener en consideración algunas ideas. El concepto del tiempo es diferente al de nuestra sociedad occidental. El tiempo está al servicio de las personas, y no al revés. Esto choca en ocasiones frontalmente con el tiempo de que disponemos en nuestras consultas y con nuestro concepto de puntualidad. Son pacientes que suelen acudir poco a la consulta, pero a los que deberemos dedicar más tiempo, al menos en las primeras visitas. La lengua es uno de los principales escollos encontrados en la comunicación con estas personas. En los recién llegados o en aquellos que no lleguen a tener unos mínimos conocimientos, deberemos solicitar los servicios de algún traductor o pedirles que vengan con algún familiar o amigo que facilite la comunicación.

### **MANEJO DEL PACIENTE DIABÉTICO DURANTE EL RAMADÁN<sup>10</sup>**

Durante el mes del ramadán, los musulmanes ayunan mientras hay luz solar. Durante el ayuno no pueden beber,

comer, fumar ni tener relaciones sexuales. El Corán (texto sagrado del islam) exige específicamente a las personas con una afección médica del deber del ayuno, especialmente si éste puede tener consecuencias dañinas. Sin embargo, muchas personas con DM insisten en ayunar durante el ramadán, a pesar de ser conscientes de los riesgos potenciales asociados al ayuno: hipoglucemia, hiperglucemia, cetoacidosis, deshidratación y trombosis. Es un acto socializador. El estudio EPIDIAR<sup>11</sup> (Epidemiología de la Diabetes y el Ramadán), en el que participaron 12.243 personas con DM de 13 países islámicos, reveló que alrededor del 42,8% de las personas con DM1 y el 78,7% de las personas con DM2 ayunan durante el ramadán, a pesar de la exención de seguirla de los pacientes diabéticos. Menos de la mitad cambia la dosis de su tratamiento, por lo que se producen graves hipoglucemias. También demostró un aumento del quintuple en la incidencia de casos graves de hiperglucemia (que exige hospitalización), quizá debido a una reducción excesiva de la medicación hipoglucemiante.

Es fundamental que las personas con DM entiendan que deben interrumpir su ayuno inmediatamente en los siguientes casos: si los niveles de glucosa en sangre descienden bruscamente:  $\leq 60$  mg/dl, si la glucosa en sangre alcanza los

70 mg/dl en las primeras horas de ayuno, especialmente si se está utilizando insulina, sulfonilureas o meglitinidas con la comida previa al amanecer, y si los niveles de glucosa en sangre aumentan por encima de los 300 mg/dl.

Todas las personas con DM que quieran ayunar durante el ramadán deberían realizar los preparativos necesarios a fin de emprender el ayuno del modo más seguro posible. Antes del ramadán (1-2 meses) deben intentar optimizar el control metabólico, informar de los riesgos individuales (según características de la DM y medicación) e insistir en una educación diabetológica específica.

### CONCLUSIÓN

La epidemia de DM amenaza con desbordar los sistemas sanitarios si no se hace nada al respecto. Una buena atención diabética para toda la población exige coordinación en todos los niveles de la organización: las personas con DM, sus familiares y sus cuidadores más inmediatos, la comunidad y las organizaciones sanitarias en las cuales se imparte la atención y las políticas de apoyo, y los marcos de financiación (tabla 4).

**Tabla 4:** Medidas que los pacientes diabéticos deberían tomar antes del ayuno del ramadán y durante éste

Antes del ramadán	Durante el ayuno del ramadán
Dieta	Evitar los HC de absorción rápida y las grasas. Recomendar HC complejos de madrugada y HC simples por la noche <b>Hidratación suficiente</b>
Ejercicio físico	Se debería modificar la intensidad y el horario del programa de ejercicio diario habitual de la persona para evitar episodios de hipoglucemia
Metformina	La posibilidad de hipoglucemia es <b>mínima</b> Fraccionar dosis: 1 comp por la noche y 1/2 comp por la mañana
Glitazonas	<b>Bajo riesgo</b> de hipoglucemia <b>Normalmente</b> no se necesita un cambio de dosificación Una dosis al día, al atardecer
SU	<b>Riesgo inherente de hipoglucemia</b> Gliclazida MR y glimepirida han demostrado ser eficaces, produciendo un menor riesgo de hipoglucemia SU 1 toma al día: 0-0-1 SU 2 tomas al día: 1/2-0-1, invertir dosis mañana-noche y reducir 50% la dosis que se administra por la mañana <b>Ajustar dosis</b> según control glucémico
Insulina	<b>Asegurar hidratación suficiente</b> <b>Considerar cambio a insulinas prolongadas o intermedias</b> Administrar cada 12 h. Invertir dosis mañana-noche y reducir a la mitad la dosis de la mañana

comp: comprimido; HC: hidratos de carbono; MR: liberación prolongada; SU: sulfonilurea.

La prevención es básica y varios países han empezado a implantar estrategias poblacionales para ayudar a combatir el incremento de la prevalencia y los costes de la enfermedad. Tenemos estrategias eficaces para la prevención y el control de la DM2. Hay una urgente necesidad de inversiones en programas

de prevención primaria y secundaria para reducir la carga y mejorar el bienestar de los millones de personas afectas de DM. La atención al diabético inmigrante hace aún más interesante nuestra profesión y nuestra férrea voluntad de ayudar a todos los pacientes, independientemente de su credo, color y sexo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
2. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 4rd ed. Brussels: IDF; 2009.
3. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87(1):4-14.
4. Ministerio de Trabajo e Inmigración. Extranjeros con certificado de registro o tarjeta de residencia en vigor y Extranjeros con autorización de estancia por estudios en vigor a 30 de junio de 2010. Informe trimestral 30 de junio de 2010.
5. Southam L, Soranzo N, Montgomery SB, Frayling TM, McCarthy MI, Barroso I, et al. Is the thrifty genotype hypothesis supported by evidence based on confirmed type 2 diabetes -and obesity- susceptibility variants? *Diabetologia* 2009;52:1846-51.
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 1:S11-61.
7. Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, Haffner S, Khan SE, Horton ES, et al. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2007;30:2453-7.
8. NGSP «National Glycohemoglobin Standardization Program». HbA1c methods and Hemoglobin Variants (HbS, HbC, HbE and HbD traits). Sickle Cell Trait and Other Hemoglobinopathies and Diabetes: Important Information for Physicians. Disponible en: [www.ngsp.org/interf.asp](http://www.ngsp.org/interf.asp).
9. Steyn K, Sliwa K, Hawken S, Commerford P, Onen C, Damasceno A, et al. Risk factors associated with myocardial infarction in Africa: the INTERHEART Africa Study. *Circulation* 2005;112:3554-61.
10. Al-Arouj M, Assaad-Khalil S, Buse J, Fahdil I, Fahmy M, Hafez S, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2010. *Diabetes Care* 2010;33:1895-902.
11. Salti I, Bénard E, Detournay B, Binachi-Biscay M, Le Brigand C, Voinet C, et al.; EPIDIAR study group. A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study. *Diabetes Care* 2004;27:2306-11.

## La determinación de la presión arterial ambulatoria en el paciente diabético

Ernest Vinyoles Bargalló

Médico de familia. Centre d'Atenció Primària La Mina. Unitat Docent de Medicina Familiar i Comunitària de Barcelona. Universitat de Barcelona

### INTRODUCCIÓN

La medida de la presión arterial ambulatoria (es decir, de la presión arterial fuera del ámbito clínico) puede mejorar la predicción del riesgo cardiovascular. Así, tanto la monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) de 24 horas como la automedida domiciliaria (AMPA) aportan información adicional en relación con la evaluación del riesgo cardiovascular del hipertenso. La presión ambulatoria es una potente variable predictora independiente de evento cardiovascular, incluso tras ajustar por la presión arterial clínica o por otros factores de riesgo<sup>1,2</sup>.

En el paciente hipertenso diabético actualmente se recomiendan cifras de presión arterial en la consulta inferiores a 140/90 mmHg y lo más cercanas posible a 130/80 mmHg<sup>3</sup>. Existe poca información sobre la evaluación de la presión ambulatoria en el diabético y sobre los puntos de corte diagnósticos recomendados. Por otro lado, en el normotenso diabético hay que pensar en una posible hipertensión enmascarada, que puede estar presente entre el 5% y el 47% de los casos, según las series, todas ellas con sesgos de selección.

En este artículo informamos sobre los aspectos más prácticos de la determinación de la presión ambulatoria así como sobre la interpretación básica de los resultados en el paciente diabético.

### INDICACIONES ESPECÍFICAS DE LA AUTOMEDIDA DOMICILIARIA Y DE LA MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN EL DIABÉTICO

Las indicaciones son similares a las del resto de la población, con algunos matices. En la tabla 1 se relacionan las indicaciones generales de evaluación de la presión ambulatoria. En la tabla 2 se resumen las indicaciones más específicas de la evaluación de la presión ambulatoria en el diabético.

**Tabla 1:** Indicaciones generales de evaluación de la presión ambulatoria (Consenso del Grupo de Trabajo en Hipertensión de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària, 2011)

- Sospecha de hipertensión clínica aislada (o de bata blanca) (AMPA o MAPA)
- Sospecha de hipertensión nocturna (MAPA)
- Evaluación del fenómeno de bata blanca en hipertensos tratados y no controlados (AMPA o MAPA)
- Estudio de la hipertensión resistente (AMPA o MAPA)
- Sospecha de hipotensión sintomática (MAPA)
- Evaluación de posible retirada, o disminución de dosis, de antihipertensivos (AMPA o MAPA)
- Sospecha de hipertensión enmascarada (AMPA o MAPA)
- Hipertensión en el embarazo (AMPA o MAPA)

AMPA: automedida domiciliaria de la presión arterial;  
MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial.

**Tabla 2:** Indicaciones específicas de evaluación de la presión ambulatoria en el diabético y prediabético

- Diabéticos de larga evolución, normotensos, con presión arterial 130-139/80-89 mmHg en la consulta
- Pacientes con síndrome metabólico y presión arterial normal-alta
- Diabéticos en tratamiento con  $\geq 2$  antihipertensivos y mal control tensional (decisión terapéutica)
- Sospecha de hipertensión arterial nocturna
- Evaluación del diabético sin regresión de lesión de órganos diana (por ejemplo, microalbuminuria), a pesar del tratamiento antihipertensivo correcto y el buen control tensional en la consulta

Es razonable evaluar también la presión ambulatoria en los pacientes normotensos diabéticos, especialmente cuando llevan un considerable tiempo de evolución de su diabetes y

todavía no cuentan con un diagnóstico de hipertensión. Detectar a tiempo e intervenir precozmente en un paciente con una hipertensión enmascarada reporta indudables beneficios cardiovasculares a largo plazo. Algo similar podríamos recomendar en los pacientes con síndrome metabólico y presiones normales-altas, en los que el riesgo de presentar una hipertensión enmascarada también es elevado.

Desde el punto de vista práctico, se podría limitar el análisis de la presión ambulatoria mediante AMPA o MAPA a los diabéticos con presiones arteriales en la consulta entre 120-145/70-90 mmHg. Por encima o por debajo de estos rangos el paciente presenta una elevada probabilidad de un mal y un buen control tensional ambulatorio, respectivamente<sup>4</sup>.

En resumen, si ya es imprescindible valorar la presión ambulatoria de la mayoría de los hipertensos, ello es especialmente cierto en el diabético, sea o no hipertenso. La potencial hipertensión enmascarada, la posible hipertensión nocturna, el riesgo de mal control tensional y la evaluación de la presión de pulso de 24 horas así lo aconsejan.

### ¿CÓMO REALIZAR UN REGISTRO DE AUTOMEDIDAS DOMICILIARIAS DE LA PRESIÓN ARTERIAL?

Debe dedicarse tiempo a instruir al paciente en el manejo del tensiómetro automático, especialmente en la realización del primer registro de AMPA. Es recomendable dar por escrito unas instrucciones que incorporen también las condiciones basales de la medida de la presión arterial (tabla 3). De todas las condiciones basales, las más importantes (y las menos seguidas) son el reposo previo y el uso de manguitos de obesos cuando sea necesario. El uso de manguitos están-

**Tabla 3:** Condiciones basales de medida de la presión arterial

- Reposo previo de 5 minutos (sin haber realizado ejercicio, comido, ingerido café o fumado en los últimos 30 minutos)
- Determinación en sedestación, con el brazo apoyado en una mesa a la altura del corazón
- Obtener las lecturas antes de la toma de medicación antihipertensiva
- No hablar, esperar un minuto entre lectura y lectura sin cambiar de postura
- Manguito de obesos, si es preciso
- Registro inmediato de las lecturas en una plantilla de papel o en la memoria del equipo

dar en pacientes obesos o determinar la presión arterial sin el reposo previo comportaría una sobrestimación de las lecturas tensionales y, por lo tanto, un falso mal control. También es conveniente aconsejar al paciente que no realice cambios en la medicación antihipertensiva a partir de los resultados que obtiene en sus automedidas.

Los equipos de automedida deben estar validados con lecturas en el brazo. Deben evitarse los equipos de muñeca, que se desaconsejan por su elevada variabilidad. Bien se puede disponer de unos cuantos tensiómetros en depósito para ceder a los pacientes o bien recomendar su compra al paciente en los casos en los que vaya a ser preciso un seguimiento de la presión ambulatoria. La información actualizada sobre la validación de equipos automáticos de medida se puede obtener en estas páginas web: [www.bhsoc.org/blood\\_pressure\\_list.stm](http://www.bhsoc.org/blood_pressure_list.stm) (Sociedad Británica de Hipertensión), [www.dableducational.org](http://www.dableducational.org) y [www.seh-lilha.org](http://www.seh-lilha.org) (Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial).

Actualmente, el consenso de la Sociedad Europea de Hipertensión recomienda al menos tres días consecutivos de registro, aunque es preferible llegar a los siete días, en este caso, con dos determinaciones por la mañana y dos determinaciones por la noche<sup>5</sup>. Sin embargo, por aspectos logísticos de la práctica clínica pueden ser recomendables pautas más cortas, como la de cinco días, o incluso la de tres días, ambas suficientemente evaluadas (tabla 4).

### INTERPRETACIÓN DEL REGISTRO DE AUTOMEDIDA DOMICILIARIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Tras asegurarse de que el registro ha sido obtenido por el paciente en condiciones ideales, se valora la media tensional

**Tabla 4:** Algunas pautas recomendadas de AMPA

- Pauta de 7 días (2 lecturas por la mañana y 2 por la noche). Eliminar el primer día del cálculo de la media
- Pauta de 5 días (3 lecturas por la mañana y 3 por la noche). Eliminar el primer día entero y la primera de las 3 lecturas del cálculo de la media
- Pauta de 3 días (3 lecturas por la mañana y 3 por la noche). Media de todas las lecturas
- Pauta de seguimiento por AMPA (automedidas rutinarias): individualizar, por ejemplo, en un paciente estable, un día laborable al mes (3 lecturas por la mañana y 3 lecturas por la noche)

AMPA: automedida domiciliaria de la presión arterial.

de casi todas las lecturas, tal como se describe en la tabla 4. En el diabético, sería deseable una media de presión arterial por AMPA inferior a 130/80 mmHg, para considerar que el control tensional es óptimo. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de la AMPA (considerada la MAPA como patrón de oro) es relativamente baja para los valores tensionales cercanos a 130/80 mmHg. Por ello, cifras medias superiores o iguales a 135/85 mmHg se pueden considerar de mal control tensional y cifras inferiores a 125/76 mmHg se considerarán de buen control tensional. En cambio, el rango de valores medios entre 125-134/76-84 mmHg serán registros de AMPA dudosos y en la mayoría de los casos requerirán de una evaluación mediante MAPA de 24 horas. En el diabético, probablemente los puntos de corte considerados de buen control deban ser algo inferiores a los descritos aquí, aunque todavía no se dispone de evidencia basada en estudios prospectivos que los asocie a morbimortalidad cardiovascular. En la figura 1 se propone un algoritmo resumen de manejo diagnóstico del uso de la AMPA y de la MAPA<sup>6</sup>.

**¿CÓMO REALIZAR UN REGISTRO DE MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL DE 24 HORAS?**

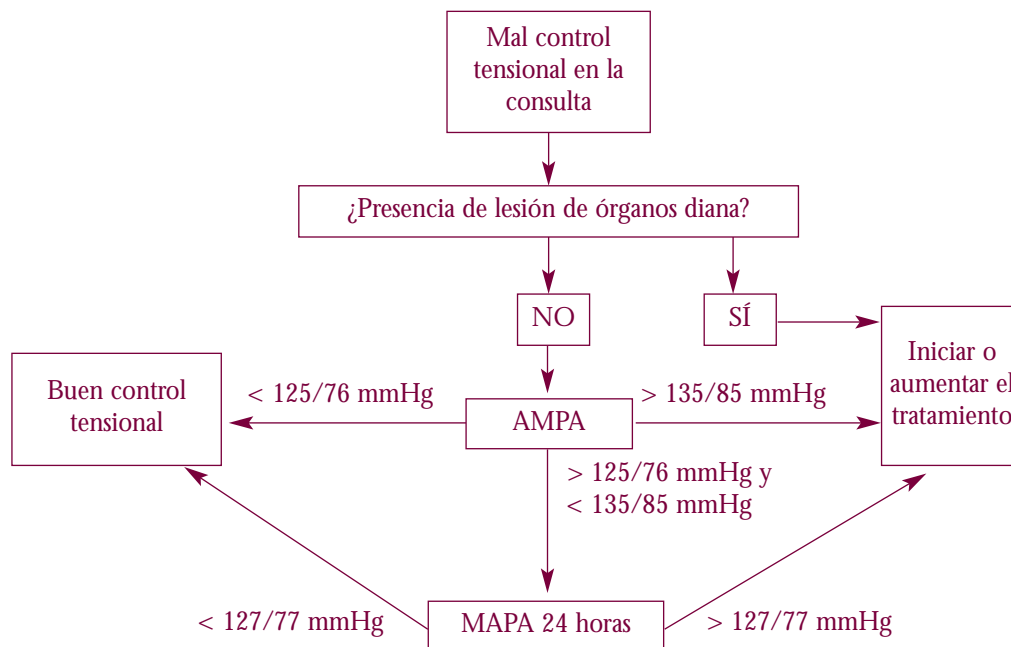
Actualmente, existen en el mercado varios equipos validados de MAPA de 24 horas desde hace años. En las páginas

web referidas más arriba se puede encontrar información detallada y actualizada sobre su validación.

Los equipos de MAPA constan de manguitos hinchables y de un monitor de registro que el paciente lleva consigo y que se alimenta con baterías, preferiblemente recargables. Se programa el monitor para que determine la presión arterial a intervalos prefijados durante 24 horas. Actualmente se recomienda programar una lectura cada 20 minutos, tanto durante el período de actividad como durante el sueño. Los valores tensionales nocturnos tienen un valor pronóstico importante, por lo que es conveniente disponer de suficientes lecturas por la noche, especialmente si el paciente duerme pocas horas. Se deben utilizar los manguitos de obesos siempre que sea necesario.

En la tabla 5 describimos las instrucciones al paciente, considerando que el procedimiento requiere inmovilidad del brazo mientras se está determinando la presión arterial. Es preferible colocar el manguito en el brazo no dominante para minimizar las lecturas erróneas relacionadas con el movimiento del brazo. Para comprobar el correcto funcionamiento del equipo se debería efectuar una lectura en la consulta con la MAPA ya colocada. Es aconsejable, al retirar la MAPA, interrogar sobre la calidad del sueño. En los casos en los que el paciente refiera que ha dormido muy mal o que ha tenido que levantarse varias veces por la noche, es prudente no

**Figura 1:** Algoritmo de manejo de la AMPA y la MAPA (adaptado de Pickering<sup>6</sup>)



AMPA: automedida domiciliaria de la presión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial.

**Tabla 5:** Recomendaciones prácticas que debemos recordar al paciente en la MAPA

- Informar sobre la frecuencia de las determinaciones de la PA (cada 20 minutos, por ejemplo)
- Enseñar a ajustarse por sí mismo el manguito (preferiblemente, en el brazo no dominante)
- Insistir en dejar totalmente inmóvil el brazo mientras se hincha el manguito
- En caso de mover involuntariamente el brazo mientras se determina la PA, la determinación puede ser errónea y entonces los equipos están programados para repetir la lectura automáticamente a los 2 minutos
- Recordar las horas de acostarse y levantarse (en algunos pacientes puede ser útil facilitarles un diario en el que registren las actividades realizadas durante las 24 horas)
- Realizar las actividades diarias habituales, como si no se llevara el equipo
- En las primeras determinaciones, el manguito puede comprimir mucho más el brazo que en las posteriores. Informar al paciente
- Facilitar la accesibilidad del paciente al centro para que, en caso de darse algún problema técnico con el aparato, pueda consultar fácilmente con su médico o enfermera, personalmente o por teléfono

PA: presión arterial.

considerar el período nocturno en nuestras decisiones diagnósticas y terapéuticas. Sin embargo, si ha permanecido en cama durante toda la noche, se puede considerar como válido el período nocturno.

En nuestra experiencia, alrededor de un 5-6% se considerarán registros de MAPA no válidos, la mayoría de las veces por contar con menos de un 80% de lecturas válidas.

El mantenimiento del equipo suele ser mínimo: el calibrado y revisión regular con la frecuencia que recomiende el fabricante, el verificado de la calidad de las gomas y el lavado de los manguitos tras cada registro.

### INTERPRETACIÓN DEL REGISTRO DE MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL

Deberíamos evitar interpretar registros de MAPA con menos de un 70-80% de lecturas tensionales válidas o de duración inferior a las 24 horas (por ejemplo, con períodos superiores a más de una hora sin ninguna lectura válida).

Los valores medios de normalidad de presión ambulatoria se han definido basándose en los valores poblacionales medios (tabla 6)<sup>7</sup>. El período de 24 horas incluye las presiones arteriales nocturnas (de gran valor pronóstico) y obvia el sesgo de la mala clasificación de períodos diurno y nocturno. Por ello, en la práctica clínica, es preferible considerar los valores medios de 24 horas de manera preferente. En el paciente diabético o de elevado riesgo cardiovascular, el punto de corte de la MAPA de 24 horas será algo más bajo, para que el riesgo cardiovascular sea más cercano al del normotenso: parece que debería ser inferior a 127/77 mmHg (24 horas), valor equivalente a la media diurna de 130/80 mmHg<sup>8</sup>.

La MAPA permite evaluar la presión arterial nocturna. En el paciente diabético de años de evolución predomina la falta de descenso tensional nocturno (paciente no *dipper*). En el hipertenso no *dipper* la presión arterial nocturna desciende menos del 10% del valor medio diurno o incluso puede tener cifras más elevadas que durante el día. En este último caso, hablamos de paciente *riser*. El hipertenso no *dipper* o *riser* tiene mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular. Sin embargo, la clasificación *dipper* o no *dipper* tiene baja reproductibilidad<sup>9,10</sup>, por lo que una única MAPA de 24 horas podría no ser suficiente para permitir una clasificación adecuada, lo cual plantea serios problemas logísticos. Por otro lado, la presión arterial nocturna, cuando la calidad del sueño ha sido aceptable, es un factor de riesgo independiente de la presión arterial media de 24 horas<sup>11</sup>. Parece conveniente fijar una definición de hipertensión nocturna basada en el punto de corte establecido (presión arterial nocturna  $\geq 120/70$  mmHg) independientemente de la presión arterial diurna. Los pacientes con hipertensión nocturna aislada, es decir, con buen control tensional diurno y mal control tensional nocturno, presentan con más frecuencia lesión de órganos diana y mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular que los normotensos<sup>12</sup>. Así, clasificamos al paciente según dos aspectos del período de descanso: primero, y más importante, ¿es hipertenso nocturno?; y, segundo, ¿presenta un perfil *dipper* o no *dipper*?

Los valores de las desviaciones típicas de las medias de los períodos de 24 horas, diurno y nocturno, nos informan de la variabilidad tensional; a mayor desviación típica, ma-

**Tabla 6:** Valores medios de presión ambulatoria por MAPA para definir hipertensión

24 horas	125-130/80 mmHg
Día (actividad)	130-135/85 mmHg
Noche (sueño)	120/70 mmHg

mayor variabilidad. Pueden considerarse elevadas las variabilidades medias de 24 horas superiores a 18 mmHg o a 15 mmHg para la presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente. Sin embargo, es preferible realizar el análisis riguroso de la variabilidad tensional con equipos pletismográficos (presión arterial latido a latido) o, en su defecto, con oscilométricos programados cada diez minutos o para obtener, como mínimo, seis lecturas por hora. Varios estudios, entre ellos el estudio poblacional PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni), demuestran que, a mayor variabilidad tensional, mayor riesgo cardiovascular<sup>13</sup>. Otras cuestiones quedan todavía sin respuesta: ¿cuál o cuáles son los grupos antihipertensivos que pueden reducir la variabilidad tensional? ¿Una reducción de la variabilidad tensional se traduce en una mejora del pronóstico cardiovascular? Se hace necesario el diseño de nuevos estudios para responderlas.

El mal control de la presión ambulatoria es una potente variable predictora de morbilidad cardiovascular. La presión de pulso ambulatoria (la diferencia entre presión arterial sistólica y diastólica media) es mejor predictora de eventos cardiovasculares que la presión de pulso de la consulta<sup>14,15</sup>. Los diabéticos con presión de pulso de 24 horas elevada (superior a 65 mmHg en un estudio o superior a 57,5 mmHg en otro estudio) tienen mayor probabilidad de progresión a nefropatía diabética. Ambas variables, presión arterial media y presión de pulso, permiten mejorar la evaluación del riesgo cardiovascular del paciente. En la figura 2 proponemos un algoritmo de estratificación del riesgo cardiovascular mediante MAPA, que incorpora ambas variables. Sin embargo, otras variables determinadas por MAPA también nos ayudan a estratificar dicho riesgo: la elevación

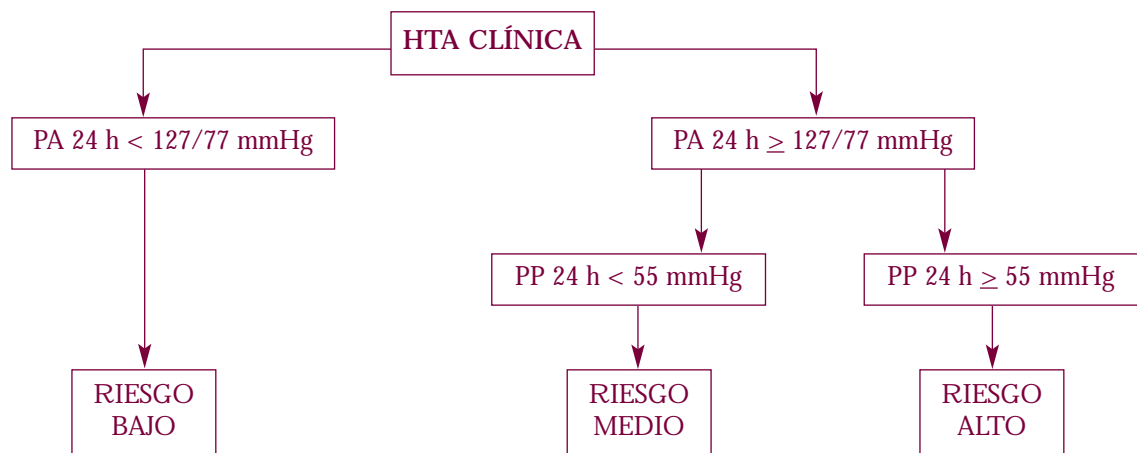
tensional matinal<sup>16</sup>, la frecuencia cardíaca nocturna y la variabilidad tensional (ya comentada más arriba).

**CONCLUSIONES**

El hipertenso diabético presenta con frecuencia más alteraciones tensionales ambulatorias que el hipertenso no diabético. Dichas alteraciones están habitualmente infradetectadas (especialmente, la hipertensión nocturna) y pueden explicar en parte el exceso de riesgo cardiovascular de algunos pacientes. Por otro lado, en el normotenso diabético de años de evolución hay que descartar una posible hipertensión enmascarada. Otros parámetros predictores de riesgo son la presión de pulso de 24 horas, la variabilidad tensional o la falta de descenso de la frecuencia cardíaca durante la noche.

Por todo ello, debe considerarse un uso rutinario y protocolarizado de la medida de la presión ambulatoria mediante AMPA o MAPA en el diabético. El objetivo será estimar mejor el riesgo cardiovascular, conseguir un óptimo control tensional y mejorar el pronóstico. Ambas técnicas, AMPA o MAPA, son útiles para el diagnóstico y seguimiento del hipertenso diabético, por lo que deberían ser fácilmente accesibles en los centros de salud. Sería ideal disponer de futuros estudios de seguimiento especialmente diseñados para conocer el valor predictivo de los distintos puntos de corte de los valores de presión ambulatoria en relación con la morbilidad cardiovascular. Dichos estudios prospectivos deberían considerar preferentemente el seguimiento de subgrupos específicos de hipertensos, como el de diabéticos.

**Figura 2:** Propuesta simplificada de estratificación del riesgo cardiovascular según la MAPA



HTA: hipertensión; PA: presión arterial; PP: presión de pulso (presión arterial sistólica media 24 horas - presión arterial diastólica media 24 horas).



### BIBLIOGRAFÍA

1. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al.; for the Office versus Ambulatory Pressure Study. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407-15.
2. Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7,030 individuals. *J Hypertens* 2007;25:1554-64.
3. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
4. Leitão CB, Rodrigues TC, Kramer CK, Schreiner LR, Pinto LC, Ricardo ED, et al. Which patients with diabetes should undergo ambulatory blood pressure monitoring? *J Hypertens* 2011;29:236-41.
5. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, De Leeuw P, Imai Y, et al. European Society of Hypertension Practice Guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2010;24:779-85.
6. Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G, Krakoff LR, Artinian NT, Goff D. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: executive summary: a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension* 2008;52:1-9.
7. Mancia G, De Backer G, Dominiczek A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
8. Vinyoles E, Rodriguez-Blanco T, De la Sierra A, Felip A, Banegas JR, de la Cruz JJ, et al. Isolated clinic hypertension: diagnostic criteria based on 24-h blood pressure definition. *J Hypertens* 2010;28:2407-13.
9. Hernández-del Rey R, Martín-Baranera M, Sobrino J, Gorostidi M, Vinyoles E, Sierra C, et al. Reproducibility of the circadian blood pressure pattern in 24-h versus 48-h recordings: the Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry. *J Hypertens* 2007;25:2406-12.
10. Vinyoles E, De la Figuera M. Reproducibilidad de la clasificación *dipper/non dipper* en el paciente hipertenso. *Hipertensión* 2002;19:108-13.
11. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of nocturnal decline in blood pressure in subjects with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183-9.
12. Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M, et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens* 2010;28:2036-45.
13. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population. Results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007;49:1265-70.
14. Jokiniitty JM, Majahalme SK, Kahonen MA, Tuomisto MT, Turjanmaa VM. Pulse pressure is the best predictor of future left ventricular mass and change in left ventricular mass: 10 years of follow-up. *J Hypertens* 2001;19:2047-54.
15. De la Figuera M, Vinyoles E, González C, Bosom M, Pacheco V, Moreno N. Ambulatory pulse pressure and cardiovascular risk: a primary care study. *Am J Hypertension* 2001;14:A45.
16. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003;107:1401-6.

# Ajuste de dosis en paciente insulinizado

José Luis Martín Manzano

Médico de familia. Centro de Salud Salvador Caballero. Granada

## INTRODUCCIÓN

La secreción fisiológica de insulina tiene dos componentes: uno basal continuo y otro agudo desencadenado por la hiperglucemia (habitualmente tras la ingesta).

Siguiendo el concepto anterior, las insulinas actualmente disponibles se clasifican en tres grandes grupos:

- Insulinas basales: tratan de imitar en lo posible la secreción basal de insulina y controlan especialmente la glucemia basal (GB) y preprandial; éstas, a su vez, se dividen en insulinas de acción intermedia (NPH [Neutral Protamine Hagedorn], NPL [Neutral Protamine Lispro] y aspar protamina [ésta última sólo comercializada en mezclas]) y de acción prolongada (glargina y detemir).
- Insulinas prandiales: tratan de imitar la secreción de insulina que se produce tras la ingesta; se dividen en insulinas rápidas (humulina regular y actrapid) y análogos ultrarrápidos (glulisina, aspar y lispro).
- Mezclas de insulina, con una insulina de acción intermedia junto a una insulina rápida o análogo ultrarrápido, en diversas proporciones (tabla 1).

## PAUTAS DE INSULINIZACIÓN Y AJUSTES DE DOSIS DE INSULINA

Con los tipos de insulina disponibles en la actualidad pueden emplearse muy diversas pautas de insulinización, que vamos a dividir en dos grandes grupos:

- Insulinización básica o convencional, cuando la insulina se administra en una o dos dosis en 24 horas.
- Insulinización intensiva, cuando la insulina se administra en tres o más dosis a lo largo del día.

A continuación se mencionarán sólo las pautas de insulinización más extendidas y con las que vamos a poder controlar a la mayoría de nuestros pacientes.

## Una dosis al día de insulina

Se considera una pauta no fisiológica, dado que no imita la secreción normal de insulina consistente en una secreción basal continua y unos picos prandiales. Sin embargo, ha demostrado claramente su utilidad cuando se utiliza como inicio de la insulinización en terapia combinada de insulina más fármacos orales. Se utilizará cualquiera de las insulinas basales disponibles (NPH, NPL, detemir o glargina), en dosis única antes de acostarse, aunque la insulina glargina se puede administrar a cualquier hora del día y preferiblemente antes de desayunar.

## Inicio y ajuste de dosis

Se seguirán los siguientes pasos:

- Continuar con los fármacos orales (o sólo dejar la metformina).
- Iniciar con 10 UI o 0,2 UI/kg de insulina en dosis única.
- Ajustar la dosis de insulina según la GB. De forma rutinaria no es necesario realizar perfiles.
- Aumentar la dosis de insulina cada 3-4 días, de dos en dos unidades, siempre que en tres determinaciones seguidas no se alcancen los objetivos de GB que nos hemos fijado en dicho paciente.
- Una vez conseguidos los objetivos en la GB, esperar tres meses y determinar la hemoglobina glucosilada (HbA1c); si está en objetivos, mantener la pauta actual; en caso contrario, realizar varios perfiles o, al menos, las glucemias precomida y precena, para determinar qué glucemias están altas y saber en qué momento hay que añadir una nueva dosis de insulina (damos por supuesto que las medidas higiénico-dietéticas se realizan correctamente) (figura 1).
- En caso de utilizar insulina NPH o NPL, se aconseja dividir la dosis total de insulina en dos cuando la cantidad diaria supere las 30 UI.

**Tabla 1:** Tipos de insulinas, 2011

Tipo		Nombre comercial	Presentación	Inicio acción (horas)	Efecto máximo (horas)	Duración de acción (horas)	
Rápidas (humanas)		Actrapid®	Vial 10 ml	0,5	1-3	6-8	
		Actrapid Innolet®	Pluma 3 ml				
		Humulina Regular®	Vial 10 ml				
Ultrarrápidas (análogos)	Aspart	Novorapid®	Vial 10 ml	0,15-0,3	1-2	3-5	
		Novorapid Flexpen®	Pluma 3 ml				
	Lispro	Humalog®	Vial 10 ml	0,25	1-2	3-5	
		Humalog KwikPen®	Pluma 3 ml				
	Glulisina		Apidra SoloSTAR®	Pluma 3 ml	0,25	1-2	3-5
	Intermedias (humanas)	NPH	Humulina NPH®	Vial 10 ml	1-2	3-8	16-20
Humulina NPH Pen®			Pluma 3 ml				
Insulatard®			Vial 10 ml				
Insulatard FlexPen®			Pluma 3 ml				
Intermedias (análogos)	Lispro Protamina	Humalog Basal KwikPen®	Pluma 3 ml	1-2	4-8	16-20	
Prolongada (análogos)	Glargina	Lantus®	Vial 10 ml	2	2-20	18-24	
			Cartucho 3 ml				
		Lantus Optiset® Lantus soloSTAR®	Pluma 3 ml				
	Detemir	Levemir Innolet®	Pluma 3 ml	1	4-12	18-24	
		Levemir Flexpen®	Pluma 3 ml	1	4-12	18-24	
Mezclas (humanas)	NPH (70%) + Rápida (30%)	Humulina 30:70®	Vial 10 ml				
		Humulina 30:70 Pen®	Pluma 3 ml	0,5	1-8	14	
		Mixtard 30 Innolet®	Jer. 3 ml	0,5	2-8	24	
Mezclas (análogos)	Aspart (50%) + Aspart protamina (50%)	Novomix 50 Flexpen®	Pluma 3 ml	0,15-0,3	1-4	24	
	Aspart (70%) + Aspart protamina (30%)	Novomix 70 Flexpen®	Pluma 3 ml	0,15-0,3	1-4	24	
	Aspart (30%) + Aspart protamina (70%)	Novomix 30 Flexpen®	Pluma 3 ml	0,15-0,3	1-4	24	
	Lispro (25%) + Lispro protamina (75%)	Humalog Mix 25 KwikPen®	Pluma 3 ml	0,25	0,5-1,2	2-5	
	Lispro (50%) + Lispro protamina (50%)	Humalog Mix 50 KwikPen®	Pluma 3 ml	0,25	0,5-1,2	2-5	

NPH: Neutral Protamine Hagedorn.

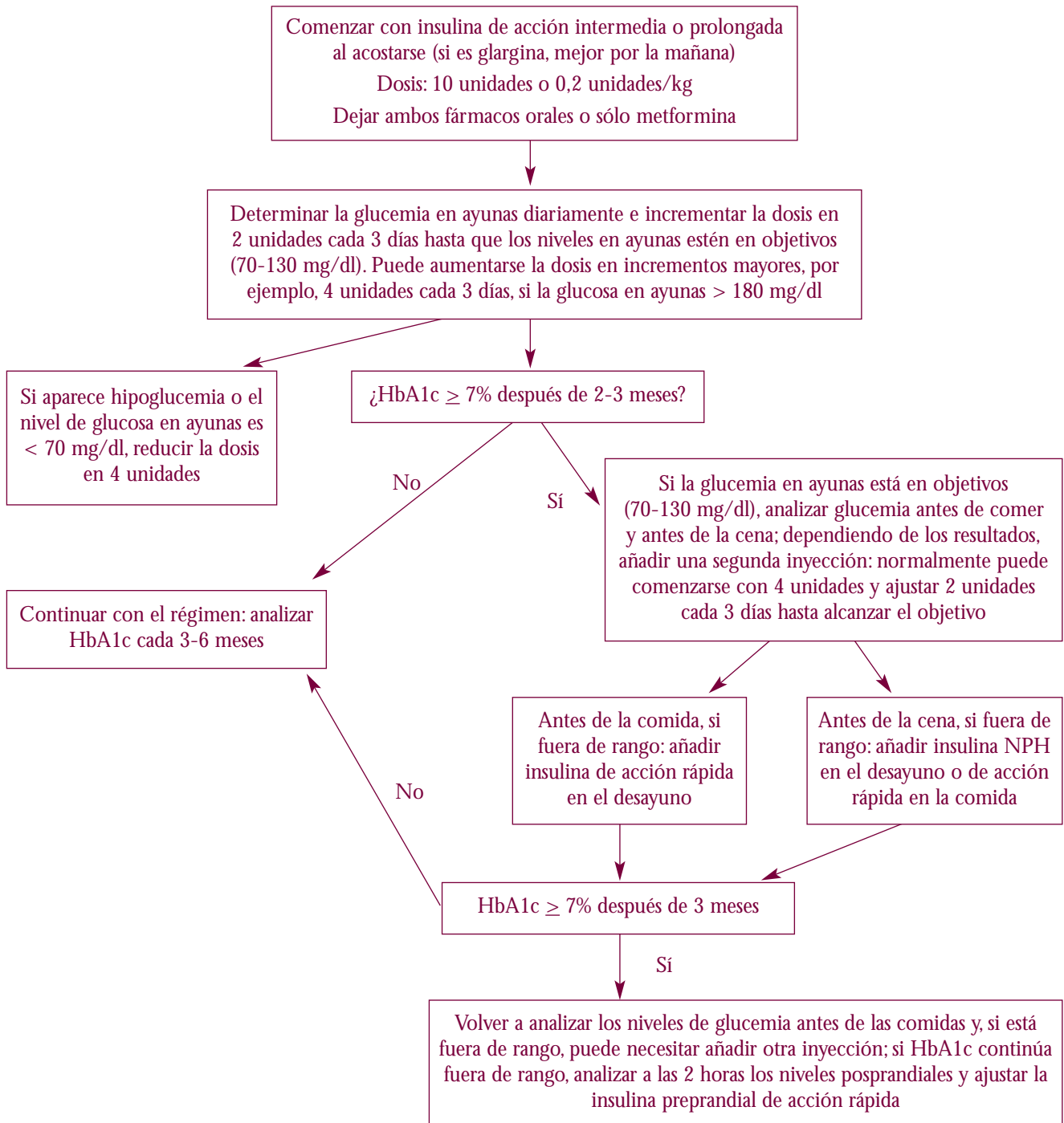
### Dos dosis al día de insulina

Vamos a considerar tres posibilidades.

### **NPH, NPL o detemir antes de desayunar y antes de cenar o al acostarse**

Generalmente vamos a llegar a esta situación cuando con una sola dosis al día tenemos que superar las 30 UI, en cuyo

**Figura 1:** Inicio de insulinización y ajuste de dosis



HbA1c: hemoglobina glucosilada; NPH: Neutral Protamine Hagedorn.

caso dividiremos la dosis total en dos dosis, 60% antes de desayunar y 40% antes de cenar o al acostarse.

La modificación de la dosis de insulina se hará fijándonos en la glucemia de antes de cenar, para variar la insulina de an-

tes de desayunar, y en la glucemia de antes de desayunar, para modificar la dosis de la noche. La forma de modificar la dosis se hará como se ha comentado anteriormente: de dos en dos unidades cuando la glucemia supere en tres ocasiones seguidas los objetivos.

## Mezcla de insulina antes de desayunar y antes de cenar

Es la pauta recomendada de inicio cuando un paciente presenta HbA1c por encima de 8,5-9%. En este caso, la dosis de inicio es de 0,3 UI/kg, repartida en 60% antes de desayunar y 40% antes de cenar. La modificación de la dosis se hará de igual manera que en el apartado anterior, es decir, la insulina del desayuno según la glucemia de antes de cenar y la insulina de la cena según la glucemia de antes de desayunar, y también de dos en dos unidades.

Otra forma de llegar a esta pauta es cuando con dos dosis de insulinas intermedias conseguimos controlar las glucemias preprandiales, pero no así las posprandiales (y la dieta se realiza de forma correcta).

## Pauta basal-plus

Consiste en añadir a un paciente que está sólo con una dosis de insulina basal al día una dosis de insulina prandial (rápida o análogo ultrarrápido). El momento en que se pone la insulina prandial varía según los autores. Clásicamente la insulina se ponía antes de la ingesta de mayor contenido de hidratos de carbono y/o aquella que se acompaña de la mayor excursión glucémica posprandial; sin embargo, en un reciente documento de la American Diabetes Association (ADA)/European Association for the Study of Diabetes (EASD), se recomienda poner la insulina prandial en la comida anterior a la que presenta la glucemia preprandial más alta, es decir, si la glucemia preprandial más alta es antes de la comida, se pondrá la insulina en el desayuno, y si la glucemia más alta es antes de la cena, la insulina se pondrá en la comida (figura 1).

En este caso, la dosis de inicio suele ser de 4 UI de insulina prandial y se aumentará la dosis de dos en dos unidades hasta conseguir los objetivos.

## Insulinización intensiva

Se pretende imitar el perfil de secreción de insulina endógena del sujeto normal. Se trata de conseguir un nivel estable de normogluceemia mediante una insulinización basal y la adición de dosis suplementarias de insulina de acción rápida o ultrarrápida antes de las comidas. Las pautas que se pueden utilizar son muy variadas. A continuación, se mencionan las más utilizadas y se comenta de forma general cómo modificar la dosis de cada tipo de insulina.

Las siglas que se emplean son: R (insulina rápida o análogo ultrarrápido); M (insulina mixta); B (insulina basal).

## Tres dosis de insulina

- R + R + M (se suele utilizar mezcla con 25% o 30% de R).
- M + R + M (se suele utilizar mezcla con 25% o 30% de R).
- B + R + R.
- M + M + M (se suele utilizar mezcla de 50% de R antes del desayuno y la comida y mezcla de 25% o 30% de R antes de la cena).

De forma general e independiente de cambios en la ingesta o de adelantos o retrasos en el horario de la insulina R (tabla 2), la insulina B se modifica según las GB, la insulina M de antes de cenar según la GB, la insulina M de antes de desayunar según la glucemia de antes de la cena y la insulina R según la glucemia de 90-120 minutos tras la ingesta.

## Cuatro dosis de insulina. Pauta bolo-basal

Se administra insulina B, preferiblemente glargina, y una dosis de R, generalmente análogo ultrarrápido, antes de las tres comidas principales. Es la pauta que normalmente utilizan los diabéticos tipo 1 y de las que mejor imita la secreción de insulina endógena del sujeto normal.

## OPTIMIZACIÓN DE LAS PAUTAS DE INSULINA

Se trata de modificaciones en el tratamiento insulínico de base cuando no se consiguen los objetivos de control deseados. Las posibilidades de modificación son muy numerosas y dependen de la pauta de insulinización utilizada. A continuación vamos a comentar dos de las situaciones más frecuentes: a) cuando se utiliza una dosis de insulina B junto a fármacos orales y b) cuando se utilizan dos dosis diarias de mezcla de insulina (tablas 2 y 3).

## CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 62 años diagnosticada de diabetes mellitus tipo 2 hace siete años. Hasta hace año y medio ha seguido controles glucémicos aceptables con medidas higiénico-dietéticas, metformina (dos comprimidos al día) y gli-mepirida 4 mg/día, y desde hace 18 meses sigue tratamiento

**Tabla 2:** Dosis única de insulina basal antes de acostarse

	Causa	Modificación
Hiperglucemia basal	Dosis insuficiente de insulina nocturna	Aumentar la dosis de insulina nocturna
	Fenómeno de Somogy	Reducir la dosis de insulina o suplemento dietético antes de acostarse
Hiperglucemia antes del almuerzo	Transgresión dietética en el desayuno o a media mañana	Corregir la transgresión
	Dosis insuficiente de insulina a partir del desayuno	Añadir R en el desayuno Si está con NPH, NPL o detemir como insulina basal, añadir una segunda dosis antes de desayunar
Hiperglucemia antes de la cena	Transgresión dietética en almuerzo o merienda	Corregir la transgresión
	Dosis insuficiente de insulina	Añadir R en la comida Si está con NPH, NPL o detemir como insulina basal, añadir una segunda dosis antes de desayunar
Hiperglucemia posprandial (desayuno o almuerzo)	Transgresión dietética	Corregir la transgresión
	Arrastre de hiperglucemia preprandial	Corregir la glucemia preprandial
	Dosis de insulina previa insuficiente	Añadir R antes de la comida
Hiperglucemia posprandial (cena)	Transgresión dietética	Corregir la transgresión
	Dosis de insulina previa insuficiente	Poner R antes de la cena

R: insulina rápida o análogo ultrarrápido; NPH: Neutral Protamine Hagedorn; NPL: Neutral Protamine Lispro.

**Tabla 3:** Dos dosis de mezcla de insulina

	Causa	Modificación
Hiperglucemia basal	Dosis insuficiente de insulina nocturna	Aumentar la dosis de insulina nocturna
	Fenómeno de Somogy	Reducir la dosis nocturna de insulina o suplemento dietético antes de acostarse
Hiperglucemia antes del almuerzo	Transgresión dietética	Corregir la transgresión
	Dosis insuficiente de insulina antes del desayuno	Aumentar la dosis de insulina del desayuno Plantear el cambio a una mezcla con mayor proporción de R
Hiperglucemia antes de la cena	Transgresión dietética	Corregir la transgresión
	Dosis insuficiente de insulina	Incrementar dosis de insulina intermedia en desayuno o añadir R en la comida
Hiperglucemia posprandial tras desayuno o cena	Transgresión dietética	Corregir la transgresión
	Arrastre de hiperglucemia preprandial	Corregir la glucemia preprandial
	Dosis de insulina previa insuficiente	Aumentar la dosis de insulina previa o cambiar a una insulina con mayor proporción de R
Hiperglucemia posprandial tras comida	Transgresión dietética	Corregir la transgresión
	Dosis de insulina previa insuficiente	Añadir insulina R antes de la comida

R: insulina rápida o análogo ultrarrápido.

con metformina más insulina glargina, actualmente con 34 UI antes de desayunar. Hace cinco meses su HbA1c fue de 7,1% con GB en cifras de control. En la analítica actual su HbA1c

es de 7,9% y las glucemias capilares de antes de desayunar están casi todas en cifras de buen control. Refiere realizar correctamente el tratamiento que tenía indicado.

## Antecedentes personales

Es ama de casa y vive con su marido, quien goza de buena salud. Tiene dos hijas, ya casadas, que viven fuera de casa. Además de su diabetes, está diagnosticada de sobrepeso y gonartrosis bilateral. No es fumadora.

Su padre murió con 79 años de cáncer de pulmón y su madre era diabética e hipertensa; murió con 76 años de infarto agudo de miocardio.

## Exploración física

Talla: 1,69 m; peso: 81 kg; índice de masa corporal: 28,3 kg/m<sup>2</sup>; perímetro abdominal: 101 cm. Su tensión arterial es de 128/79 mmHg. Índice tobillo-brazo y sensibilidad al monofilamento: normales. El resto de la exploración es completamente normal.

## Pruebas complementarias

GB: 127 mg/dl; HbA1c: 7,9%; creatinina: 0,99 mg/dl; estimación del filtrado glomerular: 75 ml/m; colesterol total: 194 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad: 100 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad: 58 mg/dl; triglicéridos: 180 mg/dl. Relación albúmina/creatinina en orina: 7 mg/g. Retinografía y electrocardiograma: normales.

## Tratamiento actual

Metformina 1 comprimido en el desayuno y la cena, 34 UI de glargina antes de desayunar (hace seis meses se suspendió la glimepirida ante dos cuadros de hipoglucemias leves); paracetamol, cuando los dolores de rodilla son más fuertes.

## Decisión terapéutica y evolución

Al ver que previamente la paciente tenía un buen control, pero que en la actualidad su cifra de HbA1c está en 7,9%

y, sin embargo, refiere que las cifras de glucemia capilar antes del desayuno son todas < 130 mg/dl, decidimos solicitarle que se realice varios perfiles glucémicos para determinar en qué momento del día sus cifras de glucemia están altas.

Tras una semana nos trae las cifras que se detallan en la tabla 4.

Como podemos observar, las glucemias preprandiales más altas se localizan antes de la comida. Siguiendo las últimas recomendaciones de la ADA/EASD (figura 1), añadiríamos una dosis de insulina rápida en el desayuno. Iniciaríamos con una dosis de 4 UI y le indicaríamos a la paciente que determinara la glucemia capilar de antes de la comida a diario, aumentando la dosis de insulina R en dos unidades si en tres días seguidos estas glucemias superan los objetivos (habitualmente 130 mg/dl).

Siguiendo estas indicaciones la paciente consiguió controlarse cuando la dosis de insulina R en el desayuno era de 6 UI.

A los tres meses se solicitó una HbA1c, que fue de 6,8%.

## DISCUSIÓN

Se trata de una paciente diabética tipo 2 que se ha controlado durante algo más de cinco años con dieta, ejercicio y fármacos orales; hace 18 meses necesitó insulina para un correcto control glucémico y hace seis meses se retiró la glimepirida por hipoglucemias leves.

Seguía tratamiento con insulina glargina y ella misma se modificaba la dosis según los resultados de la glucemia capilar antes de desayunar; sin embargo, a pesar de que estas glucemias eran normales, la HbA1c se estaba elevando, por lo que se hacía necesario determinar en qué momento del día las glucemias estaban más altas. Aunque se le solicitaron varios perfiles de seis puntos, la ADA/EASD recomienda sólo determinar las glucemias preprandiales. Una vez que se determina cuál es la glucemia preprandial más alta, se decide añadir insulina rápida en la comida anterior

**Tabla 4:** Perfiles glucémicos de la paciente

	Antes del desayuno	Después del desayuno	Antes de la comida	Después de la comida	Antes de la cena	Después de la cena
Día 1	100	170	203	240	176	195
Día 2	108	189	217	234	167	183
Día 3	96	166	191	225	179	198

a ésta, es decir, en nuestro caso, en el desayuno. Esta opinión no es generalizada, ya que otros autores prefieren añadir análogo ultrarrápido justo antes de la comida con ma-

yor excursión glucémica posprandial; es decir, en nuestro caso añadiríamos 4 UI de análogo ultrarrápido antes de la comida del mediodía.

### **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

---

- Pascual de la Pisa B, Martín Manzano JL, Núñez García D, Orozco Beltrán D, Fernández Fernández I. Diabetes Mellitus. En: Casado Vicente V, ed. Tratado de Medicina Familiar y Comunitaria. Barcelona: semfYC; 2007. p. 691-724.
- 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° 2006/08.
- Nice National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. Nice Clinical Guideline 66. Disponible en: [www.nice.org.uk/CG066](http://www.nice.org.uk/CG066). NICE short clinical guideline 87 - Type 2 diabetes: newer agents. Disponible en: [www.nice.org.uk/CG87](http://www.nice.org.uk/CG87).
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
- Ampudia FJ, Rosenstock J. Estrategias de insulización en la diabetes mellitus tipo 2. *Av Diabetol* 2008;24(1):7-20.
- Canadian Diabetes Association. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32 Suppl 1:S53-S57.



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

Mateu Seguí Díaz

Médico de familia. Unitat Bàsica de Salut Es Castell. Menorca

**El estudio CANOE: las dosis medias de rosiglitazona y metformina también previenen la diabetes 2**

Hay suficiente evidencia de que los estilos de vida previenen/retrasan la aparición de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en individuos prediabéticos; también de que ciertos fármacos preservan la célula betapancreática y retrasan el diagnóstico; tal es el caso de la metformina (MET). Otros, como la nateglinida, y así lo ha demostrado el estudio NAVIGATOR (Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research), no han mostrado beneficio alguno en este aspecto.

El CANadian Normoglycemia Outcomes Evaluation (CANOE) trial evaluó, por tanto, si dosis medias (mitad de la dosis máxima) de rosiglitazona y de MET, con un trasfondo de cambio en los estilos de vida, podían prevenir la DM2 en individuos con intolerancia a la glucosa (ITG).

Se trató de un estudio aleatorizado, doble ciego, en 207 pacientes con unas edades comprendidas entre 30-75 años, con antecedentes de algún factor de riesgo cardiovascular (FRCV) y a los que se les había realizado una sobrecarga oral de glucosa (SOG) con resultado de ITG. La población era proveniente de Canadá (Ontario), donde el grupo de intervención (103) recibió 500 mg de MET junto con 2 mg de rosiglitazona (en una sola cápsula), dos veces al día, frente al grupo placebo (104). Todos los pacientes recibieron los mismos consejos de cambios en los estilos de vida. El objetivo primario fue el diagnóstico de diabetes por glucosa basal (GB) o SOG. Los objetivos secundarios tenían que ver con los cambios en la tensión arterial (TA), microalbuminuria, proteína C reactiva, lípidos, sensibilidad a la insulina y resistencia a la insulina HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*).

Se detectaron 55 DM2 durante el estudio, 14 en el grupo de intervención y 41 en el de placebo; resultó una reducción del riesgo relativo (RRR) del 66% (intervalo de confianza [IC] al 95%: 41-80) y una reducción del riesgo absoluto del 26% (14-37), que convertido en número de pacientes necesarios a tratar (NNT) resultaron en 4 (2,70-7,14) en los 3,9 años que duró el estudio. En el grupo de intervención el 80% de los prediabéticos normalizaron su tolerancia a la glucosa, al tiempo que la mitad del grupo placebo desarrollaba diabetes ( $p = 0,0004$ ).

Durante el estudio no se comunicaron casos de infarto agudo de miocardio (IAM) ni de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en el grupo de intervención y sólo un caso en el grupo placebo. Las fracturas óseas fueron similares en ambos grupos. No hubo diferencias en la ganancia de peso entre ambos grupos.

Concluyen que la combinación de rosiglitazona y MET en dosis medias es muy efectiva en la prevención de la DM2 y en la normalización de la tolerancia a la glucosa en individuos con ITG, y todo ello con escasos efectos secundarios, algo que diferencia a este estudio del DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication).

- Zinman B, Harris SB, Neuman J, Gerstein HC, Retnakaran RR, Raboud J, et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study. *Lancet* 2010;376:103-11.

### Los frutos secos, mucho más que bajar el colesterol

Los frutos secos son ricos en proteínas vegetales (10-25%) y en grasas (50-75%), la mayoría compuestas por ácidos grasos insaturados. Además, son una fuente de fibra vegetal, minerales (cobre, magnesio, potasio), vitaminas (ácido fólico, niacina, vitamina E y B6), antioxidantes fenólicos y fitoesteroles. Esta revisión sistemática que comentamos examina los efectos del consumo de frutos secos sobre los niveles de lípidos y sobre si estos niveles pueden estratificarse según el tipo de población y determinadas variables (sexo, edad, tipo de fruto seco, índice de masa corporal [IMC], etc.).

Los estudios fueron extraídos de MEDLINE entre el 1 de enero de 1992 y el 31 diciembre de 2004 y evaluaban los efectos del consumo de frutos secos y los niveles de lípidos en 25 ensayos clínicos de siete países, correspondientes a 583 pacientes que no tomaban hipolipemiantes; los clasificaron según diversas formas, dentro de las que se encontraban: 1) los que consumían una dieta occidental (> 30% de grasas, y grasas saturadas > 10%); 2) los que seguían una mediterránea (monoinsaturadas > 20% y grasas saturadas < 7%); 3) los que consumían una dieta baja en grasas saturadas (grasas totales < 30% y grasas saturadas < 7%).

Comparadas con las dietas control, las dietas con frutos secos reducen significativamente el colesterol total, el colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la ratio colesterol LDL/HDL (lipoproteínas de alta densidad) y la ra-

tio colesterol total/colesterol HDL ( $p < 0,001$ ); sin embargo, no tienen efecto sobre el colesterol HDL ni sobre los triglicéridos, excepto si presentaban hipertrigliceridemia. Los efectos fueron superiores según el valor basal de colesterol LDL y dependientes de la dosis de frutos secos administrada.

Se estimó que un 20% de las calorías consumidas en forma de frutos secos (equivalentes a 71 g de una dieta de 2.000 kcal) reduce en un 9,9 mg/dl los niveles de colesterol total (4,5% de variación).

Así, la incorporación de frutos secos en la dieta de los pacientes hiperlipémicos genera más beneficios cardiovasculares que descenso de las concentraciones de los lípidos sanguíneos pudiera reportar. El 7,4% de descenso del colesterol LDL observado en los resultados de este metaanálisis es bajo en comparación con los efectos que puede producir la ingestión de una estatina, pero sorprendentemente se relaciona con un 37% de RRR, que es el doble del que se le atribuiría por el solo hecho de una reducción equivalente del colesterol LDL. Y es que el consumo de frutos secos mejora, además de las lipoproteínas, la función endotelial y disminuye el estrés oxidativo. Además, previene el desarrollo de la DM2 y no aumenta el peso en proporción a las calorías ingeridas.

- Sabaté J, Oda K, MA, Ros E. Nut consumption and blood lipid levels: a pooled analysis of 25 intervention trials. *Arch Intern Med* 2010;170(9):821-7.

### Distinto corte en la hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 en los chinos

El valor umbral a partir del cual se diagnostica la DM2 mediante la hemoglobina glucosilada (HbA1c) es de 6,5% y ha sido propuesto a partir de los datos del National Health and Nutrition Examination Survey; sin embargo, es posible que este umbral pueda variar según las distintas razas. En 2008 la American Diabetes Association, la European Association for the Study of Diabetes y la International Diabetes Federation se posicionaron sobre el papel de la HbA1c en el diagnóstico de la DM2 y destacaron que la HbA1c de 6,5% mostraría una sensibilidad y especificidad suficiente para identificar el riesgo de desarrollo de retinopatía, lo que sería equivalente a poner la etiqueta de diabético.

Se trata de un estudio descriptivo basado en una encuesta epidemiológica sobre diabetes y síndrome metabólico (Shanghai Diabetes Study II) en seis comunidades de Shanghái entre mayo de 2007 y agosto de 2008. En total, participaron en el estudio 5.372 personas chinas a las que se les pasó un cuestionario y se les sometió a una SOG con 75 g de glucosa. Se midió la HbA1c mediante cromatografía (HLC-73G7) y se les realizó la SOG (que fue el patrón de oro para el diagnóstico).

Se encontraron 3.748 personas con SOG normal, 837 con ITG y 301 con DM2. De los 301 con DM2, 71 (24%) tuvieron una GB elevada, 128 (43%) tuvieron una SOG elevada y 102 (34%) ambos parámetros a la vez. Tanto la HbA1c

como la GB o la SOG estuvieron correlacionadas (coeficiente de Pearson 0,619 [p < 0,001] y 0,622 [p < 0,001]). Se conseguía una alta especificidad (95,5-96,7%) y valor predictivo negativo (97,0-98,0%) cuando el corte de la HbA1c era de 6,3%. En cuanto a la sensibilidad con una HbA1c del 6,5% en el diagnóstico de diabetes desconocida, fue del 50,5% (44,7-56,3%), sin haber diferencias con la GB (p = 0,086).

Concluyen que el umbral a partir de 6,3% en la HbA1c sería el más eficiente en

pacientes con riesgo de padecer DM2, pues sería el que tendría más especificidad para detectar diabetes desconocida y la misma sensibilidad que una GB de 7,0 nmol/l. Este valor era el óptimo de cara al diagnóstico en la población china, cuando la GB o la SOG no se realizaban.

- Bao Y, Ma X, Li H, Zhou M, Hu C, Wu H, et al. Glycated haemoglobin A1c for diagnosing diabetes in Chinese population: cross sectional epidemiological survey. *BMJ* 2010;340:c2249.

**Riesgos/  
beneficios  
microvasculares  
del control  
glucémico  
estricto en el  
paciente de  
riesgo**

A partir de estudios epidemiológicos como el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) y el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) se ha demostrado que las concentraciones de HbA1c superiores a 7,0% están relacionadas con las complicaciones microvasculares del tipo de retinopatía, nefropatía o neuropatía.

El Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial, siguiendo la premisa de cuanto más baja la HbA1c mejores resultados, comparó en 10.251 pacientes aleatorizados los eventos cardiovasculares de un brazo de control intensivo de la glucemia (< 6%, 5.128) frente a uno convencional (7-7,9%, 5.123) en una amplia población con DM2 evolucionada y con alto riesgo cardiovascular (RCV); al mismo tiempo y como objetivos secundarios se evaluó en ambas ramas la incidencia de complicaciones microvasculares.

El seguimiento de la rama intensiva del ACCORD fue finalizado prematuramente a los 3,7 años (febrero de 2008) por aumento de la mortalidad; sin embargo, estos pacientes continuaron hasta los cinco años en régimen de tratamiento convencional (junio de 2009), aunque con controles metabólicos distintos; de ahí que los resultados microvasculares sean consecuencia de ambas estrategias.

La HbA1c siguió siendo más baja en los que inicialmente se encontraban en la rama intensiva, y no se encontraron diferencias en los objetivos primarios compuestos microvascula-

res (retiniano/renal/neuropático) (*hazard ratio* [HR]: 0,95, IC 95%: 0,85-1,07, p = 0,42); pero los resultados renales fueron significativamente menores en el brazo glucémico intensivo, permitiendo una reducción del 21% de la microalbuminuria. Estas diferencias fueron achacadas a la reducción del filtrado glomerular en el brazo intensivo los primeros 24 meses, por el mejor control glucémico.

Por último, se muestra que, a pesar de que las diferencias iniciales en la HbA1c entre ambas ramas se mantienen hasta la finalización del estudio, hay menos beneficios microvasculares de lo esperado. Lo que es una diferencia entre el tipo de pacientes añosos con largo tiempo de evolución de la diabetes (ACCORD) y aquellos pacientes más jóvenes con una DM2 más reciente (UKPDS).

Los beneficios microvasculares asociados a un tratamiento intensivo contrastan con la mayor mortalidad cardiovascular, ganancia de peso y riesgo de hipoglucemias graves. Con todo, como se comenta en el editorial, es poco tiempo para sacar conclusiones sobre los beneficios microvasculares, pues en el UKPDS éstos fueron patentes a los diez años de seguimiento.

- Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al.; for the ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419-30.

### ¿Es el control dietético tan eficaz como los fármacos antidiabéticos en el control de la hemoglobina glucosilada?

La dieta es el primer tratamiento que se aplica a la hora de controlar la glucemia en un diabético recién diagnosticado; si ésta falla, se suele introducir como primera opción la MET, según las guías de práctica clínica más utilizadas.

La introducción de la dieta, como sabemos, tiene que ver con el control de las calorías y los nutrientes, pues, además de mejorar el control glucémico, sirve para controlar otros FRCV. Sin embargo, es conocido que, al tiempo que se introducen los fármacos antidiabéticos, en general se suelen relajar los consejos sobre la dieta. Un poco por esto, The Lifestyle Over and Above Drugs in Diabetes Study se planteó estudiar la influencia de la dieta estricta sobre la glucemia y otros FRCV en diabéticos tipo 2 con hiperglucemia persistente y con alto RCV, a pesar de contar con un tratamiento diabetológico apropiado, según la evidencia médica actual.

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de seis meses de duración, entre octubre de 2006 y julio de 2009, realizado en el Department of Human Nutrition, de la universidad de Otago, Dunedin, en Nueva Zelanda, sobre 94 diabéticos tipo 2, menores de 70 años con alto RCV (al menos dos FRCV), a los que, a pesar de la dieta ad hoc prescrita por su médico o enfermera, hubo que prescribirles fármacos hipoglucemiantes orales o insulina, pero que mantuvieron a pesar de ello un pobre control metabólico ( $HbA1c > 7\%$ ).

Fueron aleatorizados en dos grupos: el de la dieta convencional frente al de la dieta estricta o de intervención. Recibieron ambos los mismos consejos de actividad física (30 minutos) y de control de su diabetes. La dieta intensiva se basó en los postulados del Diabetes and Nutrition Study Group of the European Association for the Study of Diabetes.

Se sabe que la horquilla de descenso de la  $HbA1c$  por parte de los antidiabéticos orales (ADO) se mueve entre 0,5-1,5%; sin embargo, la eficacia de éstos está condicionada por el tipo de diseño del estudio realizado (tiempo de seguimiento, grupos control, etc.), lo que dificulta su comparación; de ahí que estos investigadores se propusieran realizar un metaanálisis sobre aquellos estudios que respetaran unos criterios previamente fijados que permitieran estimar y

Como objetivos primarios se planteó la  $HbA1c$  y como secundarios los cambios en las dosis y el tipo de antidiabéticos, el peso, el IMC, el perímetro abdominal, la TA, la glucemia basal y el perfil lipídico.

La diferencias de  $HbA1c$  entre los dos grupos fueron de  $-0,4\%$  (IC 95%:  $-0,7\%$  a  $-0,1\%$ ) a los seis meses, con significación estadística ( $p = 0,007$ ). En un tercio de los controles ( $n = 14, 29\%$ ) se tuvo que incrementar la dosis de hipoglucemiantes, frente al 9% ( $n = 4$ ) de los del grupo de intervención. Se comenta en la discusión que la disminución en la  $HbA1c$  (0,4%), aunque modesta, es semejante a la que se produce cuando en ensayos clínicos se añade un nuevo hipoglucemiante a la terapia que se venía utilizando hasta ese momento, y ponen como ejemplo la vildagliptina añadida a la insulina (0,3%). Por otro lado, mejoró el peso  $-1,3$  kg ( $p = 0,032$ ), el IMC  $-0,5$  ( $p = 0,026$ ) y el perímetro abdominal ( $-1,6$  cm,  $-2,7$  a  $-0,5$  cm;  $p = 0,005$ ), y no hubo diferencias en el control de la TA y el perfil lipídico.

Se trata, con todo, de un pequeño estudio y su validez externa no creemos que sea aplicable a nuestras consultas. Sin embargo, es un toque de atención en dos sentidos; uno, que la importancia de la dieta en el control glucémico no se pierde tras la introducción de los antidiabéticos; dos, que este control tiene una eficacia semejante a la introducción de otro fármaco hipoglucemiante.

- Coppel KI, Kataoka M, Williams SM, Chisholm AW, Vorgers SM, Mann JI. Nutritional intervention in patients with type 2 diabetes who are hyperglycaemic despite optimised drug treatment--Lifestyle Over and Above Drugs in Diabetes (LOADD) study: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c3337.

comparar el verdadero efecto de los ADO sobre la  $HbA1c$ .

Se trata de un metaanálisis desde enero de 1980, con criterios de búsqueda de ser ECA con doble ciego, con al menos 50 participantes no gestantes de más de 18 años y con DM2; que se documentaran los efectos sobre la  $HbA1c$ , tanto en el grupo de intervención como en el placebo, y que se garantizara que al menos en el 70% de los par-

### Influencia de los antidiabéticos orales sobre la hemoglobina glucosilada

ticipantes se registró el efecto sobre su HbA1c, después de un mínimo de 12 semanas en cada rama.

Se encontraron 61 estudios (26.367 pacientes), que incluían 103 comparaciones de ADO entre los años 1994-2008. Eran más numerosos los de las glitazonas (n = 27), los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DDP-4) (n = 26) y las alfa-glucosidasas (n = 22), y menos los de las biguanidas (n = 12), las meglitinidas (n = 10) y las sulfonilureas (SU) (n = 6). Estos estudios nos demuestran que:

- Las alfa-glucosidasas (acarbosea/miglitol) con dosis de 150 mg por día alcanzaban reducciones de la HbA1c del 1% frente a placebo; su efecto persistía al menos dos años.
- Las biguanidas (MET) con dosis de 1.500 mg por día reducen la HbA1c en un 1% aproximadamente tras tres meses de tratamiento, con una persistencia de al menos diez meses.
- Los inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina/vildagliptina) en dosis de 100 mg por día o más reducen la HbA1c 0,75% frente a placebo, sin aumento de potencia al incrementar la dosis.
- Las meglitinidas (nagletinida/repaglinida) ofrecen reducciones del 0,75% a los tres meses del tratamiento. Hay escasa evidencia de mayor potencia con altas dosis.
- En cuanto a las SU (glipizida, glimepirida, glibenclamida), con dosis > 8 mg por día de glimepirida se alcanzan reducciones de 1,25%

frente a placebo, con una persistencia de al menos dos años.

- En cuanto a las tiazolidinedionas (TZD) (rosiglitazona, pioglitazona), dosis de 8 mg de rosiglitazona tienen reducciones del 1,25%; y 30 mg de pioglitazona, reducciones de un 1% de la HbA1c frente a placebo, con una persistencia de al menos un año.

Concluyen que las SU e inmediatamente después las TZD serían los fármacos con mayor acción a las doce semanas de tratamiento. Se pone de manifiesto el efecto, ya comentado, de que a mayores niveles de HbA1c de partida mayores reducciones de esta variable tras los tratamientos, algo que, sin embargo, quedaba aminorado en este metaanálisis, al controlar los criterios de inclusión, de manera que por cada 1% de HbA1c previo al tratamiento farmacológico se produjo una caída de un 0,5% (IC 95%: 0,1-0,9) a los seis meses del tratamiento.

En conclusión, los ADO añadidos a la terapia habitual del diabético disminuyen la HbA1c entre 1-1,25%; las TZD y las SU son las que mayores reducciones de la HbA1c generarían.

- Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. The effect of oral antidiabetic agents on glycated hemoglobin levels: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:1859-64.

**Metaanálisis de coste-eficacia del tratamiento en la segunda línea del diabético tipo 2 de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health**

Se trata de un documento de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), donde aborda el tema de cuál es la asociación farmacológica más efectiva (no eficaz) y coste-efectiva tras el tratamiento con MET. Se hizo para ello una búsqueda de ECA en diabéticos tipo 2 inadecuadamente controlados con MET en monoterapia, mediante palabras clave, identificando también la posible literatura gris, entre el año 1980 y mayo de 2009; se descartaron, entre otras condiciones, aquellos tratamientos inferiores a cuatro semanas. De 2.455 estudios identificados, se seleccionaron 288, de los cuales, tras la evaluación, se introdujeron en el metaanálisis 56 artículos (49 ECA).

Las variables clínicas que se debían estudiar fueron la HbA1c, las hipoglucemias, las com-

plicaciones crónicas de la DM2, la mortalidad, la calidad de vida y los efectos secundarios graves. Desde el punto de vista económico, utilizaron el modelo propuesto en el UKPDS y los *quality-adjusted life-years* (QALYs).

Como ya se ha apuntado en otros estudios, las ocho familias de antidiabéticos en el segundo nivel son estadísticamente capaces de disminuir la HbA1c sin que se hallen excesivas diferencias entre ellos (salvo la insulina, que lógicamente destaca). Las diferencias se encuentran en la capacidad de producir hipoglucemias (que, aunque raras en todos ellos, fueron sustancialmente mayores en los tratados con insulina y secretagogos [SU y metiglinidas]) y en el peso corporal, que se incrementó en todos ellos, menos con los inhibidores de la DPP-4, los inhibidores de las alfa-glucosidasas y los análogos del

péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). En fin, nada nuevo.

Por otro lado, las SU, como era de suponer, fueron las más coste-efectivas añadidas en la segunda línea del tratamiento, al ser su coste, por su antigüedad, sensiblemente menor que el de los nuevos fármacos. Se resalta, sin embargo, que la valoración de la coste-efectividad de los nuevos fármacos está condicionada por su efecto a largo plazo (mejora de la función betapancreática) y por los posibles efectos secundarios que puedan ser identificados en el futuro.

Con una cosa y otra, se concluye que las SU serían igualmente eficaces que el resto de los fármacos, con un coste netamente inferior. Los resultados de esta revisión sistemática son congruentes con el resto de los metaanálisis realizados al respecto hasta el momento.

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Second-Line Therapy for Patients With Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis. August 2010.

### ¿Existe relación entre la hemoglobina glucosilada, la glucemia media y los factores de riesgo cardiovascular?

El estudio A1C-Derived Average Glucose (ADAG) está dando mucho más de sí, y lo que de alguna manera podía intuirse, pero no probarse, caso de la posible relación entre la glucemia y el resto de los FRCV, acaba de ser dilucidado.

Sabemos que el estudio ADAG ha sido decisivo para consolidar a la HbA1c como prueba diagnóstica, pues ha permitido determinar que la glucemia media (GM) se relaciona con un valor determinado de HbA1c. Para ello, a 268 con diabetes tipo 1 (DM1) y 159 con DM2 se les sometió a una monitorización continua de la glucemia (CGM) durante doce semanas, con monitorizaciones cada cinco minutos en períodos de 48 horas. A la vez los participantes se automonitarizaron su glucemia (SMBG) en los mismos días. Esto permitió calcular la GM y los índices de variabilidad glucémica, la glucosa diferencial, etc., a la vez que determinar el área debajo de la curva de la GM entre 140-200 mg/dl las primeras 24 horas, y el área de la glucemia posprandial (GPP) tras dos horas de la ingesta, de modo que permitiera calcular la GM pre y posprandial. Los valores de la HbA1c fueron analizados siguiendo la metodología aportada por el DCCT, que en ese caso fue mediante SMBG. La asociación de los índices glucémicos con los FRCV fue calculada por modelos de regresión lineal por sexo, edad, hábito tabáquico y tipo de diabetes. Cada cambio en el modelo de regresión se relacionaba con cambios en los FRCV (lípidos, TA, etc.), y éstos con el distinto RCV. Se plantearon, por tanto, el objetivo de determinar la asociación entre los

diferentes índices de glucemia y los FRCV aprovechando este estudio.

Así, 427 diabéticos completaron su CGM aportando 2.700 determinaciones glucémicas por participante, que fueron asociadas con los distintos FRCV, consiguiendo una buena significación estadística. La GPP, la GB y la global se asociaron significativamente con los FRCV, si bien es cierto que los índices de variabilidad glucémica no cumplieron esta asociación. Los índices basados en la CGM no aportaron más información que la SMBG que facilitó el paciente, algo que consolida de alguna manera a la automonitorización glucémica. Así, los niveles elevados de HbA1c se asociaron con mayor TA sistólica (TAS, 2,2 mmHg por cada unidad % de HbA1c), colesterol total (0,1 mmol/l por cada unidad % de HbA1c), proteína C reactiva (0,39 mg/ml por cada unidad % de HbA1c) y colesterol HDL (0,04 mmol/l por cada unidad % de HbA1c). No hubo diferencias significativas entre los dos tipos de diabetes.

Concluyen que la GM y la HbA1c presentan una fuerte y significativa asociación con los FRCV, algo que no se demuestra con los índices de variabilidad glucémica y la GPP.

- Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, Zheng H, Nathan DM, Heine RJ, et al.; ADAG Study Group. HbA1c and mean blood glucose show stronger associations with cardiovascular disease risk factors than do postprandial glycaemia or glucose variability in persons with diabetes: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetologia* 2011;54:69-72.

## ¿Previene las grasas vegetales la diabetes tipo 2?

Es conocido que la epidemia actual de DM2 es debida a los cambios en los estilos de vida en nuestra sociedad, lo que se traduce en un aumento del sedentarismo, de las dietas hipercalóricas y de la falta de ejercicio físico. Todo ello se manifiesta en un aumento imparable de las tasas de sobrepeso y obesidad en nuestra sociedad.

Está demostrado que los cambios en los estilos de vida que impliquen dietas hipocalóricas y aumento del ejercicio físico en pacientes con trastornos del metabolismo glucídico (prediabetes) son capaces de prevenir la DM2, con reducciones del riesgo del orden del 30% al 70%. Si bien es cierto que la relación con la reducción del peso corporal sería el principal condicionante, no todos los estudios muestran esta condición. Por otro lado, las dietas ricas en vegetales y bajas en carnes rojas y con productos lácteos son capaces de disminuir el riesgo de DM2.

La dieta mediterránea (MedDiet), de alguna manera, sería el paradigma de este tipo de dietas, al introducir en la alimentación vegetales, legumbres, frutas, frutos secos, aceite de oliva, pescado, vino y productos lácteos. Existen indicios que sugieren que este tipo de MedDiet puede relacionarse con la baja incidencia de diabetes en pacientes normales o con cardiopatía isquémica. Por ello, estos investigadores diseñaron un ECA para comparar la influencia de tres tipos de dieta sin restricción calórica en la incidencia de la DM2: una dieta hipolipemiante (dieta control), una dieta MedDiet con aceite de oliva virgen y una MedDiet con frutos secos.

El estudio PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea) fue un estudio multicéntrico y aleatorizado con las tres dietas comentadas en individuos entre 55-80 años con alto RCV. Se reclutaron 1.125, pero sólo 870 cumplieron los criterios de inclusión, tras lo que fueron aleatorizados en las tres intervenciones entre octubre de 2003 y junio de 2008. Los individuos incluidos tenían al menos tres FRCV e historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, pero no presentaban enfermedad cardiovascular clínicamente manifiesta y no eran diabéticos.

Todos ellos tuvieron intervenciones educativas por grupos mediante un dietista. A los asignados a la MedDiet con aceite de oliva se les suministró un litro por semana, y a los de frutos secos, 30 g por

día. Al grupo de la dieta hipolipemiante se le dio recomendaciones para reducir este tipo de grasas. Todos ellos fueron seguidos anualmente mediante cuestionarios sobre estilos de vida, adherencia a la dieta, etc., valorando los objetivos dietéticos planteados. Además, se determinó el peso corporal, analítica y SOG (en un centro). El primer objetivo fue determinar el diagnóstico de diabetes mediante la GB > 126 mg/dl en dos ocasiones o a las 2 horas de la SOG > 200 mg/dl (anualmente).

La media de seguimiento fue de cuatro años y los cambios en el peso corporal al final del período fueron de  $-0,2 \pm 4,6$  kg en el grupo del aceite de oliva,  $-0,6 \pm 4,2$  kg en el de los frutos secos y  $-0,6 \pm 4,3$  kg en el de la dieta hipolipemiante. En este período, 54 personas debutaron como diabéticas, de tal modo que las tasas de incidencia por 1.000 personas y año según dietas fueron: 24,6 (IC 95%: 13,5-40,8) con MedDiet con aceite de oliva, 26,8 (15,3-43,0) MedDiet con frutos secos, y 46,6 (30,1-68,5) en el grupo control (hipolipemiante). Las HR para la diabetes fueron de 0,49 (0,25-0,97) en la MedDiet con aceite de oliva y 0,48 (0,24-0,96) en la MedDiet con frutos secos, en comparación con el grupo control. Tras hacer ajustes estadísticos de varias variables confusas, la incidencia de la DM2 fue 51% inferior con la MedDiet con aceite de oliva y 52% inferior con la MedDiet con frutos secos, en comparación con el grupo control.

Se observó también que en los grupos de la MedDiet y grasas vegetales no hubo diferencias en el peso y el ejercicio entre aquellos que fueron diabéticos o no, algo que sí ocurrió en el grupo control (mayor peso en aquellos con DM2).

Se concluye que, sin restringir las calorías, la MedDiet enriquecida mediante grasas vegetales (aceite de oliva o frutos secos), sin cambios en el peso o el ejercicio físico, previene la incidencia de nuevos casos de diabetes en personas con alto RCV después de un seguimiento medio de cuatro años.

- Salas-Salvado J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MA, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al.; PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011;34:14-9.

### Revisión sistemática de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health en la tercera línea de tratamiento del diabético tipo 2

La CADTH ha revisado con este documento el tratamiento en el tercer escalón, cuando con la MET y las SU no conseguimos mantener al diabético en buen control metabólico.

Se trata de una revisión sistemática de la literatura de las ocho clases de antidiabéticos disponibles en el tercer escalón. En este estadio la mayoría de las guías proponen iniciar el tratamiento con insulina; la CADTH, sin embargo, no se decanta por la terapia oral ni por la insulino-terapia, simplemente analiza la coste-efectividad de cada decisión.

El primer problema que se plantea es si existe suficiente evidencia en este nivel que permita comparar la eficacia y la seguridad de los distintos fármacos cuando se combina con el tratamiento de MET junto con SU.

La búsqueda la hacen sobre bases de datos médicas sobre ECA publicados en inglés entre 1980 y noviembre de 2009. Los ECA fueron de al menos cuatro semanas de duración comparando uno o más fármacos en pacientes con mal control metabólico, a pesar de su tratamiento combinado con MET y SU.

De todos ellos se valoró la HbA1c, las hipoglucemias (global, graves y nocturnas), la ganancia ponderal (IMC), la satisfacción del paciente (HRQoL [cuestionario Health-Related Quality of Life]), las complicaciones a largo plazo (por ejemplo, IAM) y las pérdidas debidas a efectos adversos.

Se encontraron 33 ECA (81% financiados por la industria farmacéutica), con una duración de entre cuatro y doce meses, con 8.148 pacientes adultos, que identificaban las ocho clases de fármacos que fueron estratificados siguiendo: 1) la adición a la MET y SU; 2) adición con suspensión de uno de los dos fármacos (MET o SU); 3) la adición con suspensión de ambos (por ejemplo, insulino-terapia). Hay que destacar que 26 de los 33 ECA fueron trabajos en los que se añadió el fármaco a la MET o SU.

En cuanto a la potencia de descenso de la HbA1c comparando MET más SU sola o con el resto de fármacos, tales como la insulina basal, la insulina bifásica, los inhibidores de la

DPP-4, los análogos del GLP-1, las glitazonas (TZD) o la insulina basal-bolo, mostraron un rango de descenso de entre -0,9% y -1,2%. Las meglitinidas y los inhibidores de las alfa-glucosidasas estuvieron por debajo de este intervalo. Las insulinas bifásicas serían las más efectivas, pues llegaron a -1,9% de reducción de la HbA1c (manteniendo la MET, pero suspendiendo las SU).

En cuanto al peso corporal, la adición de insulina bifásica, insulina basal-bolo o TZD se asocia a aumentos de peso. Los inhibidores de la DPP-4 y las alfa-glucosidasas no varían el peso y los análogos del GLP-1 lo disminuyen. Las TZD, los análogos del GLP-1, los inhibidores de la DPP-4 y la insulina basal se asocian con un aumento de las hipoglucemias frente al placebo cuando se combinan con MET-SU.

Cualquier tipo de estrategia con insulina se asocia a hipoglucemias, en comparación con otros fármacos. Los fármacos que mostraron mayor incidencia de abandonos (por náuseas y vómitos) fueron los análogos del GLP-1 frente a placebo o insulina.

Se cuestionan los investigadores la baja evidencia encontrada sobre las complicaciones y la validez externa de todos y cada uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática (duración, muestra, definiciones de hipoglucemias, efectos adversos, etc.) y sobre todo la heterogeneidad de los estudios frente al nivel de HbA1c, la duración y la dosis de MET o SU. Esto les lleva a concluir que existe una evidencia insuficiente para evaluar comparativamente la tercera línea terapéutica en la reducción de las complicaciones a largo plazo, si bien es cierto que estas asociaciones disminuyen de manera significativa (salvo meglitinidas y alfa-glucosidasas) la HbA1c.

En cuanto al segundo documento, muestra que la adición de insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) a la MET y SU es la actitud terapéutica más coste-efectiva. Señala que añadir inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina) podría ser la opción más coste-efectiva, si no fuera por la falta de datos clínicos que hagan posible su evaluación económica. El impacto de las hipoglucemias en la calidad de vida sería uno de los factores decisivos que influirían de-



### Diez años de evaluaciones y buenos resultados en los diabéticos de la Red del Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud

cisivamente en la evaluación económica de todos los fármacos y decantarían con el tiempo la balanza hacia este tipo de nuevos fármacos.

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Therapeutic Review Clinical Review: Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately

Controlled with Metformin and a Sulfonylurea. August 2010.

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Therapeutic Review Economic Evaluation: Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and Sulfonylurea Combination Therapy.

En 1993 se publicó la primera edición de la *Guía para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en Atención Primaria* del GEDAPS (Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud) a partir de las indicaciones de la Declaración de Saint Vincent; esto permitió fijar una serie de indicadores de calidad asistencial, que, dentro del denominado Programa de Mejora Continuada de Calidad de la RedGEDAPS, ha permitido evaluar y mejorar la salud de nuestros pacientes diabéticos.

Las distintas actualizaciones de la guía en 1995, 1998, 2000 y 2004 (y una actual pendiente de impresión) han sido la cara visible del programa, pero lo verdaderamente importante lo han constituido sus diferentes evaluaciones, que han permitido, mediante un mecanismo de retroalimentación de los profesionales, ir mejorando la práctica asistencial en relación con el manejo de los diabéticos tipo 2. El artículo que publica *Medicina Clínica* no es más que el análisis de la evolución de esta iniciativa desde 1996 hasta 2007 en España.

La constitución de grupos autonómicos a partir de 1995 compuestos por una red de profesionales (la RedGEDAPS), coordinadores responsables de las comunidades autónomas y una comisión de coordinación permitió iniciar a partir de 1996, mediante unos indicadores de proceso y de resultados, una primera evaluación de la calidad asistencial del diabético tipo 2 en España, evaluaciones realizadas a partir de muestras aleatorizadas de todas las historias clínicas de los diabéticos tipo 2 censados en los diferentes centros de salud. Tras unos criterios de inclusión y exclusión, a los diabéticos elegidos se les extrajeron sus indicadores de procedimiento y de

resultados. Las evaluaciones se hicieron periódicamente en los años 1996, 1998, 2000, 2002 y 2007; destaca un lapso entre 2004 y 2006, debido a las iniciativas de informatización de las diferentes historias clínicas en el territorio nacional.

En total, han participado 335 centros de salud, con un tamaño muestral de entre 5.121 y 8.366 casos evaluados por año. Los resultados que se describen en el artículo de *Medicina Clínica* muestran una mejoría en la evolución en los indicadores de resultados intermedios y finales (lo fundamental); se registran descensos significativos ( $p < 0,001$ ) en la retinopatía diabética (18,7 puntos), en las lesiones en el pie diabético (2,6 puntos), en las amputaciones (1,9 puntos) y en las complicaciones macrovasculares, tipo IAM e ictus (6,9 puntos); algo que va parejo con la mejora de los indicadores de procedimiento (determinaciones analíticas y exploraciones periódicas) y de la educación diabetológica y la práctica del autoanálisis capilar. La mejora de los FRCV ha incidido en la disminución del riesgo coronario a los diez años de la evaluación tanto en varones como en mujeres.

En fin, un meritorio trabajo que se demuestra en una mejora de los resultados de salud de los diabéticos tipo 2.

- Franch Nadal J, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Mata Cases M; en representación de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud. The evolution of quality care indicators of patients with type 2 diabetes in the Spanish primary care (1996-2007). The RedGEDAPS quality of care program. *Med Clin (Barc)* 2010;135(13):600-7.

### ¿Qué relación tienen el control metabólico y el cáncer?

Cada vez es más evidente que existe una relación entre la DM2 y el cáncer. Se han barajado diferentes motivos, tal es el caso de la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, distintos fármacos o los niveles elevados de receptores IGF-1 (factor de crecimiento pseudoinsulínico I [del inglés *type 1 insulin-like growth factor*], que de alguna manera influirían en el crecimiento tumoral.

La relación entre el tratamiento hipoglucemiante y el cáncer está cada vez más de moda. Así, la MET o las glitazonas (TZD) podrían reducir este riesgo, tal vez por su relación con la resistencia a la insulina, al influir negativamente sobre el mecanismo mediado por la activación de la monofosforato de adenosina proteincinasa.

Por el contrario, las SU y la insulina exógena, al aumentar los niveles de insulina circulantes, pueden, junto con el hiperinsulinismo compensador producido por la resistencia a la insulina, aumentar el crecimiento tumoral. En este aspecto existen estudios que discriminan los diferentes tipos de insulina por su mayor o menor afinidad o similitud con los receptores IGF-1.

También existe, por otro lado, la hipótesis que relaciona el incremento de riesgo de cáncer o de muerte por esta patología con los niveles de glucemia, de tal modo que la hiperglucemia estimularía la producción de adenosín trifosfatos (ATP) en las células tumorales a través de un mecanismo conocido como el «efecto Warburg». Sea como fuere, existe un efecto de confusión entre estos distintos mecanismos en donde la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y la hiperglucemia estarían implicadas con la mortalidad por cáncer. De ahí que se propusieran determinar, basándose en los datos disponibles, la hipótesis de si la glucemia es un factor que podría estar implicado en el riesgo de cáncer o en la mortalidad por cáncer en la DM2.

Para ello, se realizó una revisión sistemática en forma de metaanálisis en The Collaborators on Trials of Lowering Glucose (CONTROL) sobre grandes ECA que estudiaron los efectos del tratamiento intensivo de la glucemia y sus efectos macrovasculares en la DM2. Dentro de éstos, se incluyó los siguientes estudios: UKPDS, UKPDS metformin, ACCORD, Veterans Affairs Diabetes Trial, Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation, PROspective pioglitAzone

Clinical Trial In macroVascular Events y, por último, Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes.

De todos ellos se extrajo la información del número de cánceres incidentes y de la mortalidad por cáncer en cada una de las ramas de tratamiento, junto con las diferencias en sus niveles de HbA1c. Se planteó excluir al UKPDS metformin, pero se mantuvo por la influencia de la MET en el cáncer y su superposición en el control metabólico de los enfermos del UKPDS.

En cuanto a la mortalidad por cáncer, cuatro ECA registraron esta condición, de tal modo que con una diferencia en la HbA1c entre la rama convencional y la intensiva de entre 0,6-1,4% las diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,0001$ ). Los cuatro estudios reunieron 222 muertes por cáncer en 53.892 personas/año en la rama intensiva frente a 155 en 38.743 personas/año en la convencional, significando un riesgo en forma de ratio de riesgo de mortalidad por cáncer de 1 (IC 95%: 0,81-1,24;  $p = 0,98$ ). Si se excluía el UKPDS metformin, el riesgo de los tres estudios fue de 1,03 (IC 95%: 0,83-1,29;  $p = 0,77$ ).

En cuanto a la incidencia de cáncer, sólo tres estudios registraron esta variable junto con la diferencia en las HbA1c, que estuvo entre 0,3-0,8%, siendo también significativas ( $p < 0,0001$ ). En ellos, hubo 357 casos de cáncer incidente en 47.924 persona/año en la rama intensiva y 380 en 45.009 personas/año en la rama convencional, de tal modo que la ratio de riesgo de caso incidente por cáncer fue del 0,91 (IC 95%: 0,79-1,05;  $p = 0,20$ ).

Se concluye que el control estricto de la glucemia no confiere mayor protección contra el cáncer ni tampoco mejora la mortalidad por esta patología, de tal modo que se descarta que la glucemia funcione como un factor de confusión en estudios con fármacos hipoglucemiantes.

Con todo, se trata de un metaanálisis de pocos estudios con una cierta heterogeneidad y las variables estudiadas eran secundarias o tenían que ver con factores de seguridad de éstos, no con variables principales.

- Johnson JA, Bowker SL. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. *Diabetologia* 2011;54:25-31.

¿Reducen los estilos de vida la incidencia de las complicaciones a largo plazo en los pacientes prediabéticos? El Da Qing Diabetes Prevention Study y las complicaciones microvasculares

Está admitido por infinidad de estudios que los cambios en los estilos de vida y ciertas medicaciones son capaces de modificar la incidencia o de retrasar la aparición de la DM2 en personas con ITG.

El conocido como China Da Qing Diabetes Prevention Study (CDQDPS) evaluó la incidencia de DM2 en personas con ITG durante seis años, a las que se les había sometido a cambios en su estilo de vida, resultando una reducción de la diabetes del 33% en el grupo al que sólo se le prescribió dieta, del 47% en el del ejercicio físico y del 38% en el grupo que hizo dieta junto con el ejercicio físico, en comparación con el grupo control. Con todo ello se pudo concluir que no hay excesivas diferencias entre los tres grupos en cuanto a la prevención de la DM2. El seguimiento de este estudio a los 20 años mostró una reducción global en el grupo de intervención combinada de un 43% en la incidencia de DM2 con respecto al control.

El problema que se plantea es si este diagnóstico precoz se traduce en una prevención de las complicaciones macro o microvasculares de la DM2 diagnosticada precozmente. En lo que respecta a las complicaciones cardiovasculares, se encontraron HR no significativas de 0,98 (IC 95%: 0,71-1,37) en los eventos cardiovasculares y HR de 0,83 (IC 95%: 0,48-1,40) en mortalidad cardiovascular.

El presente estudio, por su parte, evalúa los cambios en la intervención de los estilos de vida en general sobre la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía a los 20 años del inicio del estudio.

El CDQDPS se inició en 1986 con 577 personas de Da Qing (China) con ITG que fueron aleatorizadas en los tres grupos que ya hemos nombrado (dieta, ejercicio y dieta más ejercicio físico) y con una duración de seis años evaluó la incidencia de DM2; en 2006, a los 20 años, se evaluó la incidencia de complicaciones, incluidas las microvasculares. En 1986 se practicó a los participantes una oftalmoscopia directa con dilatación por dos oftalmólogos y fueron fotografiados los fondos de ojo; de los participantes con ITG, 14,7% ya tenían retinopatía no proliferativa.

En 2006 se recogieron datos sobre estilos de vida, peso, TA, índice tobillo-brazo, etc., aspectos oftalmológicos (ceguera, fotocoagulación, etc.), renales (diálisis), amputaciones, etc. Se practicó fotografía de retina mediante cámara no midriática, se determinó la neuropatía (monofilamento) y se practicó una analítica con determinación de la HbA1c, creatinina, ratio albúmina/creatinina, etc., entre otras pruebas.

La incidencia acumulada de retinopatía grave fue del 9,2% en el grupo de intervención (combinación de los tres grupos) y del 16,2% en el control ( $p = 0,03$ , *log-rank test*), lo que explican por el retraso en 3,6 años en el diagnóstico de la DM2 en el grupo control. O sea, la retinopatía fue un 47% más baja en el grupo de intervención que en el grupo control, HR de 0,53 (IC 95%: 0,29-0,99,  $p = 0,048$ ).

Las fotografías de retina nos mostraron una retinopatía proliferativa del 36,1% en el grupo de intervención, frente al 38,7% en el grupo control ( $p = 0,51$ ). La retinopatía proliferativa se presentó en el 41,6% de los diabéticos tipo 2 y en el 14,3% de los no diabéticos.

La incidencia acumulada de nefropatía grave fue del 2,1% en el grupo de intervención frente al 2,0% de los controles ( $p = 0,95$ ), con una HR del 1,05 (IC 95%: 0,16-7,05,  $p = 0,96$ ). En cuanto a la neuropatía, sólo cuatro de los 542 participantes sufrieron amputaciones o gangrena y sólo cuatro de 333 participantes explorados tuvieron úlceras por presión. Las alteraciones de la sensibilidad tuvieron parecidas prevalencias entre los grupos (8,6 y 9,1%, respectivamente).

Se concluye que la intervención sobre los estilos de vida durante seis años entre personas con ITG es capaz de reducir la incidencia de retinopatía proliferativa o ceguera en un 47% a los 20 años (NNT: 14 a los seis años) de la intervención, algo que se relaciona con la reducción del 43% en la incidencia de la DM2.

La importancia de este trabajo radica en que es la primera evidencia que demuestra que los

estilos de vida reducen la incidencia a la vez que las complicaciones a largo plazo en los pacientes con ITG. Por otro lado, que el 16,2% del grupo control a los 20 años presente retinopatía grave da cuenta del riesgo de esta complicación en individuos que aún no son considerados como diabéticos pero presentan ITG, lo que es un revés a los actuales umbrales diagnósticos. Con todo, según indican, como limitación a estas conclusiones hay que tener en cuenta

que la raza china es más prevalente en la retinopatía grave.

- Gong Q, Gregg EW, Wang J, An Y, Zhang P, Yang W, et al. Long-term effects of a randomised trial of a 6-year lifestyle intervention in impaired glucose tolerance on diabetes-related microvascular complications: the China Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Diabetologia* 2011;54:300-7.

### ¿Sirve para algo aplicar la United Kingdom Prospective Diabetes Study *risk engine* a nuestros diabéticos?

Es conocido que el RCV es de dos a cuatro veces mayor en el diabético tipo 2 que en el individuo normal, y que ésta es la principal causa de muerte en estas personas. También se sabe que por este motivo las guías de práctica clínica recomiendan calcular el RCV en todo diabético que no haya sufrido ningún evento cardiovascular.

Para ello existen distintas ecuaciones al respecto; tal es el caso del Systematic Coronary Risk Evaluation o del Framingham Risk Score. La capacidad de estas dos tablas de riesgo para discriminar el riesgo y calcular el riesgo absoluto es limitada en los diabéticos tipo 2.

En este aspecto pocas son las ecuaciones de predicción del riesgo específicamente de la DM2; dentro de ellas, la derivada del UKPDS es la más utilizada, al sustentarse en una población amplia y diabética y estimar el RCV absoluto mediante los factores de riesgo habituales (IMC, edad, sexo, hábito tabáquico, TAS, ratio colesterol total/colesterol HDL) y otros específicos de la DM2, tales como la duración de la DM2 y la HbA1c.

Varios estudios han validado esta ecuación de riesgo con resultados diversos e inconsistentes. Éstos se validaron con poblaciones diversas, con objetivos diferentes y períodos temporales distintos, lo que podría crear sesgos, de modo que el objetivo de este estudio fue cuantificar la discriminación y calibración de la UKPDS *risk engine* en una amplia cohorte de diabéticos tipo 2, determinando la predicción del RCV en intervalos de tiempo diversos (cuatro, cinco, seis y ocho años) y si la duración de la diabetes

tuvo algún impacto en los objetivos fijados (enfermedad cardiovascular).

Para ello se estudiaron cohortes de pacientes con DM2 de Holanda y Potsdam (Alemania) del European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. De ellas, se identificaron 1.861 con DM2, de los que 239 tenían historia de enfermedad cardiovascular o alguna variable que no era conocida, por lo que fueron descartados. Por tanto, al final se analizaron 1.622 con DM2, a los que se les pasó un cuestionario sobre aspectos demográficos, hábitos tóxicos, enfermedades crónicas y otros factores de riesgo. Se determinó el peso corporal y la altura, la TA (en dos ocasiones) y la analítica sanguínea (colesterol, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y HbA1c). A partir de aquí fueron monitorizados en dos resultados finales principales: eventos coronarios (CHD) (IAM, cardiopatía isquémica), por un lado, y eventos cardiovasculares en general (CVD) (IAM, accidente vascular cerebral), por otro. Se analizó mediante la UKPDS *risk engine* el riesgo de desarrollar dichos eventos entre la captación y su diagnóstico, o muerte en el seguimiento, a los cuatro, cinco, seis y ocho años. Para determinar si el análisis generado por la UKPDS *risk engine* se veía afectado por la duración de la DM2, se analizaron separadamente aquéllos con más o menos de 10 años de evolución.

Durante los ocho años se produjeron 146 eventos cardiovasculares, de los cuales 99 fueron coronarios. Usando la UKPDS *risk engine* la predicción media del riesgo a los ocho años fue del 15,9%, que en el caso de los CHD fue del 4,9% (*c-statistic* de 0,66 a los cinco años tanto para

el riesgo de CHD como para el de CVD), de modo que el análisis de los CVD sobrestimó el riesgo de CHD en un 224%, y el de CVD en un 112%. Con ello la UKPDS *risk engine* mostró una pobre discriminación del riesgo en ambos resultados finales. La calibración de la ecuación mejoró ligeramente en aquellos diabéticos tipo 2 de más de 10 años de evolución, en comparación con aquellas evoluciones de alrededor de 4-5 años; con todo, la discriminación fue moderada o pobre.

Concluyen que la capacidad discriminativa de la UKPDS *risk engine* en cuanto a CHD y CVD es moderada y la calibración de la ecuación pobre, sobrestimando con ello el riesgo CHD.

Concluyen que la importancia del estudio radica en que es un estudio con una muestra poblacional importante y diversa (alemana y holandesa), que permitiría generalizar los resultados. Como inconvenientes, se muestra que el

hecho de no llegar a los 10 años impidió validar ambos riesgos en ese intervalo de tiempo.

Las explicaciones sobre los pobres resultados predictivos y la tendencia a sobrestimar los CHD y la CVD se encontrarían en el hecho de que la ecuación no fue desarrollada para esta población, que la original de 1977 fue captada más tarde, tenía más hábitos tóxicos (tabaquismo) y estaba peor tratada que la actualmente analizada (1993).

Por ello, y desde nuestra perspectiva de una población mediterránea con mejor RCV, ¿sirve para algo aplicar la UKPDS *risk engine* a nuestros diabéticos?

- Van Dieren S, Peelen LM, Nöthlings U, van der Schouw YT, Rutten GE, Spijkerman AM, et al. External validation of the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk engine in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011;54:264-70.

### Datos españoles sobre el riesgo cardiovascular del diabético respecto al infartado

En 1998 Haffner publicó un controvertido estudio poblacional danés en el que las posibilidades de morir a los siete años no eran significativamente distintas entre una cohorte de diabéticos sin enfermedad cardiovascular (riesgo absoluto [RA]: 20,2%) y los sujetos no diabéticos que habían padecido un infarto (RA: 18,8%) (HR: 1,4; IC: 0,7-2,6). A pesar de errores metodológicos muy evidentes, este artículo fue enormemente publicitado, puesto que suponía «elevar» a todos los diabéticos al rango de prevención cardiovascular secundaria y, por tanto, convertirlos en candidatos a unos objetivos de control más estrictos... con mayor consumo de fármacos. Cuatro años después, Evans repite la filosofía del estudio, pero sin los errores metodológicos, en población escocesa, con unos tamaños de muestra mucho mayores y mayor seguimiento. Los resultados muestran significativamente que los diabéticos sin antecedentes coronarios tienen menos riesgo de morir que el infartado no diabético (HR: 0,44; IC: 0,4-0,6). Como era de suponer, este estudio tuvo una difusión mucho menor.

A partir de ese momento se suceden las críticas, las opiniones de los expertos apoyando una u otra posibilidad. Y empiezan a surgir estudios de ámbito local que con metodologías muy similares pretenden responder a la pregunta. En el año 2009 aparece un metaanálisis de estos estudios y se comprueba que el riesgo del diabético es menor que el del infartado (HR: 0,56; IC: 0,5-0,6).

Pero esta disparidad de datos entre los distintos estudios puede deberse en parte a diferencias locales. En España ningún estudio había analizado este problema hasta que recientemente ha aparecido en *Diabetes Care* un artículo que compara el seguimiento durante 10 años de dos cohortes: los diabéticos sin enfermedad cardiovascular del GEDAPS (n = 2.260) y los infartados no diabéticos del REGICOR (Registre Gironí del Cor) (n = 2.150). En todos los casos, el RCV de los diabéticos es significativamente menor que el de los que presentaban antecedentes coronarios. En los varones, las HR para enfermedad coronaria y mortalidad cardiovascular fueron 0,54 y 0,28, respectivamente. En las mujeres

aún fue más evidente, con HR de 0,26 y 0,16, respectivamente. Este estudio también observó que el RCV de los diabéticos se incrementaba significativamente a partir de los ocho años de evolución de la enfermedad, con los valores de la HbA1c  $\geq 7\%$  y con el uso de insulina.

Aunque en la práctica clínica siempre deberemos individualizar, este estudio nos sugiere que probablemente la mayoría de los diabéticos que atendemos en nuestras consultas tienen un riesgo cardiovascular inferior al de los pacientes no diabéticos que ya han tenido un

infarto... con todas las connotaciones y salvedades que eso pueda suponer.

Texto de Josep Franch Nadal, investigador del estudio.

- Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al.; on behalf of the REGICOR and GEDAPS Investigators. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetes compared to nondiabetic first acute myocardial infarction patients. A population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care* 2010;33:2004-9.

## Retorno al pasado. Visiones sobre una enfermedad del futuro (I)

Juan Carlos Álvarez Torices

*Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Eras de Renueva. León*

Si algo cambiaría yo de la enseñanza que en su día me dieron en la Facultad, sería retirar del saco de las «marías» dos asignaturas. La primera, la bioestadística, que aprobábamos con una chuleta tan vieja que, de manchas de café y bocadillos de mejillones, apenas se veía. Era toda una institución en el colegio mayor. Eso me obligó, con posterioridad, a realizar cursos a distancia y de presencia física para saber cómo aplicarla, pues si no resultaba imposible realizar el más simple trabajo de investigación. La segunda es la historia de la medicina. Es una verdad insoslayable el viejo aforismo que dice que el que no conoce su historia está condenado a repetirla. Probablemente, pocas cosas hagan que una mentalidad se vuelva más inquisitiva, más exquisita a la hora de dar por sentado como un principio inamovible de la ciencia el hallazgo de un trabajo científico, que saber los aciertos y los errores que, en situaciones parecidas, cometieron previamente las personas que nos han precedido.

La diabetes es una enfermedad que contiene, en sí misma, un pequeño resumen global de la historia de la medicina. Hay hallazgos que son fruto de la casualidad (por mucho que nos pese, es uno de los fundamentos que más ha hecho avanzar el arte médico). Así surgieron las sulfonilureas. Otros avances han sido fruto del tesón de sus investigadores, como la insulina. Otros provienen de retomar viejos conocimientos de druidas, brujos, griegos... La metformina se encuentra en este grupo. También incluye montañas de mentiras elaboradas para ganar dinero a espuestas y cómo personas muy normales han luchado, y ganado, para desmontar la trama, repitiendo el enfrentamiento de David frente a Goliath. Hay historias de espías, tratamientos que rayaban la tortura para sobrevivir unos meses más, etc.

Me he permitido novelar un poco la descripción de los hechos para que el texto tenga una lectura más lúdica. Además, si el lector prefiere una historia cronológica de esos hechos, las hay excelentes (y gratuitas) a su disposición en internet. Tan sólo he introducido algún personaje de ficción para poder completar la trama, cuyo nombre he transcrito

en cursiva. El resto, que incluye las fechas (hasta el día de hoy), los nombres, los remedios, los tratamientos y el arte médico, se corresponde fielmente con la realidad, con la única salvedad de que existieran errores en las fuentes consultadas, que he procurado que sean lo más fidedignas posible (universidades, centros de diabetes, etc.).

**Año 2112.** *Matthew* está un poco contrariado. Se ha tenido que poner un implante subcutáneo de insulina sólida que controle sus niveles de glucosa hasta que, una vez solucionado el catarro común que padece, pueda entrar en quirófano, para que le implanten los nuevos islotes a su páncreas. Parece mentira que, después de todos los avances que se produjeron a raíz de la Gran Guerra de hace 100 años, aún no se sepa acabar con un virus tan molesto. Ya había terminado el tratamiento con *Megatox*<sup>®</sup> y habían desaparecido de su organismo las células que producían los anticuerpos que atacaban a sus células beta. Bueno, esto sólo retrasará su curación unos días. Pero es un fastidio en la época en la que todo lo que dura más de un día resulta demasiado largo.

Como, por ello, tenía unos días libres, decidió investigar un poco más sobre su enfermedad. Él, un importante estudioso del pasado humano a sus 24 años, con su cátedra en la Uni-web de Quebec (por cierto, uno de los pocos sitios donde aún se puede disfrutar de temperaturas inferiores a los 25 grados), desconocía el pasado de este problemilla que le estaba causando un retraso de un par de semanas en sus planes. Se introdujo en la habitación donde tenía instalada su parafernalia informática y consultó a su buscador *Panzeer 9.0*. En un par de segundos tuvo a su alcance lo que quería, pues las búsquedas ya tenían en cuenta el perfil personal, tanto desde un punto de vista profesional como emocional. Y comenzó a leer los extractos seleccionados de diferentes novelas, libros profesionales y enciclopedias. Así llenaría su tiempo estas semanas.

*Continuará en el próximo número.*