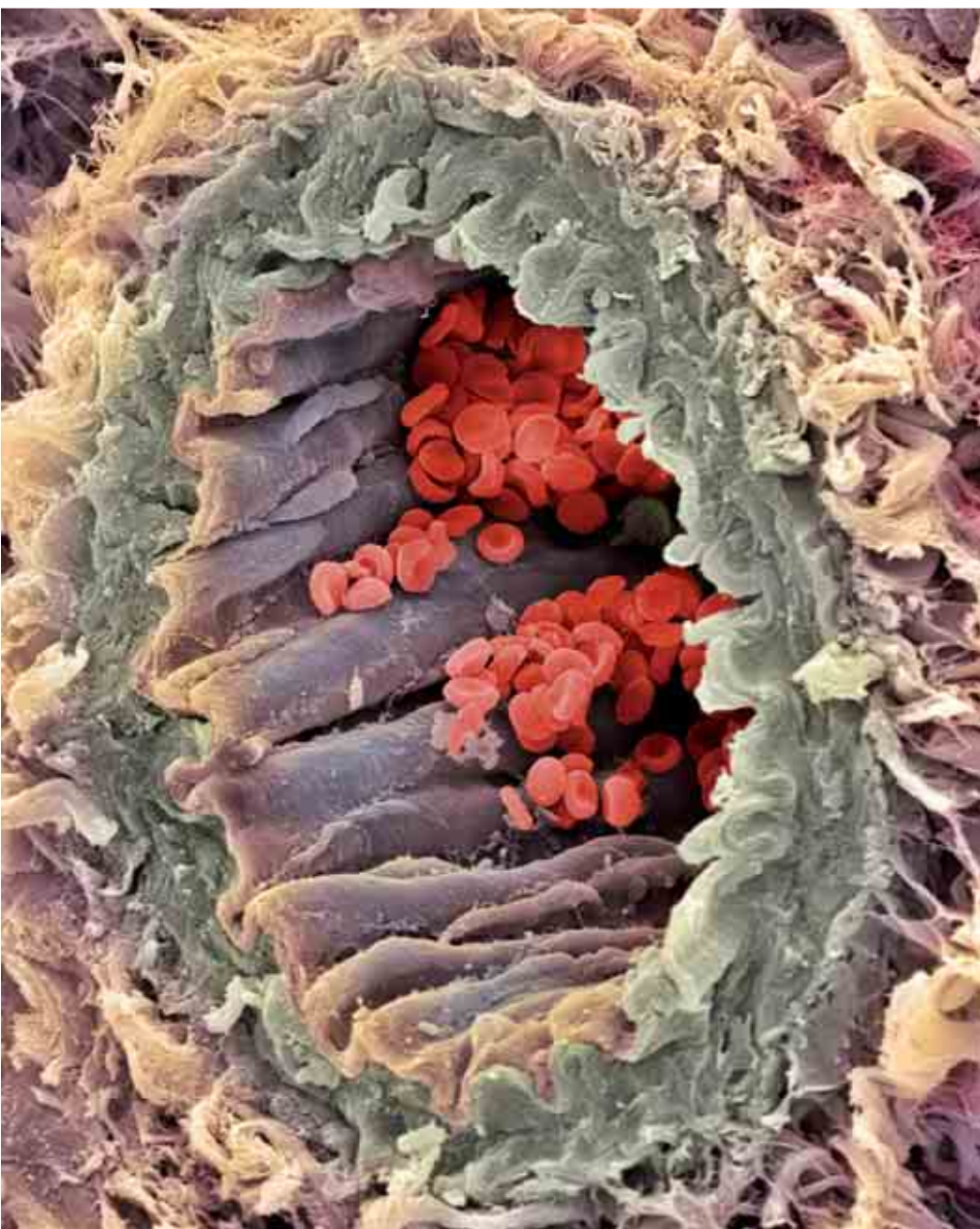


# Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Volumen 02 - Número 02 - 2011  
Periodicidad trimestral



**01** Editorial  
Diabetes basada en la evidencia

**Patxi Ezkurra Loiola**

Página 54

**02** Revisión del diagnóstico  
de la diabetes. ¿Qué aporta la  
hemoglobina glucosilada?

**Martí Birulés Pons**

Página 66

**03** Motivación de la persona  
con diabetes

**Gemma Peralta Pérez**

Página 73

**04** Paciente en que la combinación  
de dos fármacos orales fracasa:  
¿tercer fármaco oral o insulina?

**Carlos Ortega Millán**

Página 79

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

**Mateu Seguí Díaz**

Página 87

**06** La diabetes en el antiguo  
Egipto

**Juan Carlos Álvarez Torices**

Página 102

# 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 Ezkurra 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. EUROMEDICE, 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 imagen de portada muestra un corte transversal de las capas de una arteria con hematíes en la luz vascular.

## SUMARIO:

### EDITORIAL

**Diabetes basada en la evidencia** 54  
Patxi Ezkurra Loiola

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Revisión del diagnóstico de la diabetes.  
¿Qué aporta la hemoglobina glucosilada?** 66  
Martí Birulés Pons

### HABILIDADES PRÁCTICAS

**Motivación de la persona con diabetes** 73  
Gemma Peralta Pérez

### CASO CLÍNICO

**Paciente en que la combinación de dos fármacos  
orales fracasa: ¿tercer fármaco oral o insulina?** 79  
Carlos Ortega Millán

### BIBLIOGRAFÍA

**Recopilación de comentarios de artículos  
del blog de la redGDPS:  
<http://redgedaps.blogspot.com>** 87  
Mateu Seguí Díaz

### HISTORIA DE LA DIABETES

**La diabetes en el antiguo Egipto** 102  
Juan Carlos Álvarez Torices

# Diabetes basada en la evidencia

Patxi Ezkurra Loiola

*Médico de familia. Centro de Salud de Zumaia, Guipúzcoa*

## NECESIDADES DE INFORMACIÓN DEL MÉDICO PARA LA ATENCIÓN AL PACIENTE CON DIABETES

Sackett<sup>1</sup> define la medicina basada en la evidencia (MBE) como el uso explícito, juicioso y concienzudo de las investigaciones clínicas relevantes, en la toma de decisiones sobre los cuidados individuales de los pacientes. La fuerza de la MBE es que traslada la práctica clínica desde la experiencia anecdótica y la opinión de expertos a una sólida base científica fundamentada. Se integra la medicina clínica con la investigación básica y clínica mejorando, por tanto, la eficacia y seguridad del diagnóstico, prevención y distintos tratamientos terapéuticos.

La MBE reconoce dos principios<sup>2</sup>. El primero, que existe una jerarquía de las evidencias que nos confiere una confianza para hacer mejores decisiones clínicas y nos previene de los sesgos y errores arbitrarios. El segundo, que el conocimiento científico solo no es suficiente para tomar decisiones clínicas. De hecho, la MBE estipula que cualquier intervención clínica requiere de la integración del conocimiento clínico y de los resultados de la investigación, teniendo en cuenta las circunstancias de los pacientes, sus valores y preferencias.

Decidir si una determinada intervención clínica resulta adecuada para un paciente concreto equivale a determinar si existe un grado razonable de certeza de que el balance entre los beneficios, por un lado, y los riesgos, los inconvenientes y los costes, por el otro, de dicha intervención son lo suficientemente favorables para que merezca la pena aplicarla. Dicha decisión es, o al menos debería ser, el resultado final de una serie de juicios secuenciales que, por su complejidad, requiere que los médicos (y los pacientes) la realicen con ayuda<sup>3</sup>.

Esto requiere mucho esfuerzo y no todos los profesionales están preparados. Requiere la adquisición de nuevas habilidades: la búsqueda eficiente y la lectura crítica de literatura científica. Por otro lado, las necesidades de conocimiento que se generan en la práctica clínica en Atención Primaria (AP)

son muy frecuentes. En nuestro medio, por cada diez pacientes se generan dos preguntas que precisan ser respondidas<sup>4</sup>.

A pesar de la amplia difusión de la MBE en los últimos años, el debate sobre su utilidad genera reacciones controvertidas entre los clínicos. Según un estudio en AP<sup>5</sup>, los profesionales creen que la MBE es útil para reducir la variabilidad de la práctica clínica y que disminuye la incertidumbre. Conceden una gran importancia a la experiencia clínica y se muestran recelosos ante el papel que la industria farmacéutica y la Administración pueden tener en su difusión. La utilización en consulta es muy escasa y las consultas a sus compañeros siguen siendo la principal fuente de información. En cuanto a las barreras identificadas, éstas son el escaso tiempo, la falta de conocimiento y el idioma.

En otros estudios sobre las barreras a la implementación de la MBE en el área de la diabetes mellitus (DM), éstas varían según las áreas investigadas. En el estudio holandés<sup>6</sup> los factores que impiden la implementación son la fuerte carga de trabajo de los médicos, la rigidez de las guías de práctica clínica (GPC), la sensación de imposición y que les lleva mucho tiempo. En el estudio belga<sup>7</sup> los problemas tienen que ver con la relación entre los distintos profesionales en el manejo de las personas con DM tipo 2, además de la falta de tiempo. Una revisión sistemática<sup>8</sup> sobre si la adherencia a las distintas intervenciones de MBE mejora los resultados en pacientes con DM no muestra resultados positivos y refiere la necesidad de nuevos estudios para ver qué determinantes y barreras desempeñan un papel importante en la adherencia y su implementación.

El número de publicaciones es creciente; en la actualidad el número de artículos originales relacionados con la DM en Ovid Medline es de 15.000 artículos, de los cuales 7.479 se han publicado desde el año 2005, lo cual imposibilita la factibilidad de leer todo. Esta necesidad de información de los profesionales de la salud para atender a la persona con DM tiene la dificultad añadida a la magnitud de artículos publicados, su calidad y los intereses que motivan su publicación. En el estu-

dio de Montori et al.<sup>9</sup>, el 53% de una muestra de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) relacionados con la diabetes era de baja calidad en su diseño. Un estudio sobre la influencia de la industria farmacéutica en la seguridad de los pacientes y la salud pública<sup>10</sup> muestra que en muchos casos el *marketing* va dirigido a estudios basados en variables de resultado no relevantes, disminución de umbrales para diagnósticos y exageraciones sobre aspectos de seguridad y eficacia de los medicamentos.

## VARIABILIDAD CLÍNICA EN LA ATENCIÓN A LAS PERSONAS CON DIABETES MELLITUS

La variabilidad en la práctica clínica es una realidad a la que no escapa la atención de la DM tipo 2. En un estudio realizado en AP de cinco países europeos<sup>11</sup> (España, Holanda, Croacia, Bélgica e Inglaterra), se observaron grandes diferencias tanto en el tipo de tratamiento utilizado como en las derivaciones a diferentes especialidades (endocrinología, oftalmología, etc.) o en la periodicidad de las consultas. Por ejemplo, en la muestra de diabéticos españoles había un 25% de pacientes tratados sólo con dieta frente al 14% de los holandeses.

El número de visitas fue muy superior en España y Croacia y las tasas de derivación a atención especializada también fueron variables; así, eran muy superiores en Croacia.

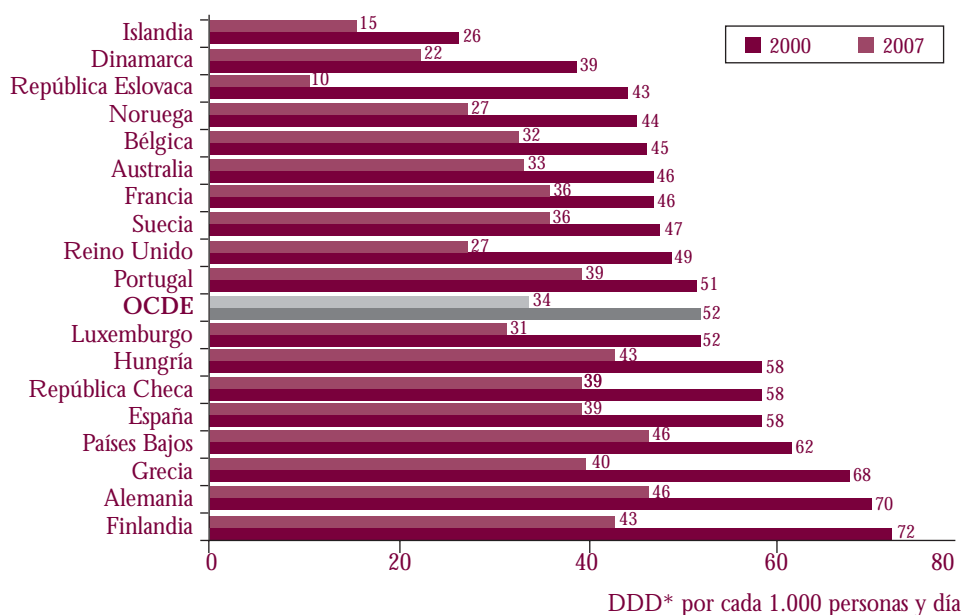
Esta variabilidad también se manifiesta en la utilización de antidiabéticos. En una evaluación sobre consumo de antidiabéticos en países de la Unión Europea (fuente de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos [OCDE] 2009)<sup>12</sup> en DDD (dosis diaria definida por 1.000 habitantes), se ven las diferencias entre países como Islandia y Dinamarca, con consumos de 26 y 39, frente a Alemania y Finlandia, que consumen 70 y 72 DDD por 1.000 habitantes y día (figura 1). La utilización de insulina en Inglaterra doblaba a la del resto de países, mientras que el uso de sulfonilureas era el doble en España. En cambio, la utilización de metformina era mucho más uniforme<sup>13</sup>.

Existente una variabilidad en la práctica clínica explicable por las características de los pacientes o por la organización del sistema sanitario. Sin embargo, existe otra variabilidad «inexplicable» debida a las diferentes decisiones adoptadas por los profesionales en las mismas circunstancias ante los mismos pacientes. Esto podría explicar el perfil de utilización de los antidiabéticos en el estudio anterior<sup>13</sup>.

Las razones por las que existe esta variabilidad en la atención de la DM tipo 2 es una cuestión sobre la que influyen múltiples factores. Uno de ellos puede ser la utilización de diferentes pautas de actuación clínica. Por ejemplo, en el estudio europeo señalado anteriormente<sup>11</sup> se observó que las GPC utilizadas en España recomendaban el examen anual de fondo de ojo, mientras que en otros documentos utilizados en otros países europeos la recomendación era cada dos años.

En un estudio realizado sobre nueve GPC más relevantes en el área de la DM, la hipertensión y el manejo de lípidos en

**Figura 1:** Consumo de fármacos antidiabéticos (DDD/1.000/día), países de la OCDE, 2000-2007



Fuente: OECD Health Data 2009, OECD.

OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos; DDD: dosis diaria definida.



Estados Unidos, Canadá y Europa<sup>14</sup>, en las que se evaluó la calidad de la evidencia de sus recomendaciones en el área terapéutica, de las 338 recomendaciones sólo el 68% cita un ECA y entre ellas sólo un 45% de estas recomendaciones basadas en ECA tiene una calidad alta. Las puntuaciones obtenidas por las tres guías relativas a la DM, la International Diabetes Federation, la American Diabetes Association y la Canadian Diabetes Association según el sistema Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE) de valoración de GPC, en este estudio fueron del 19%, el 43% y el 52%, respectivamente, cuando son aceptables las que tienen puntuaciones en todos sus apartados superiores al 60%.

### LA PROPUESTA DE LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

Cuando surgió la MBE, proponía que los profesionales deberían ser capaces de buscar y evaluar los resultados de la investigación de mayor calidad y más adecuados para cada pregunta clínica.

Actualmente se ha producido un cambio y se ha pasado de un profesional que debía ser experto en habilidades de búsqueda y evaluación de la evidencia (*evidence based practitioners*) hacia la propuesta más práctica de un usuario capaz de buscar y utilizar las fuentes de información «secundarias» que ya han sintetizado la información disponible<sup>15</sup>.

El inicio supone identificar una necesidad de conocimiento, de «pregunta clínica», que surge de una situación concreta, para luego continuar con la búsqueda en fuentes de información precriticadas y terminar con una lectura crítica fundamentada en las variables de resultado.

### Formulación de las preguntas clínicas

La formulación de las preguntas clínicas constituye la base de la MBE. Las preguntas clínicas pueden clasificarse, según su carácter, en generales o específicas. En el capítulo de generales podríamos incluir las del tipo: ¿hay que realizar un electrocardiograma a las personas sanas con DM tipo 2? ¿El tratamiento con estatinas es beneficioso para las personas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular en la DM tipo 2? Muchas veces podremos responder este tipo de preguntas con fuentes de información precriticada o secundarias, como son las GPC, o con servicios de respuesta a preguntas clínicas.

Las preguntas específicas se dan cuando delimitamos mucho la situación o variables del paciente o la intervención: ¿en un paciente encamado de 84 años, con fiebre y filtrado glomerular de

45 ml/min, con hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) del 8%, debemos suspender el tratamiento con metformina? ¿Debemos realizar la determinación de la HbA<sub>1c</sub> a todos los pacientes con glucemias entre 110 y 126 mg/dl para el diagnóstico de diabetes?

Las preguntas pueden clasificarse según su naturaleza en tratamiento, etiología, diagnóstico, pronóstico, etc. Las preguntas específicas debemos pasarlas a una estructura llamada PICO (tabla 1), que cuenta con los componentes de:

- **Pacientes:** grupo de edad y sexo, estadio de la enfermedad, comorbilidad, ámbito de atención, etc.
- **Intervención:** tratamiento farmacológico, factor pronóstico, agente etiológico, prueba diagnóstica, etc.
- **Comparación:** se refiere a la alternativa a la intervención de estudio, como tratamiento habitual o placebo, ausencia de un factor de riesgo, ausencia de agente etiológico, patrón de oro o de referencia de una prueba diagnóstica.
- **Resultados (*Outcomes*):** variables de resultado clínicamente importantes en el caso de estudios sobre eficacia, pronóstico o etiología y estimadores de rendimiento o validez diagnóstica (sensibilidad y especificidad y valores predictivos) en el caso de pruebas diagnósticas.

Los componentes de la pregunta, sobre todo la descripción del paciente y la elección de las variables de resultado (favorables y desfavorables), y la naturaleza de la pregunta determinan los criterios de inclusión y el tipo de estudio que es necesario buscar en la siguiente etapa de búsqueda de la evidencia (tabla 2).

En el estudio de Montori et al.<sup>9</sup> sobre la calidad de los ECA mayormente publicados en las revistas de mayor impacto se constató un bajo porcentaje (18%) de estudios realizados sobre las variables importantes en los estudios sobre DM.

**Tabla 1:** Modelo de pregunta PICO

20	<b>Pregunta general:</b> ¿El tratamiento con estatinas disminuye las complicaciones CV en la diabetes?		
20	<b>Paciente</b> Paciente con diabetes tipo 2, con o sin dislipemia sin antecedentes de enfermedades CV	<b>Intervención</b> Hipolipemiantes frente a placebo	<b>Resultado</b> Morbimortalidad CV Efectos adversos
	<b>Tipo de estudio</b> Notas sobre criterios de inclusión y exclusión	Previsto análisis de subgrupos en función del riesgo CV basal	

CV: cardiovascular.

**Tabla 2:** Tipos de estudio

Tratamiento	Ensayo clínico
Diagnóstico	Pruebas diagnósticas
Pronóstico	Cohortes
Etiología	Casos y controles Cohortes
Puesta al día Revisión general	Guías de práctica clínica
Creencias/expectativas	Investigación cualitativa
Revisión terapia	Revisión sistemática Metaanálisis

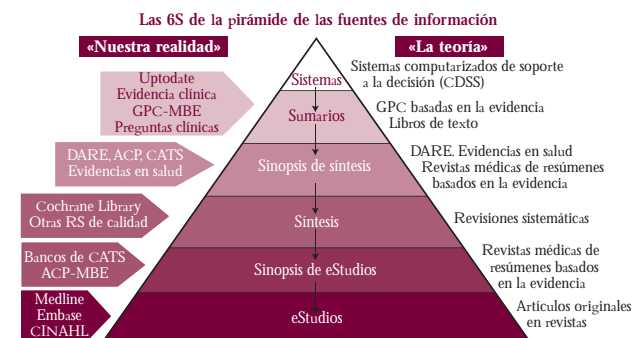
## Fuentes de información en internet

Son decenas de miles las referencias que se indexan cada año en bases de datos como Medline y Embase. Todo esto influye en que tengamos dificultades en encontrar información válida y relevante para la toma de decisiones con nuestros pacientes.

El desarrollo de la MBE ha propiciado la aparición de bases de datos con información elaborada: «fuentes secundarias». Éstas contienen más información que una simple ficha resumen, ya que filtran las publicaciones originales, seleccionan artículos por su relevancia y calidad, y añaden comentarios adicionales. Nos resultan de especial utilidad, ya que simplifican la evaluación de las referencias que encontramos.

B. Haynes propone un esquema para clasificar la utilidad de las diferentes fuentes que debemos usar para encontrar las mejores evidencias a la hora de tomar decisiones en la práctica clínica.

**Figura 2:** La pirámide de las fuentes de información



Modificado de: Evid Based Nurs 2009;12:99-101.

GPC: guía de práctica clínica; MBE: medicina basada en la evidencia; DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effects; ACP: American College of Physicians; CATS: Critically Appraised Topics; RS: revisión sistemática; CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature.

Ilustra su artículo con una figura en forma de pirámide (las cinco «S»), donde se colocan por orden de jerarquía las diferentes formas de presentar la información biomédica. Una modificación de esta figura adaptada a nuestro contexto se presenta en la figura 2.

De cara a hacer una búsqueda más eficiente en tiempo y recursos, siempre debemos empezar por las fuentes de información precriticada, pues muchas veces resolvemos la pregunta con una consulta a Up to Date, Trip Database y Preguntas Clínicas. Si son de carácter general, en bastantes ocasiones pueden responderse con GPC basadas en la MBE.

Según el tipo de estudio que responde más adecuadamente a la pregunta, se expone el dominio en el que son más adecuadas las siguientes fuentes de información (tabla 3).

## Up to Date

Disponible en: <http://www.uptodate.com/index>.

Inglés. No libre acceso, aunque lo tienen numerosas corporaciones asistenciales o comunidades autónomas.

Es un recurso electrónico (internet, CD o PDA) sobre medicina clínica. Está orientado a la respuesta y puesta al día sobre temas clínicos, basado en el mejor conocimiento científico.

Se actualiza cuatrimestralmente y utiliza un sistema explícito para graduar sus recomendaciones.

Permite la búsqueda mediante palabras en texto libre y también mediante un índice de materias.

Es muy sencillo de usar y proporciona respuestas de forma rápida.

## Trip Database/Excelencia Clínica

Inglés/español. Libre acceso.

**Tabla 3:** Tipos de estudio y fuentes de información

	Trip Database	Cochrane	Clinical Evidence	Up To Date	Preguntas Clínicas
Tratamiento	++	++++	+++	+++	++
Etiología	++	+	-	+++	+++
Pronóstico	++	+	+/-	+++	++
Diagnóstico	++	+	+/-	++	+++
Guías	+++	+/-	-	-	++

Disponibles en: <http://www.tripdatabase.com/index.html> y <http://www.excelenciaclinica.net/>.

La base de datos Trip es un metabuscador sobre recursos basados en la evidencia. Permite una búsqueda combinada de términos. Devuelve los resultados de las búsquedas clasificados en las siguientes categorías de la pirámide Haynes (figura 1): resúmenes basados en la evidencia (*synopsis*), revisiones sistemáticas, GPC, respuestas a preguntas clínicas, *core primary research* (búsqueda limitada a *Lancet*, *British Medical Journal*, *New England Journal of Medicine*, *Journal of American Medical Association*, *Annals Internal Medicine* y *BMJ Updates* desde el año 2006) y búsquedas generales sobre bases primarias.

Es la base de datos de elección para localizar revisiones sistemáticas y GPC anglosajonas.

Desde el año 2008 existe una versión en castellano de la Trip Database denominada Excelencia Clínica. Se trata de una iniciativa institucional del Ministerio de Sanidad que busca recursos en castellano como Guía Salud, Guías de Fisterra, Cochrane Library Plus y otros recursos basados en la evidencia. Este metabuscador está ampliando los recursos en los que realiza sus búsquedas.

Este recurso nos permite en poco tiempo hacernos una idea de las preguntas generales y resulta siempre de apoyo para numerosos temas que se plantean en la consulta.

### Clinical Evidence

Inglés. No acceso libre.

Disponible en: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp>.

Filtra y resume la evidencia sobre efectividad en intervenciones clínicas comunes. Se presenta agrupada por temas. Se centra en las intervenciones demostradas mediante ECA y las revisiones sistemáticas. Aporta sus recomendaciones en el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

### Cochrane Library

Tiene versión en castellano (Cochrane Library Plus). Sólo está disponible en internet: <http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp>.

La revisión sistemática es un nuevo tipo de publicación secundaria que nos ayuda a tomar decisiones en nuestra prác-

tica. La Biblioteca Cochrane reúne una base de datos exclusiva de revisiones sistemáticas sobre la eficacia de las intervenciones sanitarias.

La Cochrane Library consta de las siguientes bases de datos:

- Base de datos sobre revisiones sistemáticas (CDSR): revisiones sistemáticas elaboradas por la propia colaboración.
- Base de datos de resúmenes de revisiones de efectividad (DARE): resúmenes ya elaborados de diversas publicaciones y organismos. <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>.
- Registro de ensayos clínicos controlados (CCTR): base de datos de ensayos clínicos resultado de búsqueda «manual» y electrónica de la propia colaboración. Algunos de ellos no se encuentran en Medline.
- The Health Technology Assessment Database (HTA database) cuenta con acceso a más de 7.500 referencias de informes de evaluación y proyectos en curso de las agencias de evaluación de tecnologías médicas. Como valor añadido, se incluye un enlace al sitio web de las agencias productoras de los informes, con la posibilidad de descargar dichos documentos de manera gratuita en la mayor parte de los casos. Es accesible también a través de: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>.

### Preguntas Clínicas

Son grupos que se dedican a través de páginas web a resolver preguntas planteadas por distintos profesionales siguiendo una metodología sistemática y rigurosa de búsqueda de evidencias; están indexadas por patologías. Las más importantes en España son las siguientes:

- Fisterra: <http://www.fisterra.com/cursos/listaArticulos.asp>.
- Guía Salud: [http://www.guiasalud.es/opbe/busqueda/preguntas\\_clinicas/index.html](http://www.guiasalud.es/opbe/busqueda/preguntas_clinicas/index.html).
- C@P semFYC: <http://www.cap-semfyc.com/>. Necesita suscripción previa en la web.
- Preevid: <http://www.murciasalud.es/preevid.php?opc=banco&idsec=907>.

### Guías de práctica clínica

Entendemos por GPC el conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a los profesionales y pacientes en la toma de decisiones para una atención sanitaria apropiada en unas circunstancias clínicas concretas.

Sintetizan y combinan las evidencias tratando todos los aspectos que podrían influir en una recomendación, haciendo un balance entre beneficios y riesgos.

El portal institucional de Guía Salud (<http://www.guiasalud.es/web/guest/catalogo>) contiene las GPC producidas en España que cumplen unos mínimos requisitos de calidad en su elaboración. Existen otros organismos recopiladores internacionales, entre ellos, la Guidelines Internacional Network (GIN): <http://www.g-i-n.net/>; y la NGC (National Guideline Clearinghouse, Centro Nacional de Guías de Estados Unidos), aunque con cobertura internacional: <http://www.guideline.gov/>.

La única GPC de diabetes nacional que cumple criterios AGREE de validación de GPC y está incluida en la GIN y en Guía Salud es la GPC de Diabetes Mellitus tipo 2 del Ministerio<sup>16</sup>.

Otras entidades que realizan GPC y portales que dan acceso a ellas en el área de la DM se exponen en la tabla 4.

## Evaluación de la evidencia. Variables de resultado

Antes de leer un artículo con detenimiento, nos tendremos que preguntar si el tiempo que vamos a dedicarle va a merecer la pena y si podremos aplicarlo a nuestros pacientes.

Este ejercicio implica plantearse hasta qué punto los Pacientes que se van a estudiar y las Intervenciones que se van a Comparar se parecen a nuestros pacientes y a las terapias de que disponemos, y si el *Outcome* o resultado que mide el estudio es importante para nuestros pacientes (acrónimo: PICO).

¿Son los pacientes del estudio similares a los de mi práctica clínica? Se constata en revisiones de ECA en personas con DM tipo 2 sobre efectividad de tratamiento farmacológico que no se incluyen pacientes mayores de 75 años<sup>17</sup>, y muchos no se realizan en las condiciones de comorbilidad y aplicabilidad de la AP (pacientes con riesgo de padecer eventos cardiovasculares y con grados de insuficiencia renal variables)<sup>18</sup>.

¿Cuáles son las intervenciones estudiadas o el comparador? ¿Se comparó la intervención experimental con la mejor alternativa posible? En los ECA sobre olmesartán frente a placebo para eficacia en la prevención del comienzo de la microalbuminuria (MA) en DM tipo 2<sup>19</sup> o metformina más dipsaglutide frente a metformina más placebo<sup>20</sup>, ¿no sería mejor compararlos con otros medicamentos de eficacia demostrada, en el primer caso un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril) y en el segundo una sulfonilurea (gliclazida, glimepirida)?

¿Qué variables de resultado utiliza? ¿Intermedias o finales? ¿Variable principal o secundarias? ¿Variable agregada? ¿Durante cuánto tiempo se miden?

En el estudio Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention, olmesartán en tratamiento para la prevención de MA en DM tipo 2, se utilizó el tiempo de aparición de MA (variable subrogada) y la disminución de la tensión arterial (TA) como variables para los resultados del estudio, las cuales fueron estadísticamente significativas para el grupo de intervención (olmesartán), mientras que la variable mortalidad por eventos cardiovasculares (variable importante) fue mayor en el grupo de olmesartán (0,7%) frente al grupo control (placebo) (0,1%,  $p = 0,01$ ), lo que fue mencionado como un resultado no crucial del estudio<sup>19</sup>.

En el estudio Periscope<sup>21</sup> en pacientes con DM tipo 2 con enfermedad coronaria cuya intervención/comparación es pioglitazona frente a glimepirida, el resultado principal o variable para la progresión de la aterosclerosis coronaria es el volumen de la placa de ateroma medido por ultrasonografía (variable subrogada). El estudio es favorable a la pioglitazona en cuanto a esta variable; sin embargo, no existen diferencias en ningún evento cardiovascular, ni en la mortalidad cardiovascular ni en ingresos por dichas causas en los pacientes (variable principal).

**Tabla 4:** Relación de entidades que realizan o dan acceso a guías de práctica clínica

Guía Salud (España)	<a href="http://www.guiasalud.es/web/guest/gpc-sns">http://www.guiasalud.es/web/guest/gpc-sns</a>
NICE (National Institute for Clinical Excellence)	<a href="http://www.nice.org.uk/">http://www.nice.org.uk/</a>
SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	<a href="http://www.sign.ac.uk/">www.sign.ac.uk/</a>
CMA (Canadian Medical Association)	<a href="http://www.cma.ca/index.php/ci_id/54316/la_id/1.htm">http://www.cma.ca/index.php/ci_id/54316/la_id/1.htm</a>
NZGG (New Zealand Guidelines Group)	<a href="http://www.nzgg.org.nz/index.cfm?">http://www.nzgg.org.nz/index.cfm?</a>
NHMRC (National Health and Medical Research Council, Australia)	<a href="http://www.nhmrc.gov.au/">http://www.nhmrc.gov.au/</a>
NGC (National Guideline Clearinghouse, Estados Unidos)	<a href="http://www.nhmrc.gov.au/">http://www.nhmrc.gov.au/</a>
Trip Database	<a href="http://www.tripdatabase.com/index.html">http://www.tripdatabase.com/index.html</a>
Red GDPS* (Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud)	<a href="http://www.redgdps.org/">http://www.redgdps.org/</a>

\*Necesario registrarse.



El estudio Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE)<sup>22</sup> es un ECA factorial, en el que había un brazo de control intensivo de la TA con perindopril/indapamida comparado con placebo y otro brazo de tratamiento para control intensivo de la glucemia ( $HbA_{1c} < 6,5\%$ ) que siempre tenía tratamiento con gliclazida frente a tratamiento de hiperglucemia para  $HbA_{1c}$  entre 7-8% en personas con DM tipo 2. Se realizó un resultado de variable principal agregada del combinado de eventos macrovasculares y microvasculares que fue estadísticamente significativa para la reducción de cualquier evento e incluso de muerte por cualquier causa y de mortalidad cardiovascular cuando se sumaban ambas ramas de los estudios. Sin embargo, al verlas separadamente en el brazo de control estricto de la TA tras separar los eventos microvasculares y macrovasculares, ninguno de los dos es estadísticamente significativo. En la rama de control estricto de la glucemia sólo lo es el microvascular, y dentro de éste la mejoría sólo se debe a la disminución de la incidencia de MA, sin que exista mejoría en retinopatía ni en variables terminales de nefropatía diabética.

En estos estudios con variables compuestas o agregadas *composite endpoint* debiéramos ponderar si los distintos componentes tienen la misma importancia clínica, si ocurren con la misma frecuencia y si el efecto sobre los distintos componentes es similar<sup>22</sup>.

¿Se valora la seguridad de las intervenciones de forma adecuada y durante un tiempo suficiente? Las variables de seguridad raramente constituyen el objetivo principal de los ECA en fase III. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir efectos adversos tienden a excluirse de los ensayos. Los efectos adversos poco frecuentes o que ocurren a largo plazo generalmente no se detectan en los ECA previos a la comercialización (eventos cardiovasculares, tumores, fracturas, pancreatitis, etc.). A raíz de esto y del caso de la rosiglitazona, han surgido unas mínimas normas para la seguridad frente a los riesgos cardiovasculares en los ECA con antidiabéticos orales y que entre otros aspectos contemplan un mínimo de duración de dos años, la inclusión de personas mayores de 75 años, gente con comorbilidad importante y, entre ellos, con estadios avanzados de insuficiencia renal<sup>18</sup>.

### Calidad del estudio

¿El estudio es metodológicamente correcto? ¿Merece la pena leerlo?

#### Aleatorización

La fortaleza principal de un ECA para demostrar la relación causa-efecto es la adecuada aleatorización, ya que garantiza que los grupos sean comparables. Es muy importante que

haya ocultación de la secuencia de aleatorización, es decir, que no se conozca el grupo asignado al sujeto antes de ser incluido en el ensayo, para evitar el sesgo de selección.

#### Enmascaramiento

No se conoce el grupo después de que el sujeto ha sido incluido en el ensayo y se le ha asignado el tratamiento. Idealmente, en un ECA ni el investigador ni el sujeto deben saber qué tratamiento está recibiendo; es lo que se conoce como «doble ciego». Su finalidad es prevenir los sesgos de realización y detección.

#### Seguimiento

Siempre se deben cuantificar y describir las causas de la pérdida de los pacientes. Es importante que los motivos de las pérdidas afecten de la misma forma al grupo experimental y al control. Si en una de las ramas hay más abandonos debido a efectos adversos o a falta de eficacia, los resultados estarán sesgados. El análisis por intención de tratar mantiene el equilibrio en las características basales, disminuye la influencia de los abandonos del tratamiento y de los pacientes no cumplidores, ofrece unos resultados más parecidos a la realidad y es un tratamiento más conservador.

#### Potencia estadística. Análisis de subgrupos

La potencia estadística es la probabilidad de detectar una diferencia significativa real, no debida al azar. Arbitrariamente se considera adecuado un poder estadístico del 80%. Antes de realizar un ensayo, se debe realizar el cálculo del tamaño de la muestra, y tener en cuenta la magnitud del efecto que se pretende observar y las pérdidas de seguimiento que se esperan.

El análisis de subgrupos se realiza cuando interesa evaluar los resultados de algún grupo especial en el cual la eficacia de la terapia experimental es mayor o menor que el promedio de los pacientes del ensayo. Los subgrupos pueden definirse por edad, sexo, gravedad. En los análisis de subgrupos la probabilidad de encontrar un resultado significativo aumenta, debido al azar. Para una  $p = 0,05$ , una de cada 20 comparaciones probablemente saldrá estadísticamente significativa. Obviamente, los subgrupos que se van a valorar estadísticamente deben estar reseñados al principio del estudio, y se han de evitar los análisis a posteriori o ad hoc o las comparaciones múltiples.

#### Métodos más frecuentes de mostrar los resultados. Medidas de efecto

#### Riesgo absoluto y riesgo relativo

El riesgo absoluto (RA) se refiere a la frecuencia de eventos en un determinado grupo, mientras que el riesgo relativo (RR) estima el efecto de una intervención dividido por el efecto de su comparador.

En el estudio de prevención de DM tipo 2 con pioglitazona comparado con placebo<sup>23</sup> en pacientes con intolerancia a la glucosa (ITG), el RA de tener DM tipo 2 en el grupo tratado con pioglitazona es del 2,1% anual y del 7,6% en el grupo con placebo. El RR es  $2,1/7,6 = 0,28^*$ .

### Reducción absoluta del riesgo y reducción relativa del riesgo

La reducción absoluta del riesgo (RAR) es la diferencia de la frecuencia de eventos entre los dos grupos.

La reducción relativa del riesgo (RRR) es la reducción de riesgo en relación con el comparador; se calcula con la siguiente fórmula:  $1 - RR$ .

La industria tiende a dar los resultados en términos de RR, más que de RA. En nuestro ejemplo, la RAR sería  $7,6\% - 2,1\% = 5,5\%$  y la RRR sería  $1 - 0,28^* = 72\%$ , es decir, una reducción del 72%. Este 72% es mucho más impactante que la RAR, que es del 5,5%.

### Número necesario de pacientes a tratar y número necesario de pacientes para perjudicar

El número necesario de pacientes a tratar (NNT) es el número de pacientes que necesitaría tratar con una intervención específica para producir o evitar un evento adicional. Se calcula como  $1/RAR$  (la RAR la expresaremos entre 0 y 1, no en porcentaje). Cuanto menor sea el NNT, mayor será el efecto de la intervención. Hay que referirlo a un tiempo determinado y a una población determinada. En nuestro ejemplo, el NNT sería  $1/5,5 = 18$ . Por cada 18 pacientes con ITG tratados durante un año con pioglitazona evitamos una DM tipo 2.

El número necesario de pacientes para perjudicar (NNH) se mide de la misma manera que el NNT para medir efectos indeseables. En este estudio, para el efecto indeseable de edema, el NNH es de  $1/6,5 = 15$  y el de ganancia de peso (aproximadamente 3 kg) es de  $1/15 = 7$ . O sea que por cada 15 pacientes con ITG tratados con pioglitazona durante un año provocaremos edema en un paciente y por cada seis pacientes uno habrá ganado más de 3 kg de peso durante un año de tratamiento con pioglitazona.

Es decir, las medidas de RA y las cifras en NNT y NNH dan una idea mucho más intuitiva para el clínico a la hora de tomar decisiones. Así, en este estudio podemos concluir que, al tratar a 100 pacientes con ITG con pioglitazona durante un año, conseguimos prevenir cinco diabetes y al cambio provocamos edema a seis personas y un aumento de peso de 3 kg a 15 personas; quizás así no tenemos una visión tan rotunda como al decir que el tratamiento con pioglitazona

en personas con ITG disminuye el 72% el riesgo de DM tipo 2.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Siempre que queramos responder a una pregunta/información, primero intentaremos estructurarla en formato PICO, clasificando las variables de resultado dentro de la pregunta clínica.

Hay que seleccionar el tipo de estudio más apropiado para responderla.

Se ha de seleccionar la información científica más relevante en fuentes de información «precriticada» tipo Up to Date, Trip Database, Clinical Evidence, Preguntas Clínicas, GPC.

Se ha de evaluar la pertinencia y relevancia de la información obtenida aplicada a la AP.

En el caso de la evaluación de ECA y en la lectura crítica de literatura científica al margen de las fuentes precriticadas, con el fin de sobrevivir a la interpretación sesgada de datos, se recomienda<sup>24-26</sup>:

- Leer únicamente las secciones de «método» y «resultados», y obviar la sección de discusión.
- Antes de nada, plantearse la relevancia y aplicabilidad de la pregunta de investigación (**P**aciente **I**ntervención **C**omparador **O**utcome): ¿hasta qué punto modificaría mi práctica clínica?
- Fijarse en la elección de las variables de resultado: ¿agregadas?, ¿subrogadas?, ¿secundarias?, ¿se mide la seguridad?
- Tener cuidado cuando el efecto del tratamiento (la magnitud) es pequeño (por ejemplo, estudios con gran número de pacientes con diferencias significativas próximas al efecto nulo). Valorar los resultados en términos absolutos (NNT, RAR), más que en medidas relativas como el RR o la RRR. Fijarse en los límites de los intervalos de confianza.
- Leer los resúmenes evaluados críticamente en revistas secundarias (como ACP Journal Club, DARE, etc.), realizados por un equipo de clínicos y metodólogos sin conflictos de interés<sup>18-20</sup>.

**Agradecimientos:** quiero agradecer la ayuda en la orientación del artículo a Rafael Rotaeché y al grupo de MBE de Osatzen (Sociedad Vasca de Medicina Familiar y Comunitaria) por sus trabajos, que están disponibles en <http://sites.google.com/site/mbesemfyc09/taller-1-busqueda-informacion>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-2.
2. Guyatt GH, Haynes B, Jaeschke Z, Cook D, Greenhalgh T, Meade M, et al. Introduction: the philosophy of evidence-based medicine. En: Guyatt G, Rennie D, eds. *Users' guides to the medical literature: a manual of evidence based clinical practice*. Chicago: AMA Press; 2002. p. 121-40.
3. Marzo Castillejo M, Montaña Barrientos A. El sistema GRADE para la toma de decisiones clínicas y la elaboración de recomendaciones y guías de práctica clínica. *Aten Primaria* 2007;39:457-60.
4. Louro A, Fernández Obanza E, Fernández López E, Vázquez P, Villegas L, Casariego E. Análisis de las dudas de los médicos de atención primaria. *Aten Primaria* 2009;41(11):592-9.
5. Sanchez López MC, Madrigal de Torres M, Sánchez Sánchez JA, Menárguez JF, Aguinaga E. ¿Qué pensamos los médicos de familia sobre la medicina basada en la evidencia? Un estudio de grupos focales. *Aten Primaria* 2010;42(10):507-13.
6. Grol R, Wensing M. What drives change? Barriers and incentives for achieving evidence-based practice. *MJA* 2004;180:S57-60.
7. Goderis G, Borgermans L, Mathieu C, Van den Broeke C, Hannes K, Heyrman J, et al. Barriers and facilitators to evidence based care of type 2 diabetes patients: experiences of general practitioners participating to a quality improvement program. *Implement Sci* 2009;4:41.
8. De Belvis AG, Pelone F, Biasco A, Ricciardi W, Volpe M. Can primary care professional's adherence to Evidence Based Medicine tools improve quality of care in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;85(2):119-31.
9. Montori VM, Wang YG, Alonso-Coello P, Bhagra S. Systematic evaluation of the quality of randomized controlled trials in diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(8):1833-8.
10. Brody H, Light DW. The Inverse Benefit Law: How Drug Marketing Undermines Patient Safety and Public Health. *Am J Public Health* 2011;101:399-404.
11. Donker GA, Fleming DM, Schellevis FG, Spreeuwenberg P. Differences in treatment regimes, consultation frequency and referral patterns of diabetes mellitus in general practice in five European countries. *Fam Pract* 2004;21(4):364-9.
12. OECD. Health Care Quality Indicators. Disponible en: [http://www.oecd.org/document/34/0,3746,en\\_2649\\_37407\\_37088930\\_1\\_1\\_1\\_37407,00.html](http://www.oecd.org/document/34/0,3746,en_2649_37407_37088930_1_1_1_37407,00.html).
13. Melander A, Folino-Gallo P, Walley T, Schwabe U, Groop PH, Klaukka T, et al. Utilisation of antihyperglycaemic drugs in ten European countries: different developments and different levels. *Diabetologia* 2006;49(9):2024-9.
14. McAlister FA, Van Diepen S, Padwal RS, Johnson JA, Majumdar SR. How evidence-based are the recommendations in evidence-based guidelines? *Plos Med* 2007;4(8):1325-32.
15. Guyatt GH, Meade MO, Jaeschke RZ, Cook DJ, Haynes RB. Practitioners of evidence based care. Not all clinicians need to appraise evidence from scratch but all need some skills. *BMJ* 2000;320:954-5.
16. 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 nº2006/8.
17. CADTH. Third-Line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulfonylurea. Clinical Review. CADTH therapeutic review; August 2010.
18. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry; diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. December, 2008. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071627> (acceso abril 2011).
19. Haller H, Ito S, Izzo JL, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907-17.
20. Nauck MA, Ratner RE, Kapitza C, Berria R, Boldrin M, Balena R. Treatment with the human once-weekly glucagon-like peptide-1 analog Taspoglutide in combination with metformin improves glycemic control and lowers body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2009;32:1237-43.
21. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2008;299(13):1561-73.
22. Zoungas S, De Galan BE, Ninomiya T, Grobbee D, Hamet P, Heller S, et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:2068-74.
23. De Fronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011;364(12):1104-15.
24. Etxeberria A, Rotaeche R, Moran JM. Análisis crítico de ensayos clínicos. ¿Es oro todo lo que reluce? *Hipertensión* 2008;25(2):52-60.
25. INFAC. Interpretando la literatura médica. ¿Qué necesito saber? Parte I. Vol. 14. Nº 7. 2006. Servicio central de publicaciones del Gobierno Vasco. Disponible en: <http://www.osanet.euskadi.net> (profesionales). Acceso: marzo de 2011.
26. INFAC. Interpretando la literatura médica. ¿Qué necesito saber? Parte II. Vol. 14. Nº 8. 2006. Servicio central de publicaciones del Gobierno Vasco. Disponible en: <http://www.osanet.euskadi.net> (profesionales). Acceso: marzo de 2011.

# Revisión del diagnóstico de la diabetes. ¿Qué aporta la hemoglobina glucosilada?

Martí Birulés Pons

Médico de familia del Centro de Salud Poblenou, Barcelona. Grupo GEDAPS de la Societat Catalana de Medicina de Família i Comunitària (CAMFIC). Miembro de la redGDPS

La diabetes es un trastorno metabólico resultado de una combinación variable de resistencia a la acción de la insulina o déficit de secreción de ésta, caracterizado por una hiperglucemia crónica capaz de dar lugar a la aparición de complicaciones micro y macrovasculares, que afectan a la calidad de vida del diabético y provocan una alta tasa de invalidez prematura y muerte.

La glucemia se comporta como una variable continua. El punto de corte o umbral diagnóstico<sup>1</sup> de la diabetes se basó primero en la distribución bimodal<sup>2</sup> de la glucemia en población sana y enferma, y posteriormente en la capacidad predictiva de diversos puntos de corte de la glucemia en relación con la aparición de complicaciones microvasculares específicas de la diabetes, como la retinopatía.

Han sido necesarios grandes estudios epidemiológicos<sup>1</sup> en distintas poblaciones para decidir que el punto de corte de la glucemia plasmática en ayunas (GPA) de 126 mg/dl es el más equiparable a la glucemia de 200 mg/dl dos horas después de una sobrecarga oral de glucosa (SOG) de 75 g, aunque ambos métodos no detectan a los mismos pacientes ni tienen la misma capacidad diagnóstica, ya que miden alteraciones distintas.

Los actuales umbrales diagnósticos<sup>3</sup> se basan, pues, en su asociación al incremento de retinopatía diabética, ya que no ha sido posible identificar un umbral para las complicaciones macrovasculares que se extienden por debajo de los puntos de corte diagnósticos.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA), en sus recomendaciones anuales de enero de 2010, ha revisado los criterios diagnósticos de la diabetes y ha decidido incluir la hemoglobina glucosilada (de ahora en adelante,  $A_{1c}$ ) como nuevo método diagnóstico junto a los anteriores<sup>3</sup> (tabla 1), ya que su estandarización está muy avanzada. Hasta ahora el argumento utilizado en los últimos años para rechazar la inclusión de la  $A_{1c}$  como método diagnóstico ha sido la dificultad de establecer un punto de corte único con métodos de laboratorio distintos.

**Tabla 1:** Criterios diagnósticos de diabetes mellitus. Asociación Americana de Diabetes 2010, Organización Mundial de la Salud 2011

1.  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ <sup>a</sup> (no requiere ayuno)
2. Glucemia basal en ayunas  $\geq 126$  mg/dl
3. Glucemia a las dos horas del TTOG<sup>b</sup>  $\geq 200$  mg/dl

*Dos determinaciones en días distintos con cualquiera de los tres criterios anteriores permiten establecer el diagnóstico*

4. Glucemia en plasma venoso al azar  $\geq 200$  mg/dl y síntomas típicos, basta una sola determinación

<sup>a</sup> $HbA_{1c}$  estandarizada. Es más estable y específica que la glucemia basal.

<sup>b</sup>El TTOG se efectúa con 75 g. Su variabilidad y dificultad de uso limitan su aplicación práctica. Es el más sensible de los tres métodos.  $HbA_{1c}$ : hemoglobina glucosilada; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa.

En septiembre de 2007 se publicó un documento de consenso<sup>4</sup> por parte de la ADA, la International Diabetes Federation (IDF), la European Association for the Study of Diabetes (EASD) y la International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), donde se recogieron los distintos puntos de acuerdo acerca de la estandarización global y la emisión de resultados analíticos de la  $A_{1c}$ . Entre otras medidas, se acordó utilizar el método propuesto por la IFCC para calibrar las distintas técnicas de determinación de la  $A_{1c}$ , así como emitir los resultados de  $A_{1c}$  en unidades trazables al ensayo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (National Glycohemoglobin Standardization Program [NGSP], %) y en unidades IFCC (mmol/mol).

Las principales guías clínicas para el control del paciente diabético basan sus recomendaciones en los resultados obtenidos de los ensayos DCCT y United Kingdom Prospective Diabetes Study, por lo que es importante utilizar valores de normalidad que sean comparables con estos estudios y, por consiguiente, con las guías clínicas. Los métodos utilizados deberán tener una imprecisión (coeficiente de variación) in-



inferior al 4%, aunque el objetivo final debería ser conseguir una imprecisión inferior al 2%.

Cheng<sup>5</sup> compara la GPA con la A<sub>1C</sub> respecto a la prevalencia de retinopatía en población americana. El diagnóstico de retinopatía efectuado esta vez con fotografías de la retina mejoró la precisión diagnóstica. La A<sub>1C</sub> fue significativamente más eficaz en discriminar retinopatía que la GPA.

Una revisión sistemática<sup>6</sup> de A<sub>1C</sub> y futuro riesgo de diabetes concluye que hay una fuerte asociación de carácter continuo entre la A<sub>1C</sub> y el riesgo de diabetes. Las A<sub>1C</sub> entre 5,5% y 6% tienen un riesgo 5-25% mayor de diabetes en los próximos cinco años. A partir de A<sub>1C</sub> > 6% el riesgo es 20 veces superior a los que tienen A<sub>1C</sub> < 5%.

Un reciente estudio de Colagiuri<sup>7</sup> vuelve a evaluar la relación entre la glucemia y la retinopatía diabética en 44.623 individuos de 20 a 79 años de diversos países y etnias con fotografías de la retina, y obtiene una buena asociación para la GPA y la A<sub>1C</sub>, pero no para la SOG. Los umbrales en relación con la curva *receiver operating characteristic* (ROC) fueron GPA > 117 mg/dl, SOG 238 mg/dl y A<sub>1C</sub> > 6,4%; amplió la evidencia de la acertada decisión de incluir la A<sub>1C</sub> como criterio diagnóstico y sugirió un umbral diagnóstico de la GPA inferior al actual (126 mg/dl) de 117 mg/dl o 6,5 mmol/l.

La validez de las pruebas diagnósticas de diabetes se basa fundamentalmente en su asociación con la retinopatía. Ahora bien, su fiabilidad (reproducibilidad) es distinta para cada una de ellas y va a depender de su variabilidad preanalítica, analítica y biológica.

Por otra parte, la decisión de adoptar la SOG como patrón de oro, cuando, como veremos después, no posee las propiedades necesarias para ello, ha dado lugar a una ingente cantidad de estudios de comparación con la SOG, cuyos resultados hay que leer con cautela, dadas las limitaciones que como test diagnóstico tiene la SOG, que muy pocas veces se confirma con una segunda determinación y que apenas se utiliza en la práctica clínica por sus inconvenientes, coste y tiempo (la ADA no la aconseja desde 1997). Disponemos de alternativas mejores, ampliadas hace poco con la adopción de la A<sub>1C</sub>.

La variabilidad de los test diagnósticos se resume en la tabla 2.

La GPA tiene una variabilidad preanalítica (desde la extracción hasta su procesamiento) nada desdeñable, debido a la glicolisis, que provoca una disminución de la glucosa y que depende del tiempo, la temperatura ambiente (5 a 10 mg/100 ml/hora), de si la sangre total se separa en

**Tabla 2:** Fiabilidad de las pruebas diagnósticas de la diabetes

Test diagnóstico	Coefficientes de variación intraindividual
GB	6,4-11,4%
SOG	14,3-16,7%
A <sub>1C</sub>	4,2% en personas con diabetes
A <sub>1C</sub>	1,4% en personas sin diabetes

Los niveles de HbA<sub>1C</sub> también predicen las complicaciones específicas de la diabetes y la mortalidad.

GB: glucemia basal; SOG: sobrecarga oral de glucosa; A<sub>1C</sub>: hemoglobina glucosilada.

plasma o suero, que es más estable, y por último, del tipo de anticoagulante utilizado: los mejores son el fluoruro sódico y el oxalato potásico, que inhiben la glucolisis. La variabilidad analítica es del 4% y la biológica (depende de cada persona) del 2,9%. Estos datos, poco conocidos, ponen de manifiesto que la glucemia no es tan exacta como pensábamos.

La variabilidad analítica de la GPA es del 4% y la biológica (de cada individuo) del 2,9%. Así, la variabilidad global (analítica y biológica) de la GPA se acerca al 10%.

La variabilidad analítica de la A<sub>1C</sub><sup>8</sup> es menor del 4% y la biológica es del 1,4%. Su estabilidad preanalítica es menor que la GPA. Podemos afirmar, pues, que la A<sub>1C</sub>, desde el punto de vista de su variabilidad, es más precisa que la GPA y, desde el punto de vista clínico, más útil.

**LIMITACIONES DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (TABLA 3)**

**¿Qué ocurre con los pacientes portadores de una hemoglobinopatía?**

En estos casos, el analizador (HPLC: cromatografía líquida de alta eficiencia) de A<sub>1C</sub> detecta una Hb diferente (Hb S, C, D) de la A<sub>1C</sub> y hace un recálculo para intentar dar un valor de glucosilada que pueda ser útil para el seguimiento evolutivo del paciente (comparándolo con él mismo), pero no es lo bastante exacto para hacer un diagnóstico. Hay que recurrir a la GPA o a la SOG.

La hemoglobina A2 y la F no interfieren la separación de la A<sub>1C</sub> con el método de HPLC considerado el patrón de referencia para el diagnóstico de la A<sub>1C</sub>.

**Tabla 3:** Principales factores que limitan el uso de la hemoglobina glucosilada como método diagnóstico

- La accesibilidad de la  $A_{1C}$  en el mundo está limitada por su coste y la exigencia de su estandarización en unidades trazables al ensayo DCCT (NGSP, %) y en unidades IFCC (mmol/mol)
- El grado de glucosilación en la población no es homogéneo. Aumenta con la edad, con un incremento en el grupo de edad de 40 a 74 años del 0,4%<sup>3</sup>, y es variable según la raza. En la raza negra, se observan cifras más elevadas que en la blanca
- Los trastornos que afectan al recambio eritrocitario pueden causar resultados falsos, aunque en determinados casos depende del analizador utilizado

$A_{1C}$ : hemoglobina glucosilada; DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program; IFCC: International Federation of Clinical Chemistry.

### ¿Qué pasa con los individuos con anemia ferropénica o hemolítica? ¿Qué hemos de hacer en estos casos?

En las anemias, se produce una falsa disminución de la  $A_{1C}$  a consecuencia del recambio eritrocitario aumentado, de la disminución de la vida media de los hematíes y también por el tratamiento con hierro. Esta situación, más frecuente en los países en desarrollo, debe ser tenida en cuenta tanto para el diagnóstico como para el seguimiento. Se deben utilizar la GPA o la SOG para el diagnóstico, y la fructosamina para el seguimiento de estos casos.

### ¿Qué otras situaciones clínicas pueden interferir con la hemoglobina glucosilada?

La HPLC no interfiere con la hemoglobina carbamida ni la acetilada; por tanto, no ha de haber ningún problema con los pacientes con urea alta o en tratamiento con acetilsalicílico.

### POSICIONAMIENTO DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Aunque la adopción de la  $A_{1C}$  como criterio diagnóstico se propuso ya en 1997 y era esperada por muchos de nosotros, la propuesta ha sido seguida mayoritariamente, pero ha despertado recelo y críticas por la inercia diagnóstica y las consecuencias derivadas del cambio. Las sociedades europeas (EASD), internacionales (IDF) y la Organización Mundial de la Salud han adoptado el cambio, con alguna matización (mantenimiento de la SOG) en el último caso.

A modo de ejemplo, vamos a comentar la reacción de las sociedades americanas de endocrinología en febrero de 2010 (tabla 4).

El posicionamiento<sup>9</sup>, aunque acepta el nuevo criterio diagnóstico, intenta acotarlo al máximo y hace afirmaciones innecesarias como que no se recomienda la  $A_{1C}$  para el diagnóstico de la diabetes tipo 1, que ya se sabe que por su presentación aguda y sintomática debe diagnosticarse mediante una sola determinación de la GPA superior a 200 mg/dl, como siempre se ha hecho. La diabetes gestacional continúa siendo la única entidad en que la SOG es imprescindible para el diagnóstico.

Más interesante es la discusión sobre si la  $A_{1C}$  ha de ser el criterio principal diagnóstico<sup>10</sup> por sus mejores propiedades intrínsecas como test. Su falta de accesibilidad en muchas partes del mundo y su estandarización incompleta aconsejan y

**Tabla 4:** AACE/ACE apoya las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes para la utilización de la hemoglobina glucosilada como nuevo método disponible para el diagnóstico de la diabetes, con las siguientes recomendaciones

1. La  $A_{1C}$  debe ser considerada como un criterio adicional al diagnóstico y no como criterio principal
2. AACE/ACE sugiere continuar utilizando los criterios diagnósticos tradicionales cuando sea posible
3. La  $A_{1C}$  no se recomienda para el diagnóstico de la diabetes tipo 1
4. La  $A_{1C}$  no se recomienda para el diagnóstico de la diabetes gestacional
5. La  $A_{1C}$  puede ser engañosa en varias poblaciones étnicas (por ejemplo, afroamericanos)
6. La  $A_{1C}$  puede ser engañosa en presencia de varias hemoglobinopatías, anemia ferropénica, anemias hemolíticas, esferocitosis y enfermedad hepática y renal graves
7. AACE/ACE apoya únicamente el uso de la  $A_{1C}$  estandarizada
8. AACE/ACE no apoya el criterio de la  $A_{1C}$  para la prediabetes u otros factores de riesgo para la diabetes. AACE/ACE apoya una  $A_{1C}$  de 5,5-6,4% como test de cribado para la prediabetes, si esto conduce a la determinación de la glucemia en ayunas o al test de tolerancia a la glucosa para el diagnóstico

El posicionamiento de AACE/ACE (*position statement*) se basa en los datos disponibles en febrero de 2010.

$A_{1C}$ : hemoglobina glucosilada; AACE/ACE: The American Association of Clinical Endocrinologists/the American College of Endocrinology.

obligan a mantener la GPA y la SOG, aunque ésta última apenas se utiliza.

El Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria ha defendido desde hace varios años la utilidad de la  $A_{1C}$  junto a la GPA para el diagnóstico de la diabetes (tabla 5), pero hasta ahora no disponíamos de un umbral diagnóstico único y consensado. Su utilidad también se extiende al cribado de población asintomática con riesgo, aunque en este caso la GPA es menos costosa, pero detecta a una población distinta. En general, la GPA es más sensible y la  $A_{1C}$  más específica.

En cuanto a los sujetos con glucemia basal alterada (110-125 mg/dl), en los que no suele hacerse la SOG y menos aún en dos ocasiones, la determinación de la  $A_{1C}$  va a ser más útil para el profesional y más fácil para el paciente.

Por último, la irrupción de la  $A_{1C}$  como criterio diagnóstico deja básicamente en la práctica clínica dos métodos diagnósticos: GPA y  $A_{1C}$ , que dan lugar a una situación intermedia entre la normalidad y la diabetes, antes llamada prediabetes, que en el caso de la  $A_{1C}$  es definida por la ADA como grupo de alto riesgo de diabetes y situada entre 5,7% y 6,4%. Este grupo, comparable a la glucemia basal alterada (GBA), no dispone aún del consenso necesario y su rango debe ser validado en cada país (en China probablemente sea más bajo).

**Tabla 5:** Razones que apoyan la utilización de la hemoglobina glucosilada en el diagnóstico de la diabetes<sup>8</sup>

- La hiperglucemia crónica es medida por la  $A_{1C}$  y no por la GPA, aunque se repita la determinación dos veces
- La  $A_{1C}$  se relaciona mejor con la enfermedad cardiovascular que la GPA
- La  $A_{1C}$  no necesita ayuno ni preparación previa (SOG)
- Las actividades como fumar, ejercicio, dieta, estrés que afectan a la glucemia, no lo hacen a la  $A_{1C}$
- La  $A_{1C}$  tiene una estabilidad preanalítica mejor que la glucemia
- La  $A_{1C}$  tiene una variabilidad analítica similar o mejor que la glucemia
- La estandarización de la  $A_{1C}$  no es inferior a la de la glucemia
- La variabilidad biológica de la  $A_{1C}$  es menor que la de la GPA y la SOG
- La  $A_{1C}$  puede ser utilizada al mismo tiempo para el diagnóstico y el tratamiento
- En caso de anemia, hay que recurrir a la GPA

$A_{1C}$ : hemoglobina glucosilada; GPA: glucemia plasmática en ayunas; SOG: sobrecarga oral de glucosa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
2. Vistisen D, Colagiuri S, Borch-Johnsen K; DETECT-2 Collaboration. Bimodal distribution of glucose is not universally useful for diagnosing diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:397-403.
3. American Diabetes Association. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.
4. American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes; International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; International Diabetes Federation. Consensus statement on the worldwide standardization of the HbA1c measurement. *Diabetologia* 2007;50:2042-3.
5. Cheng YJ, Gregg EW, Geiss LS, Imperatore G, Williams DE, Zhang X, et al. Association of A1C and fasting plasma glucose levels with diabetic diagnostic thresholds. *Diabetes Care* 2009;32(11):2140-1.
6. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010;33(7):1665-73.
7. Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K; DETECT-2 Collaboration Writing Group. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:145-50.
8. Bonora E, Tuomilehto J. The pros and cons of diagnosing diabetes with A1C. *Diabetes Care* 2011;34:s184-90.
9. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology. Statement on the use of hemoglobin A1c for the diagnosis of diabetes. *Endocr Pract* 2010;16(2):155-6.
10. Bloomgarden ZT. Perspectives on the news. A1C: recommendations, debates and questions. *Diabetes Care* 2009;32:e141-7.

## Motivación de la persona con diabetes

Gemma Peralta Pérez

Psicóloga clínica. Fundació Rossend Carrasco i Formiguera, Barcelona

### INTRODUCCIÓN

La diabetes es una de las enfermedades crónicas que más requiere la colaboración de la Psicología, tanto para contribuir a la adaptación de la persona al tratamiento como para favorecer una evolución más adecuada. Es además una de las enfermedades que requiere de la colaboración de la persona para aprender tanto a gestionar el tratamiento como qué pautas llevar a cabo para prevenir determinadas situaciones. Esta adherencia al tratamiento depende, en gran medida, de la motivación que la persona sienta para llevar a cabo esta gestión de la enfermedad. Hablaremos, por tanto, de cómo mejorar la motivación del individuo para el manejo de la enfermedad y qué pautas, por parte del profesional, son necesarias para posibilitar que el paciente se sienta motivado.

### EVOLUCIÓN DEL ENFOQUE PSICOLÓGICO EN DIABETES EN LOS ÚLTIMOS AÑOS

En la evolución de la Psicología aplicada a la diabetes en los últimos quince años, se pueden identificar tres líneas de investigación:

1. La detección de la psicopatología en los pacientes con diabetes y su influencia en la evolución de la enfermedad.
2. La influencia de las características de la personalidad sobre el control metabólico de la enfermedad.
3. La intervención psicológica orientada a mejorar la adaptación a la enfermedad.

#### La detección de la psicopatología

Cuando se estudian enfermedades crónicas, existe un acuerdo general respecto a que los trastornos depresivos son los que aparecen con más frecuencia. Estos datos se mantienen en el caso de la diabetes, pero en muchos estudios se pone en evidencia la dificultad que existe para diferenciar los

síntomas de depresión y los síntomas de la diabetes (pérdida de peso, cansancio, hipersomnía, etc.)<sup>1</sup>.

No hay estudios que confirmen que la prevalencia de depresión sea mayor en pacientes con diabetes que entre los pacientes que sufren otras enfermedades crónicas. Sin embargo, sí que se evidencia que, cuando aparece un trastorno depresivo en una persona con diabetes, empeora el control de la glucemia<sup>2</sup>.

#### La influencia de la personalidad sobre el control metabólico

La línea de estudio de la personalidad que ha resultado más efectiva en cuanto a sus implicaciones clínicas de la diabetes ha sido la que se ha basado en el modelo de la personalidad de Eysenck. Este modelo indica una correlación positiva entre las puntuaciones de neuroticismo y los niveles de hemoglobina glucosilada, aunque no parece muy clara la explicación de esta relación.

Otros autores han utilizado el modelo tridimensional de la personalidad de Cloninger para comprobar si los pacientes con variables extremas de personalidad tendrían un control metabólico peor. Se observó que las características de alta dependencia de la recompensa y alta evitación del daño guardaban una relación significativa con las personas que tenían un control glucémico peor. Estas características de la personalidad son típicas de las personas que suelen abandonar rápidamente su conducta ante las dificultades y a las que resulta difícil colaborar con los demás. En la diabetes estas características dificultan notablemente la relación sanitario-paciente y el seguimiento sistemático de las variables del tratamiento<sup>3</sup>.

Por último, otros autores han evaluado la relación entre el control glucémico y las alteraciones de la personalidad basadas en los trastornos del eje II del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* de 1996. Se ha observado que las



características que predicen peores niveles de hemoglobina glucosilada son: inestabilidad emocional, baja autoestima, relaciones basadas en la dependencia, facilidad para el descontrol de impulsos y dificultades para tolerar la frustración.

### La intervención psicológica orientada a mejorar la adaptación a la enfermedad

El proceso de adaptación a la enfermedad es difícil, pues supone la interacción entre la psicología individual del paciente, el entorno social y el entorno familiar. Las variables psicológicas de mayor relevancia en el proceso de adaptación a la diabetes son: (1) las atribuciones del paciente sobre la enfermedad, (2) el nivel de ansiedad asociado a la enfermedad o las repercusiones depresivas ante la enfermedad y (3) las estrategias de afrontamiento del sujeto.

### Las atribuciones que el paciente realiza sobre su enfermedad

En concreto, las atribuciones que el paciente realiza sobre los síntomas, la gravedad de la enfermedad, la vulnerabilidad a las consecuencias negativas que le comporte la diabetes, los costes y beneficios que considere que tiene el tratamiento y la percepción de autoeficacia para llevar a cabo las actividades de autocuidado son variables clave para la actitud que la persona desarrolle ante el trastorno.

En esta área se ha de tener en cuenta también la teoría del aprendizaje social de Rotter o *locus of control* y la teoría cognitivo-social de la autoeficacia de Bandura.

La teoría de Rotter sobre el *locus of control* se basa en el estudio de cómo las personas atribuyen las causas de las cosas que suceden.

Las dimensiones que presenta esta teoría son:

- Control interno.
- Control externo.

Las personas que corresponden al control externo atribuyen que el control de la diabetes es debido al azar, al equipo sanitario o a la tecnología.

Las que corresponden al control interno son las que consideran que son ellas mismas las únicas responsables del control de la situación o de la enfermedad.

Las personas con un control intermedio consideran que ellas tienen responsabilidad sobre el control de su diabetes,

pero también que las variables externas son importantes para la mejora del autocontrol (por ejemplo, que su equipo sanitario sea asequible, que pueda acudir a consultar dudas, etc.).

En el caso de la diabetes, se ha comprobado que las personas con un *locus of control* interno o intermedio llevan a cabo un control más óptimo de la enfermedad.

La teoría cognitivo-social de Bandura, en concreto la variable de autoeficacia (lo capaz que el individuo se siente de llevar a cabo un comportamiento o acción), se relaciona también con un mejor control metabólico de la enfermedad, pues la persona, al sentirse más capaz de realizar y llevar a cabo el tratamiento, colabora más activamente en éste<sup>4</sup>.

### El nivel de ansiedad asociado a la enfermedad o las repercusiones depresivas ante la enfermedad

Las personas con mayores niveles de ansiedad pueden tener un control metabólico más deficiente. En la diabetes, la técnica más estudiada para reducir estos niveles de activación ha sido la relajación muscular, mostrar referentes de personas que sean parecidos al individuo en cuestión y que hayan tenido una evolución adecuada de la enfermedad y el control del pensamiento negativo sobre la evolución que pueda seguir.

En los pacientes donde se dan niveles de depresión como reacción al padecimiento de la enfermedad, será importante valorar el nivel de autoeficacia que la persona percibe en cada una de las variables del tratamiento, pues niveles de autoeficacia disminuidos se correlacionan con estados depresivos. Las personas con niveles depresivos suelen valorar que el cumplimiento terapéutico les ha llevado a una pérdida notable de hábitos o costumbres anteriores. En estos casos es importante conseguir adaptar el tratamiento de la diabetes al estilo de vida que estaba llevando a cabo el individuo hasta el momento del diagnóstico. En diferentes estudios se demuestra que la depresión impide la adopción de conductas de autocuidado e influye en la disminución de la motivación social<sup>5</sup>.

### De las estrategias de afrontamiento que posea una persona depende su manera de enfrentarse al estrés asociado a la diabetes

Esta enfermedad plantea a diario situaciones que algunas personas pueden percibir como muy amenazadoras y ante las que pueden carecer de recursos de afrontamiento eficaces. Las técnicas que han demostrado mayor eficacia para afrontar con éxito las situaciones difíciles han sido el entre-

namiento en asertividad y habilidades sociales, así como un estilo de afrontamiento o *coping* activo ante la enfermedad en vez de un afrontamiento pasivo.

En este apartado cabe tener en cuenta también el modelo de creencias de la salud, pues también ayuda a determinar si una persona seguirá un tratamiento recomendado o no y si seguirá las prescripciones terapéuticas del tratamiento para llevar un buen control de la diabetes. En general, las personas jóvenes no llevan a término conductas de cuidado de la salud, a no ser que:

- Tengan unos niveles mínimos de motivación y formación relevantes sobre la salud.
- Se vean a sí mismos potencialmente vulnerables.
- Veán la situación como amenazante.
- Estén convencidos de la eficacia del tratamiento.
- Perciban pocas dificultades para poner en práctica la conducta adecuada para llevar a cabo el tratamiento.

El modelo tiene las siguientes creencias o elementos principales:

- A.** Motivación de salud: se refiere al grado de interés que la persona tenga con respecto a los problemas de salud.
- B.** Susceptibilidad a la enfermedad: vulnerabilidad que la persona perciba respecto a la diabetes en cuestión, incluidos la aceptación del diagnóstico y el punto de vista de la persona con diabetes sobre qué probabilidad tiene de desarrollarla o de tener complicaciones.
- C.** Gravedad de la enfermedad: percepciones referidas a la probable gravedad que pueda sufrir si dejara sin tratar la enfermedad. Las complicaciones o consecuencias pueden ser orgánicas, psicológicas o sociales.
- D.** Beneficios y costes del tratamiento: es la estimación que hace el individuo de los beneficios que le reportará la realización de la acción saludable recomendada (costes económicos, incomodidad física o psicológica, etc.).
- E.** Dificultades del tratamiento: las barreras y situaciones que podrían convertirse en un obstáculo para un seguimiento adecuado del tratamiento (coste, peligro, dolor, etc.) que la persona con diabetes percibe al respecto.
- F.** Claves para actuar: se refiere a que alguna cosa debe pasar para disparar estas percepciones y conducir a que se lleve a cabo la conducta de salud apropiada.

De todo esto se deduce que es más probable que la persona con diabetes siga el tratamiento si cree que éste le proporcionará beneficios y que las dificultades no son insuperables. De la misma forma, las personas que son conscientes de la gravedad del trastorno y de su vulnerabilidad en relación con éste cumplirán mejor las indicaciones.

Es importante recordar que conocer la gravedad de una enfermedad (por ejemplo, sus posibles complicaciones) no es una razón suficiente para cambiar las actitudes. Muchas veces esta amenaza comporta bloqueo y negación y no una mejora en las pautas del tratamiento.

Los conocimientos y las creencias afectan a los resultados del tratamiento, pero también sucede al contrario. Esta interrelación indica que las predicciones de este modelo no son fijas y que dependen de la educación y las indicaciones que el individuo reciba.

La persona con un control deficiente de la enfermedad puede mejorar si nosotros como sanitarios somos capaces de:

- Transmitir que el cumplimiento adecuado del tratamiento disminuye la probabilidad de complicaciones.
- Ayudar a superar las barreras que percibe en el tratamiento, dándole normas que faciliten la flexibilidad y adecuación.
- Motivar la creencia de que las complicaciones pueden ser reducidas, con pequeñas mejoras en el control.
- Ponernos «al lado de» la persona con diabetes, trabajando la empatía y disminuyendo el juicio negativo sobre su conducta, con el objetivo de mejorar su control.

### ANÁLISIS DE LAS DIFERENTES ÁREAS DEL INDIVIDUO PARA CONTRIBUIR A SU MOTIVACIÓN

Antes de dar las instrucciones del tratamiento en el inicio del diagnóstico, o bien en el curso de los controles periódicos, la adhesión al tratamiento puede ser mejorada si por parte del profesional se adquiere la habilidad de considerar al paciente desde una visión integral, en lugar de hacerlo solamente desde el punto de vista médico-biológico.

A grandes rasgos, se deben diferenciar cuatro áreas básicas (social, laboral, familiar o de pareja y personal), pues la obstaculización de una o varias de estas áreas, como consecuencia del tratamiento, tendrá un efecto decisivo sobre la actitud y la sensación de bienestar del paciente.

#### Área social

Es importante conocer en esta área si la persona lleva a cabo una vida social activa o, por el contrario, no realiza una continuidad de contactos sociales y salidas. Cuando el equipo sanitario se enfrenta a un individuo con una vida social activa, es importante que le defina con precisión qué pautas debe realizar en las salidas y viajes, pues si el tratamiento le

llevara a una privación del contacto social, la persona experimentaría una sensación negativa.

### Área laboral

---

Se debe conocer si la situación laboral es una de las fuentes principales de motivación para el individuo o si, por el contrario, no lo es. En el caso de que lo fuera, se ha de intentar adaptar y flexibilizar las pautas del tratamiento a la jornada laboral.

Por otra parte, se debe conocer si la persona está sometida, de forma continua, a una situación de estrés por parte del trabajo o si no está sometida a altas tensiones.

Es básico también conocer si la persona dispone de apoyo por parte de los compañeros o de la institución o si estas variables no están presentes.

### Área familiar o de pareja

---

Es importante conocer dentro de esta área cuál es el tipo de rol que el paciente tiene dentro del entorno familiar. La enfermedad no debe crear relaciones de dependencia extrema con respecto a los miembros de la familia, pues se ha de intentar que el individuo desarrolle autonomía y autocontrol.

### Área personal

---

Cabe conocer qué aficiones practica y con qué frecuencia, qué actividades realiza en la ocupación del tiempo libre y saber si realiza estas actividades solo o acompañado. El tratamiento también debe contemplar que las personas con diabetes las sigan realizando.

Una vez mínimamente identificadas estas áreas, es preciso jerarquizarlas en función del nivel de importancia que les confiera el paciente. Esta jerarquización es fundamental para que, conjuntamente con el resto del equipo sanitario, los ejemplos que se pongan en las clases de educación o las indicaciones que se den sean desde las primeras áreas prioritarias para el individuo. Así pues, si tenemos un individuo cuya prioridad está centrada en el área laboral y a quien lo que le motiva en último lugar es la actividad social, no intentaremos que los ejemplos a la hora de dar las pautas de la dieta sean desde la perspectiva de salidas o viajes con los amigos. Utilizar un lenguaje apropiado a lo más motivador para la persona permitirá que preste mayor atención y se sienta implicado en las pautas de tratamiento que se le están dando.

Muchas veces tendemos a motivar desde lo que es prioritario para nosotros mismos y no desde lo que es prioritario para los demás.

### ADHERENCIA AL TRATAMIENTO A TRAVÉS DE TÉCNICAS MOTIVACIONALES

---

Los estudios de Gerber y Nehemkis (1986) han observado múltiples factores que afectan a la adherencia al tratamiento de la diabetes. En el concepto de adherencia se comprenden las múltiples pautas que la persona ha de llevar a cabo para controlar de forma adecuada la enfermedad (dosis de insulina, raciones de hidratos de carbono, qué tipo de ejercicio y cómo llevarlo a cabo, etc.)<sup>6</sup>.

En la adherencia al tratamiento destacan las siguientes variables:

- La formación y habilidades de comunicación de los profesionales de la salud: endocrino, dietista, enfermera y, en ocasiones, psicólogo.
- Los factores psicosociales de los adolescentes con diabetes.
- La influencia del apoyo familiar.
- Las variables sociales.
- Las variables medioambientales.
- Las variables económicas.
- Las variables cognitivas.
- Las variables emocionales.
- Las variables morales.

Para conocer el grado de adhesión al tratamiento, es necesario realizar diferentes evaluaciones en unos contextos concretos, y destacar o tener en cuenta los determinantes personales y contextuales:

- En cuanto a los determinantes personales, destacan los conocimientos y las habilidades de la persona sobre la enfermedad y el tratamiento y las conductas de autocuidado (ejercicio, pautas de alimentación, control glucémico, asistencia a revisiones periódicas, etc.) que el paciente tenga instauradas como hábitos frecuentes.
- En cuanto a los determinantes contextuales, destacan, dentro del área familiar, qué actitudes y creencias tengan respecto a la enfermedad, el apoyo familiar del que disponga, el estilo de vida familiar que lleven a cabo y el rol que el individuo desarrolle dentro de su entorno familiar.

### A modo de reflexión cabe tener en cuenta que...

---

- A. En diferentes estudios se demuestra que aquellos pacientes con menos información sobre la enfermedad, menos

motivados y con pocas herramientas conductuales realizan con menos frecuencia los controles capilares<sup>7</sup>.

- B.** Con respecto a la utilización de la entrevista motivacional (*motivational interviewing*), es todavía temprano para haber comprobado si tiene unos efectos positivos sobre el autocontrol en la diabetes. Se necesitan más estudios para demostrar la eficacia de esta herramienta y, sobre todo, que el personal sanitario esté más familiarizado y emplee mejor esta técnica para a través de ella enseñarle el autocontrol de la enfermedad<sup>8</sup>.
- C.** En estudios recientes, como ya hemos mostrado, la autoeficacia se correlaciona con un autocuidado de la diabetes más alto<sup>9</sup>. Será importante incluir esta variable psicológica en los actuales programas de educación diabetológica.

- D.** Con respecto a la modificación de pensamientos negativos, se demuestra que aquellos pacientes con más información sobre la diabetes, con menos actitudes fatalistas o ideas negativas de destino y con apoyo social trabajan de forma más activa para obtener controles glucémicos adecuados<sup>10</sup>.
- E.** Cabe también reflexionar que harán falta más entrenamientos con personal sanitario para saber manejar técnicas motivacionales y de modificación de la conducta de la persona con diabetes para conseguir cambios en las actitudes negativas y que se mantengan durante más tiempo los cambios conseguidos, y no solamente lograr que el paciente se sienta satisfecho tras sesiones de información de la enfermedad.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Lustman P, Griffith L, Gavard J, Clouse R. Depression in adults with diabetes. *Diab Care* 1992;15:1631-9.
2. Lustman P, Griffith L, Clouse R, Cryer P. Psychiatric illness in diabetes: relationship to symptoms and glucose control. *J Ner Ment* 1986;174:736-42.
3. Lustman P, Bradley F, McGill J. Relationship of personality. Characteristics to glucose regulation in adults with diabetes. *Psychosomatic Med* 1995;53:105-312.
4. Via PS, Salyer J. Psychosocial self-efficacy and personal characteristics of veterans attending a diabetes education program. *Diabetes Education* 1999;25:727-37.
5. Egede LE, Osborn CY. Role of motivation in the relationship between depression, self-care, and glycemic control in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2010;36(2):276-83.
6. Gerber KE, Nehemkis AM (eds.). *Compliance: the dilemma of the chronically ill*. New York: Springer Pub. Co.; 1986.
7. Fisher WA, Kohut T, Schachner H, Stenger P. Understanding self-monitoring of blood glucose among individuals with type 1 and type 2 diabetes: an information-motivation-behavioral skills analysis. *Diabetes Educ* 2011;37(1):85-94.
8. Heinrich E, Candel MJ, Schaper NC, de Vries NK. Effect evaluation of a Motivational Interviewing based counselling strategy in diabetes care. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;90(3):270-8.
9. Osborn CY, Egede LE. Validation of an Information-Motivation-Behavioral Skills model of diabetes self-care (IMB-DSC). *Patient Educ Couns* 2010;79(1):49-54.
10. Moran J, Bekker H, Latchford G. Everyday use of patient-centred, motivational techniques in routine consultations between doctors and patients with diabetes. *Patient Educ Couns* 2008;73(2):224-31.



## Paciente en que la combinación de dos fármacos orales fracasa: ¿tercer fármaco oral o insulina?

Carlos Ortega Millán

Médico de familia. Unidad de Gestión Clínica de Pozoblanco, Córdoba

Felipe, de 62 años de edad, fue diagnosticado hace nueve años a raíz de una revisión de empresa de un cuadro de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). No presenta hasta el momento complicación de tipo microvascular ni macrovascular, no es fumador ni tiene otros hábitos tóxicos, y pasea todos los días una hora. Viene a consulta para revisión: su peso actual es de 88 kg (igual que hace seis meses), su estatura de 165 cm, con un índice de masa corporal (IMC) de 32,32 kg/m<sup>2</sup>, una presión arterial de 132/80 mmHg, y en una analítica actual presenta glucemia basal en plasma venoso de 180 mg/dl, hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) de 8,5% (en el anterior control, seis meses atrás, era de 6,9%), con perfil lipídico en objetivos, sin disfunción hepática ni microalbuminuria y estimación del filtrado glomerular de 72 ml/min/m<sup>2</sup>. Está en tratamiento con metformina (MET) 875 mg/8 horas, gliclazida 3 comprimidos de 30 mg de liberación modificada en el desayuno y simvastatina 20 mg/24 horas. Se explora con el paciente si ha existido algún cambio en el plan alimenticio, la actividad física y la adherencia al tratamiento farmacológico y sacamos en conclusión que no detectamos ningún cambio con respecto a hace seis meses; por lo tanto, nos encontramos a un paciente responsable en su proceso de diabetes, con cifras de HbA<sub>1c</sub> y un peso que no alcanzan los objetivos de control metabólico.

### **TRIPLE TERAPIA: TERCER FÁRMACO, ¿INSULINA U OTRO FÁRMACO DE DISTINTO MECANISMO?**

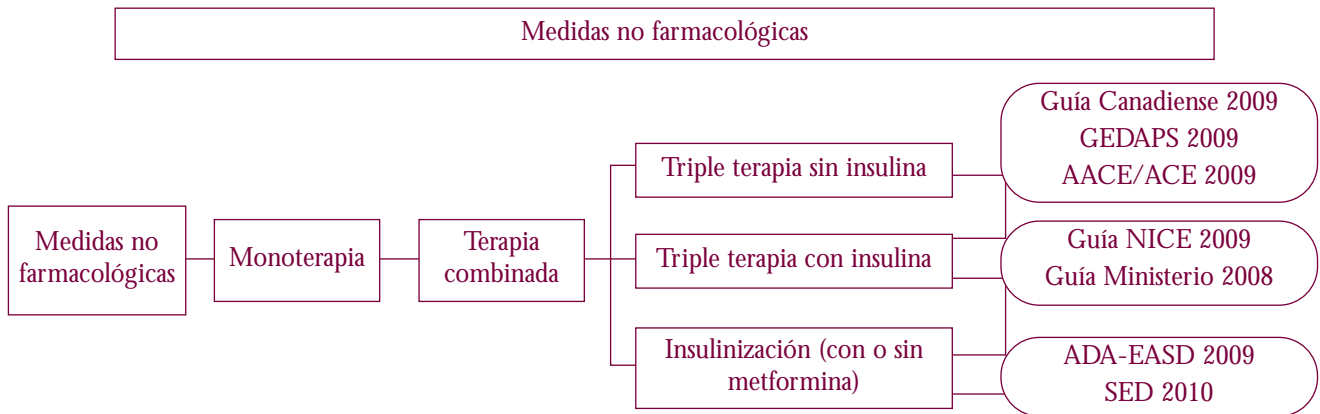
Los diferentes mecanismos fisiopatológicos de la DM2 hacen plausible que puedan combinarse diferentes fármacos en su tratamiento; en el momento actual contamos con ocho grupos de fármacos (sulfonilureas [SU], secretagogos de acción rápida, biguanidas, inhibidores de las alfa-glucosidasas [AFG], glitazonas [GLT], inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 [DPP4], análogos del péptido similar al glucagón 1 [GLP1] e insulina), a los que posiblemente se

sumarán en un futuro próximo otros grupos de fármacos (inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 y fármacos que reproducen la acción de la amilina). Todas estas posibilidades nos generan cierta incertidumbre en cuanto a la combinación óptima de fármacos y más cuando es prácticamente imposible encontrar recomendaciones basadas en la evidencia que se puedan aplicar a toda la población; el abordaje terapéutico de la DM2 ha de ser individualizado siguiendo los patrones de buena elección de los fármacos, a saber, eficacia, seguridad, adecuación y coste; o, dicho de otra forma, al individualizar en Felipe el tratamiento, tendríamos que buscar el equilibrio entre añadir un fármaco que fuera más eficaz que el resto y mantuviera dicha eficacia, que minimizara los efectos adversos, que fuera aceptado por el paciente, que no incrementara el peso y no tuviera riesgo de una hipoglucemia grave y a medio o largo plazo que no incrementara el riesgo cardiovascular y, si fuera posible, que indujera una protección de la célula beta pancreática. Como no conocemos ninguna combinación que se ajuste a este ideal, nuestra decisión dependerá en primer lugar de la optimización del beneficio-riesgo, y en segundo lugar de la aceptación por el paciente y el coste.

### **TRIPLE TERAPIA: GUÍAS CLÍNICAS, ¿INSULINA U OTRO FÁRMACO DE DISTINTO MECANISMO?**

Partimos de las recomendaciones que nos encontramos en el marco de las guías clínicas o consensos más actuales sobre DM2 (figura 1), en donde observamos dos posibilidades: añadir un tercer fármaco, que sea insulina u otro fármaco, o cambiar directamente a insulina (dos o más inyecciones) con o sin MET. La Guía Canadiense 2009<sup>1</sup> recomienda añadir otro fármaco oral de distinta clase o insulina, sin decantarse especialmente por ninguna asociación, aunque sí indica que será el fármaco más adecuado para el paciente; en esta misma dirección apunta el consenso del Grupo de

**Figura 1:** Recomendaciones iniciales en triple terapia de las guías clínicas



AACE/ACE: American Association of Clinical Endocrinology/American College of Clinical Endocrinology; ADA-EASD: American Diabetes Association-European Association for the Study of Diabetes; GEDAPS: Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud; NICE: National Institute for Clinical Excellence; SED: Sociedad Española de Diabetes.

Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud 2009<sup>2</sup>, que indica insulina basal o un tercer fármaco oral que se elegirá en función de las características del paciente y las ventajas e inconvenientes de cada fármaco; ocasionalmente, como alternativa a la insulinización, puede utilizarse un agonista del GLP1 en asociación con MET y/o SU si el IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>. Finalmente, si el control sigue siendo insuficiente, se podría proceder a una insulinización con varias inyecciones al día, manteniendo siempre MET. El consenso entre la Asociación Americana de Endocrinología Clínica y el Colegio Americano de Endocrinología<sup>3</sup> presenta un algoritmo en donde se estratifica la toma de decisión según cifras de HbA<sub>1c</sub>, y sitúa la MET como piedra angular en cualquier tipo de tratamiento; marca claramente la utilización en triple terapia junto a aquella de los nuevos fármacos moduladores del sistema de las incretinas (agonista del GPL1 e inhibidores de la DPP-4) añadiendo SU, GLT o gli-nidas. El uso de insulina lo deja para cuando fracasa esta opción. Pone muchas llamadas indicativo de que hay que buscar el perfil de fármaco más adecuado para la toma de decisión individualizada.

En cambio, como recomendación inicial de triple terapia, la Guía del Ministerio 2008<sup>4</sup>, la Guía del National Institute for Clinical Excellence 2009<sup>5</sup>, el Consenso de la Sociedad Española de Diabetes 2010<sup>6</sup> y el consenso American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes 2009<sup>7</sup> indican que se le ofrezca el tratamiento con insulina añadido al tratamiento combinado previo oral o solo a MET, dejando en segundo lugar el añadir un tercer fármaco oral siempre y cuando sea inaceptable o inapropiada la introducción de insulina.

### **TRIPLE TERAPIA: EVIDENCIA, ¿INSULINA U OTRO FÁRMACO DE DISTINTO MECANISMO?**

Es obvio que la toma de decisión en la combinación de fármacos debe estar sustentada por la investigación disponible. En este sentido, cuando uno hace esta aproximación se encuentra que en los diferentes trabajos (tabla 1)<sup>8</sup> añadir un tercer fármaco, sea oral o insulina, a un régimen de terapia combinada de dos fármacos mejora el control metabólico, aunque no se pueden sacar conclusiones sobre la eficacia o efectividad de la triple asociación sin insulina en el seguimiento, ya que la mayoría de los estudios no llegaron a los 6 y 12 meses y desconocemos, por tanto, sus beneficios en complicaciones microvasculares y macrovasculares. Si tenemos en cuenta el diseño de los estudios y cómo se llevaron a cabo, nos encontramos que la comparación de un estudio con otro es bastante difícil; así, vemos que, por un lado, se consideraron diferentes niveles de HbA<sub>1c</sub> como cifras objetivo y, en segundo lugar, se desconoce el método de estandarización de dichas HbA<sub>1c</sub>.

En una reciente revisión sistemática (2010) sobre la tercera línea de tratamiento en la DM2, la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health<sup>9</sup> no se decanta ni por la terapia oral ni por la insulinoterapia, sino que simplemente analiza el coste-efectividad de cada decisión. Se encontraron 33 ensayos clínicos aleatorizados con una duración de entre 4 y 12 meses, con 8.148 pacientes adultos, que identificaban las ocho clases de fármacos que fueron estratificados (añadido a MET más SU; añadido a suspensión de MET o SU; suspensión de ambos [insulinoterapia en monoterapia]). De todos los trabajos se valoró la HbA<sub>1c</sub>, las hipoglucemias (globales, graves y nocturnas), la ganancia ponderal (IMC), la satisfacción del

**Tabla 1:** Tercer escalón

Triple terapia sin insulina							
Autor	Diseño	N.º pacientes	Seguimiento	Intervención	Comparación	% pacientes con HbA <sub>1c</sub> en objetivos* (reducción de HbA <sub>1c</sub> )	Observaciones
Dailey	ECA	365	24 s	SU + MET + RGZ	SU + MET + placebo	42% frente a 14% (-0,9 frente a +0,1)	Edema, hipoglucemia y ganancia de peso
Charpentier	ECA	299	32 s	SU + MET + PGZ	SU + MET + placebo	44% frente a 4,9% <sup>a</sup> (-1,18%) 13% frente a 0% <sup>b</sup>	<sup>a</sup> HbA <sub>1c</sub> basal < 8,5 <sup>b</sup> HbA <sub>1c</sub> basal > 8,5
Dorkhan	Cohortes	54	26 s	SU + MET + PGZ	—	61% en objetivos disminuyó 7,8 ± 0,9 a 6,3 ± 0,9%, p < 0,001	Después a 18 pacientes durante 12 s se les retiró PGZ, incrementándose de nuevo HbA <sub>1c</sub>
Yale	ECA	200	24 s	SU + MET + TGZ	SU + MET + placebo	43% frente a 6% (-1,4% ± 0,2%)	Se mantuvo el efecto a los 12 meses
Ovalle	Cohortes	35		SU + MET + TGZ	—		
Charbonnel	ECA	1.314	34,5 m	SU + MET + PGZ	SU + MET + placebo	(-0,8% frente a -0,2%)	Estudio de subgrupo del Proactive. Incremento 4 kg de peso y edemas en 29%
Bell	Cohortes	35	37 m	SU + MET + GLT	—	74% (promedio 6,9 ± 0,3%)	
Kiayias	ECA	38	20 s	SU + MET + RGZ 4 mg/día	SU + MET + RGZ 8 mg/día	(-1,1% frente a -1,4%)	Incremento peso > 4 kg
Byrne	Retrospectivo	25	8 s	SU + MET + RGZ	—	(-1,2%)	
Roy	Prospectivo	48	16 s	SU + MET + RGZ	—	61% (-1,8%)	
Roberts	ECA	170	16 s	MET + GLT + SU	MET + GLT + placebo	62,2% frente a 26% (-1,31% frente a -0,33%)	Ganancia de peso, hipoglucemias (51,2% frente a 8,3%)
Bell	Cohortes	35	72 m	SU + MET + GLT	—	51% (n = 18) (6,9 ± 0,2%)	
Lam	ECA	90	24 s	SU + MET + ACA	SU + MET + placebo	(-0,5 frente a placebo +0,1)	Flatulencia relevante (ACA frente a placebo: 28/45 frente a 11/44)
Standl	ECA	154	24 s	SU + MET + MGL	SU + MET + placebo	(-0,55 frente a -0,2%)	
Hermansen	ECA	229	24 s	SU + MET + SIT	SU + MET + placebo	(-0,50 frente a + 0,30%)	Análisis de un brazo del estudio

## Paciente en que la combinación de dos fármacos orales fracasa: ¿tercer fármaco oral o insulina?

**Tabla 1:** Tercer escalón (continuación)

Triple terapia sin insulina							
Autor	Diseño	N.º pacientes	Seguimiento	Intervención	Comparación	% pacientes con HbA <sub>1c</sub> en objetivos* (reducción de HbA <sub>1c</sub> )	Observaciones
Tran	Retrospectivo <i>head to head</i> <sup>c</sup>	48 frente a 45	16 s	SU + MET + RGZ	SU + MET + PGZ	65% frente a 62% (-1,8 frente a -2,1)	<sup>c</sup> Análisis comparativo de dos estudios distintos
Zinman	ECA	533	26 s	MET-RGZ-LRG 1,2 mg/día MET-RGZ-LRG 1,8 mg/día MET + RGZ + placebo		57,5% frente a 53,7% frente a 19% (-1,5% frente a -1,5% frente a -0,5%)	
Schwartz	ECA	188	24 s	SU + MET + GLT	MET-INS MIX	31% frente a 32% (-1,96 frente a -1,95)	Coste promedio 10,40 dólares/día frente a 3,20 dólares/día
Lingvay 2009	ECA	58	3 a	SU + MET + PGZ	MET + INS	Se mantuvo en todo el estudio HbA <sub>1c</sub> 6,0% frente a 6,1%	Pacientes recién diagnosticados (2 meses de evolución) Lingvay 2007: tres meses previos al inicio del estudio, todos los pacientes tuvieron MET + INS con descenso de HbA <sub>1c</sub> -4,9%
Triple terapia con insulina							
Strowig	ECA	28	16 s	INS + MET + TGZ INS + TGZ + MET	INS + MET INS + TGZ	(-0,8) a favor 3 fármacos (-0,3) a favor 3 fármacos	Mayor ganancia de peso en el 2º grupo En ambos grupos disminuyó UI insulina
Rosenstock	ECA	217	24 s	SU + MET + INS	SU + MET + RGZ	(-1,7% frente a -1,5%)	Si HbA <sub>1c</sub> basal > 9,5, la reducción fue mayor con insulina
Holman	ECA	708	52 s	SU + MET + INS MIX 30 SU + MET + INSrap prandial SU + MET + INSba (detemir)	MIX 30	17% frente a 23,9% frente a 8,1% (-1,3% frente a -1,4% frente a -0,8%)	Insulina basal añadida produjo menor riesgo de hipoglucemias y de ganancia ponderal
Holman 2009	ECA	708	3 a	SU + MET + INS MIX 30 SU + MET + INSrap prandial SU + MET + INSba (detemir)	MIX 30	31,9% frente a 44,7% frente a 43,7% 67,7% frente a 73,6% frente a 81,6% <sup>d</sup> (-1,3% frente a -1,4% frente a -1,2%)	<sup>d</sup> La SU fue sustituida por un 2º tipo de insulina
Aljabri	ECA	62	16 s	SU + MET + PGZ	SU + MET + INSba	(-1,9% frente a -2,3%)	Menos hipoglucemias grupo con PGZ

**Tabla 1:** Tercer escalón (continuación)

Triple terapia con insulina							
Autor	Diseño	N.º pacientes	Seguimiento	Intervención	Comparación	% pacientes con HbA <sub>1c</sub> en objetivos* (reducción de HbA <sub>1c</sub> )	Observaciones
Poulsen	ECA	16	24 s	SU + MET + INSRap	INS NPH o MIX	(-1,2% frente a 0%)	A pesar de subir un 50% las unidades en grupo NPH o MIX, no hubo cambios en los valores de la HbA <sub>1c</sub>
Home	ECA	324	24 s	MET + RSG + INSba (NPH o MIX)	INSba (NPH o MIX) + placebo	70% frente a 34% (-1,9% frente a -1,3%)	
Juurinen	ECA	88	24 s	MET + INSba + NAT	MET + INSba + placebo	(-0,41 frente a -0,04)	El grupo NAT mejoró las glucemias posprandiales y tuvo más hipoglucemias
Vinik	ECA	217	24 s	SU + MET + INSba	SU + MET + RGZ	(-1,66% frente a -1,51)	

\*La primera cifra siempre se refiere al grupo de intervención y la segunda al grupo de comparación. Los trabajos difieren en los objetivos de buen control (HbA<sub>1c</sub> < 7 o HbA<sub>1c</sub> < 6,5). No se especifica el método de estandarización de la HbA<sub>1c</sub>.

HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; ECA: ensayo clínico aleatorizado; s: semanas; m: meses; a: años; SU: sulfonilureas; MET: metformina; GLT: glitazonas; TGZ: troglitazona; RGZ: rosiglitazona; PGZ: pioglitazona; NAT: nateglinida; SIT: sitagliptina; ACA: acarbosa; MGL: miglitol; LRG: liraglutida; INS: insulina; INSba: insulina basal; INSRap: insulina rápida; INS MIX: insulina mixta; INS NPH: insulina Neutral Protamine Hagedorn; RSG: rosiglitazona.

paciente, la calidad de vida relacionada con la salud, las complicaciones a largo plazo (cardiovasculares) y las pérdidas debidas a efectos adversos. No se pudieron extraer complicaciones microvasculares. Los resultados en cuanto a descenso de la HbA<sub>1c</sub> fueron similares (rango entre -0,9 y -1,2%) al comparar MET más SU sola o cuando se le añadía el resto de fármacos (insulina basal, insulina bifásica, inhibidores de la DPP-4, agonistas del GLP-1, GLT o insulina basal-bolus). Las meglitinidas y los AFG estuvieron por debajo de aquel rango. La insulina bifásica sería la más efectiva, pues llegó a -1,9% de reducción de la HbA<sub>1c</sub> (con mantenimiento de la MET, pero suspensión de la SU).

Con respecto al peso corporal, la adición de insulina bifásica, insulina basal-bolus o GLT se asocia a aumentos de peso. Los inhibidores de la DPP-4 y los AFG no varían el peso y los análogos del GLP-1 lo disminuyen. Las GLT, los análogos del GLP-1, los inhibidores de la DPP-4 y la insulina basal se asocian con un aumento de hipoglucemias frente al placebo cuando se combinan con MET más SU. Cualquier tipo de estrategia con insulina se asocia a hipoglucemias en comparación con otros fármacos. Los fárma-

cos 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 HbA<sub>1c</sub>, 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 MET y AFG, la HbA<sub>1c</sub>.

En cuanto a la evaluación económica<sup>10</sup>, la adición de insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) a la MET y SU es la actitud terapéutica más coste-efectiva. Añaden, bajo ciertas asunciones, que los inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina) podrían ser la opción más coste-efectiva, si no fuera por la falta de datos clínicos que hace imposible la evalua-



ción económica. El impacto del uso de insulina y las hipoglucemias en la calidad de vida, la incidencia de hipoglucemia en los diversos tratamientos, y la eficacia clínica de los inhibidores de la DPP-4 como terapia de tercera línea serían unos de los factores decisivos que influirían decisivamente en la evaluación económica de todos los fármacos y decantarían con el tiempo la balanza hacia este tipo de nuevos fármacos. Son necesarios estudios bien diseñados en estas áreas con el fin de determinar con más precisión la relación coste-eficacia de los medicamentos más nuevos y más caros contra la diabetes.

### TRIPLE TERAPIA: FELIPE, ¿LE AÑADIMOS INSULINA U OTRO FÁRMACO DE DISTINTO MECANISMO?

En primer lugar, recordamos los objetivos pactados con cifra objetivo de la HbA<sub>1c</sub> de 7% y una pérdida de peso de entre 5-10%. Esto tendremos que conseguirlo sin que exista un aumento del riesgo de hipoglucemia (al menos grave) y del riesgo cardiovascular.

Ante esta situación, se plantea a Felipe que, dado el fracaso de la terapia combinada, es obvio que se debe modificar el esquema terapéutico; por un lado, se le insiste en las medidas no farmacológicas y se le recomienda que reduzca la ingesta calórica para disminuir el peso (calculado un promedio previo de 2.300 kcal/día, se le recomienda que disminuya 500 kcal/día), así como que intercale con el ejercicio aeróbico que viene haciendo (andar) tres días a la semana ejercicios anaeróbicos (ejercicios gimnásticos, cintas elásticas, máquinas de gimnasio, etc., por ejemplo, pesas con incrementos progresivos de los pesos, donde pueda realizar entre 10 y 15 repeticiones sin llegar al cansancio). En cuanto a las modificaciones farmacológicas y teniendo en cuenta que no se encuentra solo, tiene una aceptable educación terapéutica, es responsable de su enfermedad, se adhiere a las medidas no farmacológicas y no le importa iniciar un tratamiento con inyecciones, le propongo que inicie una triple terapia añadiendo a su tratamiento previo insulina basal NPH nocturna en dosis titulada y con control de la glucemia capilar basal; se le informa de las modificaciones que debe realizar en las unidades de insulina, con revisión por enfermería a la semana (y posteriormente, según lo requiera) y nueva evaluación a los tres meses con HbA<sub>1c</sub> y peso.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Bhattacharyya OK, Estey EA, Cheng AY. Update on the Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines. *Can Fam Physician* 2009;55(1):39-43.
2. Grupo de Estudio de Diabetes en Atención Primaria. Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. GEDAPS; 2009. Disponible en: <http://www.redgedaps.org/index.php?idseccion=313>.
3. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, et al.; AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007;13(suppl 1):1-68.
4. 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.
5. NICE. Clinical Guideline. Management of type 2 diabetes: Quick reference guide. London: National Institute for Clinical Excellence; 2009.
6. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol* 2010;26:331-8.
7. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al.; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. 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.
8. Ortega Millán C, Fornos Pérez JA, García Mayor RV, Menéndez Torre E. Triple terapia en diabetes tipo 2: revisión sistemática de la evidencia disponible. *Av Diabetol* 2010;26:222-6.
9. CADTH Therapeutic Review Panel: Third-line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulfonylurea. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2010.
10. CADTH Therapeutic Review Economic Evaluation. Third-line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and sulfonylurea combination therapy. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2010.

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

Mateu Seguí Díaz

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

### ¿Previene la metformina los eventos cardiovasculares?

La metformina (MET) es nuestro antidiabético más popular; es bueno, bonito y barato. Con pocos efectos secundarios, además de controlar la glucemia sin producir hipoglucemias, es capaz de mejorar aspectos tan interesantes en el diabético como ciertos factores de riesgo cardiovascular (FRCV) (lípidos, tensión arterial [TA], peso, etc.). El United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) mostró que en pacientes con sobrepeso la utilización de la MET era capaz de reducir la morbimortalidad cardiovascular en comparación con otros fármacos andiabéticos. Sin embargo, los resultados cardiovasculares según los distintos estudios son heterogéneos, lo que se puede achacar a diversos factores relacionados con la población o el diseño del estudio en cada caso. Por este motivo se propusieron elaborar una metaanálisis que diera algo de luz en este sentido. Los dos metaanálisis anteriores al respecto (Selvin et al., Sáez et al.) no recogieron los estudios más novedosos, como el Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes (RECORD) (ya comentado en otras ocasiones).

Se hizo una búsqueda en Medline, Embase y la Cochrane Library de cualquier ensayo clínico aleatorizado (ECA) hasta el 31 de octubre de 2009 que contuviera la palabra clave «*metformin*». Como criterios de inclusión se introdujeron ECA que comparan la MET con placebo u otros fármacos hipoglucemiantes, o con no terapia farmacológica, con una duración mínima de 52 semanas. Todos ellos deberían incluir los eventos cardiocvasculares (ECV), definidos como infarto agudo de miocardio (IAM) fatal o no fatal, accidente vasculocerebral (AVC), enfermedad arterial periférica o muerte cardiovascular (MCV).

En total se seleccionaron 35 ECA con una duración media de 112 semanas (rango: 52-343) con 7.171 pacientes tratados con MET y 11.301

como comparadores, que dieron como resultado 451 y 775 ECV, respectivamente. Tras excluir los ECA que no contabilizaban los eventos (15), se analizaron 12 que contaron con 5.455 y 8.996 pacientes, respectivamente, contabilizando de esta forma 451 y 775 ECV, respectivamente.

El análisis demostró una asociación entre la MET y la reducción de los ECV frente al placebo o con la falta de terapia farmacológica; sin embargo, no hubo efectos sobre otros comparadores farmacológicos. De manera sorprendente, con nuestra malograda rosiglitazona (dos estudios) la *odds ratio* (OR) fue de 1,06 (0,87-1,28) ( $p = 0,57$ ).

Al parecer, la MET reduce la morbilidad cardiovascular sólo en los estudios con pacientes menores de 30 años o mayores de 65, en aquellos estudios de mayor duración o si en los ECA existe mayor proporción de mujeres.

No hubo efectos significativos en la incidencia de IAM, AVC o insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), en ocho, cinco y seis ECA, respectivamente. Y la MET incrementó la mortalidad en dos ECA cuando se le añadieron sulfonilureas (SU) en comparación con la SU sola.

Concluyen que, según este metaanálisis, la acción de la MET a nivel cardiovascular no añadiría mayor efecto que el puramente del control glucémico, pues su efecto protector desaparece cuando lo comparamos con otros hipoglucemiantes, o no tendría acción cuando se utiliza en no diabéticos, lo que no deja de ser un jarro de agua fría sobre nuestras convicciones cimentadas a partir del estudio UKPDS. Un estudio este en el que la población diabética introducida había sido recientemente diagnosticada (lo que es un factor diferencial, en mi opinión, importante).

- Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and

mortality: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(3):221-8.

### ¿Mejora un programa educativo la coste-efectividad de la automonitoreización glucémica?

El tema de la automonitoreización glucémica (AMG) sigue levantado ampollas en relación con su coste-efectividad y eficacia. El estudio que comentamos se plantea la eficacia que tiene utilizar esta técnica en la consecución del objetivo de alcanzar un buen control metabólico, pues, como señala éste y todos conocemos, los datos actuales no son concluyentes ni en un sentido ni en el otro; unos datos inconsistentes que se achacan a los distintos diseños y a la diferente selección de la población estudiada (no se distingue el grado de control metabólico de la población, por ejemplo), la distinta educación diabetológica, la adherencia terapéutica, etc.

Por todo ello, no es lo mismo enmarcar la AMG dentro de un programa educativo (que proponen) que no hacerlo. Esto lleva a estos investigadores a hacer una evaluación de una intervención en este sentido sobre el control glucémico en pacientes sin tratamiento insulínico y compararlos con pacientes con el tratamiento habitual. Para ello plantean un programa educativo, el Structured Testing Program, que duró 12 meses, a partir del que se hizo una aleatorización por grupos, comparando pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) sin tratamiento insulínico poco controlados (hemoglobina glucosilada [HbA<sub>1c</sub>] mayor de 7,5%) que utilizaban la AMG planificada junto con la atención educativa *ad hoc* y otro grupo en el que hubo visitas educativas protocolizadas, sin entrar en el tema de las tiras de glucemia ni el autoanálisis glucémico.

Los pacientes seleccionados con DM2 eran mayores de 25 años, con HbA<sub>1c</sub> 7,5-12,0%, tratados con dieta, ejercicio, medicación oral o incretín-miméticos inyectables.

El estudio duró 12 meses, en los que se practicaron visitas de seguimiento los meses 1, 3, 6, 9 y 12. Ambos grupos recibieron tiras reactivas y medidores (Accu-Chek Aviva Meter System; Roche Diagnostics) y fueron instruidos en su uso. Sin embargo, los del grupo de intervención recibieron educación sobre la utilización del medidor de glucemia, instrucciones de cómo detectar problemas, cómo solucionarlos,

sobre cambios en su actividad física, las comidas, etc. Los del grupo control no recibieron básicamente formación en relación con la AMG.

Se captaron 34 consultas médicas, de las que 13 fueron grupo control y 21 grupo de intervención. De los 770 pacientes inicialmente captados, sólo 499 cumplieron los criterios de inclusión, con lo que al final quedaron 483 (grupo control, n = 227; grupo de intervención, n = 256). En los 12 meses no hubo hipoglucemias (glucemia inferior a 70 mg/dl) destacables entre los grupos (1,9% en el grupo control y 1,8% en el grupo de intervención). En relación con la HbA<sub>1c</sub>, hubo reducciones significativas de este parámetro; sin embargo, en el grupo de intervención los descensos fueron mayores: 21,2% (0,09) frente a 20,9% (0,10), p = 0,04; y mayores en aquellos pacientes del grupo de intervención con más adherencia a la intervención.

También el grupo de intervención mostró unas glucemias medias pre y posprandiales en todas las comidas más reducidas que el grupo control y hubo menores excursiones glucémicas (menor variabilidad) en un grupo que en el otro. Por otro lado, la frecuencia en las determinaciones de la AMG fue significativamente más baja en el grupo de intervención que en el grupo control.

Se concluye que un programa estructurado sobre la AMG contribuye a mejorar el control metabólico en los pacientes con DM2 en tratamiento no insulínico, en comparación con aquellos que no recibieron esta intervención. Existieron reducciones de la HbA<sub>1c</sub> de un 0,9% en general por el solo hecho de tener disponibles las tiras glucémicas y mayores reducciones en los que hicieron este programa *ad hoc*.

Se echa en falta en este estudio un tercer brazo de control que con los mismos criterios de inclusión no recibiera información alguna con el que comparar, pues las conclusiones, aunque significativas, son discretas y permiten sugerir, pero no afirmar, que la técnica en sí sería más eficaz y coste-efectiva con un programa estructurado *ad*

*hoc.* Con todo, es un espaldarazo al autoanálisis glucémico en los DM2 en tratamiento oral.

- Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, Hinnen DA, Parkin CG, Jelsovsky Z, et al. Structured

self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care* 2011;34:262-7.

### ¿Es efectiva la intervención telefónica en el control metabólico del diabético?

La intervención telefónica como ayuda a la hora de mejorar el autocuidado y los resultados intermedios del diabético no está muy extendida. Los estudios hasta el momento se han ceñido a llamadas de recuerdo automatizadas con enfermeras, llamadas de seguimiento, etc., como una forma de aumentar la adherencia al tratamiento.

El estudio Improving Diabetes Outcomes evalúa el efecto de una intervención telefónica o de una intervención mediante un impreso específico sobre los niveles de HbA<sub>1c</sub> y la adherencia al tratamiento. Se trata, por tanto, de un estudio aleatorizado de intervención sobre el comportamiento, que compara la efectividad de una intervención telefónica con una clásica impresa (que actúa como control) en el Einstein Diabetes Research and Training Center, en colaboración con el Union/Employer Jointly Sponsored Health Benefit Plan, en idiomas inglés o español y sobre individuos mayores de 30 años que utilizaban al menos un antiabético oral un año antes del estudio y con una HbA<sub>1c</sub> mayor de 7,5%.

Todos los participantes pudieron recibir diez llamadas telefónicas en intervalos de 4-6 semanas de su educador tras un año de intervención educativa. Los educadores habían sido entrenados y supervisados por una enfermera educadora. Las llamadas iban dirigidas a detectar las necesidades, sobre todo con la medicación, los cambios de estilo de vida, la dieta y el ejercicio físico, estableciendo objetivos, instruyendo sobre habilidades, planificando, etc., en definitiva, aumentando su capacitación (*empowerment*).

Se determinaron los cambios en el control metabólico (HbA<sub>1c</sub>) antes y tras la intervención mediante tiras reactivas y aparatos de química seca. Además, se determinó la adherencia al tratamiento mediante sistemas de contabilización del número de pildoras dispensadas por farmacia o disponibles por día, aplicando una ratio de

complimentación (MPR) por cada paciente, y mediante encuestas aplicadas por vía telefónica (The four-item Morisky Self-Reported Medication-Taking Scale o The Summary of Diabetes Self Care Activities scale [SDSCA], etc.).

De 4.548 individuos previamente candidatos, 4.021 fueron excluidos (45% rehusaron), y al final quedaron 526 con una HbA<sub>1c</sub> media de 8,6% que fueron aleatorizados en los grupos. La HbA<sub>1c</sub> del grupo telefónico (228) presentó un descenso medio de  $0,23 \pm 0,11\%$ , comparado con una elevación del  $0,13 \pm 0,13\%$  de los 216 del grupo del impreso. Tras ajustar todos los factores concurrentes (edad, sexo, insulinoterapia, etc.), la diferencia de HbA<sub>1c</sub> entre grupos fue de 0,40% (intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,10-0,70,  $p = 0,009$ ).

La evaluación de la adherencia mediante la MPR mostró más de un 20% de mejoría estadísticamente significativa. Otros ítems secundarios (SDSCA) mostraron mejorías en el número de días de comidas saludables, de ejercicio físico mayor de 30 minutos y de horas de televisión. Si bien es cierto que los cambios de ésta no estuvieron relacionados con los descensos de la HbA<sub>1c</sub>, la MPR relacionada con farmacia sí que estuvo significativamente asociada ( $p = 0,01$ ) con las variaciones de la HbA<sub>1c</sub>.

Todo ello indica que un programa de intervención telefónica personalizado con personal entrenado es capaz de mejorar (modestamente) el control metabólico (HbA<sub>1c</sub>), en comparación con una intervención mediante impresos exclusivamente. A más llamadas telefónicas, más mejoría de la HbA<sub>1c</sub>.

En fin, un modesto estudio, en un medio completamente distinto al nuestro y con pacientes diversos, que demuestra lo conocido, pero no suficientemente demostrado, de que la insistencia telefónica dentro un programa estructurado

con educadores en diabetes es capaz de mejorar los objetivos metabólicos de nuestros diabéticos. Sin embargo, cabría analizar la coste-efectividad de la medida, dados los esfuerzos invertidos y los modestos resultados encontrados.

- Walker EA, Shmukler C, Ullman R, Blanco E, Scollan-Koliopoulos M, Cohen HW. Results of a successful telephonic intervention to improve diabetes control in urban adults: a randomized trial. *Diabetes Care* 2011;34:2-7.

### ¿Existe alguna relación entre la vitamina D y la diabetes mellitus?

La vitamina D es conocida por sus efectos óseos, pero también extraóseos, entre los que se encuentra su acción pancreática y sobre la secreción insulínica, de tal modo que existen algunos estudios y un metaanálisis que relacionan su «insuficiencia» con el riesgo de padecer DM2 o síndrome metabólico, aunque los datos no son concluyentes. Como contrapunto, existen otros ocho ECA que muestran que la suplementación con vitamina D3 no afecta a la glucemia o al posible desarrollo de DM2. Y el Nurses' Health Study no encontró en general relación entre la ingesta de vitamina D3 y la incidencia de DM2, pero el grupo que ingirió 1.200 mg de calcio y 800 IU de vitamina D (1,3% de la cohorte) tuvo un menor riesgo de DM2 cuando se la comparó con ingestas de 600 mg de calcio y 400 IU de vitamina D3.

En efecto, teóricamente la vitamina D puede influir en la evolución de la DM2 por el hecho de que existen receptores activos de ésta en las células b-pancreáticas, a la vez que in vitro se ha demostrado que influyen en la insulinosensibilidad y en la insulinosécración.

El objetivo de este estudio fue analizar si existía una relación entre 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y el riesgo de diabetes en una cohorte de mujeres posmenopáusicas que participaban en el estudio Women's Health Initiative (WHI). O sea, se trata de un estudio *post hoc* de los estudios caso-control incluidos en el WHI (1993-98), en mujeres posmenopáusicas de 50-79 años que tras 1-2 años de participar en estudios de tratamiento hormonal sustitutivo o de modificación dietética (36.282) fueron enroladas en un ensayo sobre suplementación de calcio y vitamina D.

Las 5.140 mujeres fueron aleatorizadas a recibir placebo o carbonato de calcio 1.000 mg más 400 IU de 25(OH)D (sin pasar de 1.000 UI/día) diariamente. Se identificaron los casos de fractura de cadera hasta agosto de 2004, se definió el caso de diabetes, la actividad física según los METs (uni-

dad de consumo de O<sub>2</sub> en ml/min por kg. de peso)-horas/semana gastados, la enfermedad cardiovascular y las concentraciones de 25(OH)D.

De las 5.140 mujeres, 1.263 (25%) tuvieron niveles de 25(OH)D de 34,7 nmol/l, 2.741 (53%) 50 nmol/l y 317 (6,2%) debutaron como diabéticas durante los 7,3 años. La ingesta de vitamina D y calcio fue parecida en las mujeres con y sin diabetes, independientemente de su lugar de residencia, insolación, etc. No existieron diferencias entre las del grupo de intervención y placebo en este aspecto.

Por otra parte, al ajustar variables como índice de masa corporal (IMC), hipertensión arterial (HTA), consumo de fibra, de magnesio, actividad física, etc., no se encontró asociación entre los cuartiles según la 25(OH)D y la incidencia de diabetes (OR: 1,01, p por tendencia = 0,94) ni hubo asociación lineal entre ésta y el riesgo de diabetes utilizando puntos de corte en esta variable continua (incrementos de 5 nmol/l).

Se concluye, por tanto, que no existe asociación entre los niveles de 25(OH)D en el suero y la incidencia de diabetes durante siete años en una cohorte multiétnica de más de 5.000 mujeres posmenopáusicas. Esta falta de asociación no se observó ni siquiera en el subgrupo de mujeres obesas.

Dicho de otra manera, la suplementación de carbonato de calcio 1.000 mg más 400 IU de 25(OH)D no redujo el riesgo de desarrollar diabetes en los siete años que duró el estudio.

La *hazard ratio* (HR) por caso incidente de DM2 asociado a dicha suplementación de calcio 1.000 mg más 400 IU 25(OH)D fue de 1,01 (IC 95%, 0,94-1,10). Con todo, y como señalamos al principio con el Nurses' Health Study, ¿cuáles hubieran sido los resultados con dosis superiores a 1.000 UI/día? Pues no lo sabemos.



- Robinson JG, Manson JE, Larson J, Liu S, Song Y, Howard BV, et al. Lack of association between

25(OH)D levels and incident type 2 diabetes in older women. *Diabetes Care* 2011;34(3):628-34.

### ¿Se puede apretar el dedo y utilizar la segunda gota para medir la glucosa capilar?

En un comentario anterior ya hablamos de la importancia de la educación diabetológica en la AMG mediante tiras reactivas. Otro aspecto, sin embargo, del que no se habla nunca es la importancia de utilizar la primera o la segunda gota de sangre en la AMG. Las guías de la American Diabetes Association (ADA), por ejemplo, recomiendan utilizar la primera gota de sangre tras lavarse las manos.

Los estudios al respecto son muy limitados (sólo dos), uno en 53 y otro en 25 voluntarios, y no encuentran diferencias significativas, aunque éste último sí mostró diferencias cuando se manipulaba fruta antes de la punción.

La realidad es que, como muestra este trabajo, existen recomendaciones diversas al respecto que pueden ser causa de resultados distintos; así, desde utilizar la primera gota tras lavarse las manos con agua y jabón y desinfectar el dedo, a utilizar la segunda gota tras el mismo procedimiento, o utilizar la segunda gota sin lavarse las manos. Y en todos ellos se recomienda no apretar el dedo, pues esta maniobra podría influir en la concentración de glucosa capilar.

La realidad es que en nuestro medio se hace desinfectando con alcohol y apretando el dedo, maniobra cuya trascendencia desconocemos.

Por todo ello, este trabajo es muy interesante, pues se cuestiona sobre las variaciones en la glucosa capilar (más de un 10% de variación), según se utilice la primera o la segunda gota, y todo ello en situaciones diversas: 1. sin lavarse las manos, 2. después de manipular fruta (manzana o plátano), 3. después de lavarse los dedos tras haber tocado fruta, y 4. después de aplicar diferentes presiones sobre el dedo (apretar para sacar la gota).

Se trata de un trabajo realizado en Holanda sobre pacientes diabéticos mayores de 18 años tratados con insulina, de un departamento de medicina interna de Isala Clinics, en Zwolle (Países Bajos), entre septiembre de 2009 y febrero de 2010.

Se midieron las concentraciones de glucemia capilar en dos gotas consecutivas de sangre, medidas en las cuatro circunstancias anteriormente señaladas. Salvo en la cuarta situación, específica, en el resto no se hizo presión sobre los dedos para obtener la gota de sangre. En esa situación se utilizó un manguito de un manómetro de presión arterial alrededor de la falange del dedo medio hasta llegar a la presión de 240 mmHg, o en el dedo anular hasta los 40 mmHg, y tras ello se realizó la punción. La concentración de glucemia media se obtuvo de la media del resultado de la primera y la segunda gota, que se utilizó como valor control en cada situación. Para ello se utilizó el sistema Accu-Chek Compact y un manómetro Speidel-Keller con un manguito neonatal.

Se consideraron relevantes en este estudio variaciones en la glucosa capilar iguales o mayores del 10% o una diferencia de 0,82 mmol/l, aunque variaciones de 4,2 mmol/l fueron consideradas clínicamente relevantes.

Se estudiaron 123 pacientes DM1 y se encontró un 2-4% de variación en aquellos en los que la medida con la segunda gota fue igual o mayor del 10% que la primera:

- Si no se lavaban las manos, hubo al menos un 10% de diferencia comparado con el control en relación con la medida de la primera y la segunda gota, encontrándose en el 11% ( $p < 0,001$ ) y el 4% ( $p < 0,001$ ) de los participantes, respectivamente.
- Si se exponían a tocar fruta antes, se encontró un 10% o más de concentraciones de glucosa en la primera gota en el 88% de los pacientes ( $p < 0,001$ ), comparado con el control. En el 11% de los casos la concentración de la segunda gota fue un 10% más alta que en el control ( $p < 0,001$ ).
- Si se procedía a lavarse las manos tras manipular fruta, se encontró que un 4% ( $p < 0,001$ ) y un 5% ( $p = 0,189$ ) de los estudiados mostraron diferencias superiores al 10% en las concentraciones de glucosa en comparación con el control.

- En cuanto a las diferentes presiones sobre el dedo, muestra que la concentración de glucosa se incrementa cuando la presión crece. Con presiones de 40 mmHg se observan diferencias de un 10% con comparación con los controles en la primera y segunda gota en el 5% ( $p = 0,055$ ) y el 10% ( $p = 0,009$ ) de los participantes, respectivamente. Con 240 mmHg se produce en el 12% ( $p = 0,018$ ) y el 13% ( $p = 0,217$ ) de los participantes.

Concluyen que la primera gota puede utilizarse para automonitorizarse la glucosa, pero sólo después de lavarse las manos y secárselas bien. En caso

de no lavarse las manos, se puede utilizar la segunda gota, siempre que no se haya manipulado fruta antes, sin que importe qué dedo se utilice y evitando siempre presionar el pulpejo (da lecturas engañosas). Sin embargo, esta última recomendación no se correspondería con el sistema que habitualmente utilizamos de presionar el dedo para sacar la sangre, aunque al parecer no había otra forma de estudiarlo. De ponerse alcohol nada se dice.

- Hortensius J, Slingerland RJ, Kleefstra N, Logtenberg SJ, Groenier KH, Houweling ST, et al. Self-monitoring of blood glucose: the use of the first or the second drop of blood. *Diabetes Care* 2011;34(3):556-60.

### ¿Existen diferencias en los resultados y los costes sanitarios en la aplicación de las guías de práctica clínica en el diabético?

Las guías de práctica clínica (GPC) son unas herramientas que ayudan a condensar la evidencia científica y a hacerla llegar a los clínicos en forma de recomendaciones según sus niveles de evidencia. Son un método eficaz para contener la variabilidad asistencial y los costes sanitarios al aumentar la coste-eficacia del sistema sanitario. Sin embargo, el crecimiento de las GPC ha sido imparable y no todas ellas tienen los mismos objetivos ni están dirigidas al mismo tipo de población, y muchas veces no tienen la misma calidad. Un ejemplo es el tratamiento del riesgo cardiovascular que hacen las distintas GPC disponibles, con diferencias en los umbrales a partir de los cuales se tienen que tomar las decisiones clínicas o introducir la medicación, que no siempre están en consonancia con la evidencia científica disponible hasta el momento. Un ejemplo paradigmático son los niveles del colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) o de la TA, por ejemplo, a partir de los cuales se ha de empezar a medicar un paciente con DM2.

La falta de transparencia en la metodología y los posibles conflictos de interés con que se hacen las guías han sido un tema criticado, pues pueden tener una repercusión directa en las recomendaciones. Todo ello hace que sorprendentemente haya una gran variabilidad en las guías de que actualmente se dispone internacionalmente. De modo que este trabajo se plantea comparar las distintas GPC sobre el manejo de la HTA y de la hiperlipemia (HLP) en pacientes con DM2 y demostrar qué resultados generan los cambios en las recomendaciones de és-

tas utilizando un modelo de Markov en DM2 (la historia natural del paciente con DM2, considerando el control glucémico [ $HbA_{1c}$ ], la HTA y la dislipemia) relacionando con la prevención primaria, y todo ello con la probabilidad de presentar una enfermedad coronaria o un AVC, calculando su riesgo absoluto y el número de pacientes a tratar (NNT), y a la sazón el coste esperado por evento evitado. Para el tratamiento de la HLP se consideró el tratamiento con estatinas en primer lugar, seguido de los fibratos; para la HTA, el tratamiento mediante tiazidas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, betabloqueantes e inhibidores de los canales del calcio. Asumiendo un número similar de tasas de efectos secundarios en todas las GPC y una adherencia óptima en todos los pacientes, se evaluó el impacto en la población norteamericana utilizando los precios actuales de los medicamentos en Estados Unidos (2009 Red Book Average Wholesale Prices) y la base de datos del Mayo Clinic Diabetes Electronic Management System Data Set (663 pacientes entre 1997-2006), con los que se hicieron las estimaciones de los parámetros. Las tasas de ECV o de AVC se calcularon a partir del UKPDS, y la probabilidad de muerte por otras causas a partir de las tablas del National Center for Health Statistics. Con todo ello se calculó en dicha cohorte el efecto de cada una de las intervenciones farmacológicas sobre los FRCV. Se valoraron las GPC tales como el Adult Treatment Panel (ATP) II y III, los docu-

mentos sexto y séptimo del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment, of High Blood Pressure, y las GPC canadiense, de las sociedades europea, británica y australiana para el tratamiento de la HLP y la HTA.

De todas ellas se midieron las probabilidades de ECV y de AVC, los NNT por esperanza de vida (entre 40 y 80 años o muerte) y el número de eventos evitados por cada 1.000 pacientes tratados. Tras ello, se mostró que la probabilidad de tener un evento fue del 68,5% en los varones y del 54,5% en las mujeres; a partir de aquí hubo pequeñas diferencias (2,1% en varones y un 2,2% en mujeres) en los NNT y en el coste de los medicamentos, según las distintas GPC. La evaluación del control intensivo de la TA al modo del Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) mostró un impacto pequeño en el tratamiento. Concluyen que la aplicación de las distintas GPC en la HLP y la HTA en el diabético tiende a tener la misma efectividad en todas ellas, y que las GPC americanas son las más eficientes comparadas con las otras, lo cual explican por los objetivos lipídicos propuestos. Existen pocas variaciones entre las distintas GPC en la HTA; las diferencias achacadas se deben al distinto manejo de la dislipemia. Del mismo modo, aplicando los costes por medicación según Estados Unidos, no existen cambios en su eficiencia.

Lo más importante estaría en las diferencias derivadas de considerar la DM2 como un equivalente coronario (GPC ATP III), de tal modo que disminuiría la probabilidad de tener un ECV en un 1,8% en los varones y en un 1,9% en las mujeres, pero a costa de aumentar el coste económico de la estrategia. De la misma forma, la simulación del tratamiento intensivo sugerido en el ACCORD generaría pequeños beneficios y aumentaría de manera importante los costes. Concluyen que entre las distintas GPC existen diferencias significativas básicamente en los costes, pero no en los resultados, de tal modo que tratar a un millón de varones con DM2 según GPC (australiana frente a estadounidense) se traduce en diferencias importantes en los costes con diferencias mínimas en los resultados en la salud. En cuanto al tratamiento de la HLP, la GPC de Nueva Zelanda sería la más eficiente, mientras que el ATP III la que menos, según se considere o no la DM2 como un equivalente coronario. Con todo, no hay que olvidar que las conclusiones se deben a un estudio estadístico simulado en situaciones ideales, donde no hay variaciones de cumplimiento terapéutico, efectos adversos, etc.; por tanto, la realidad incluso puede ser mayor.

- Shah ND, Mason J, Kurt M, Denton BT, Schaefer AJ, Montori VM, et al. Comparative effectiveness of guidelines for the management of hyperlipidemia and hypertension for type 2 diabetes patients. PLoS One 2011;6(1):e16170.

## ¿Puede la glimepirida prevenir la diabetes en prediabéticos?

Es conocida la implicación de los estilos de vida y de ciertos fármacos antidiabéticos en el retraso o la prevención de la DM2. Así, la metformina (MET) y la rosiglitazona lo han demostrado, pero otros como la nagletinida, según comentamos en reseñas anteriores de otros números de esta revista, no. En relación con los secretagogos, las metiglinidas con el estudio NAVIGATOR no demostraron que pudieran retrasar el debut de la DM2 en intolerantes a la glucosa (ITG), pero faltaba saber cómo se comportaban las sulfonilureas (SU), pues las evidencias hasta el momento no eran concluyentes.

El estudio que comentamos, Nepi ANtidiabetes StudY, es un ECA a doble ciego que evaluó si añadir una dosis baja de SU (1 mg de glimepirida; Amaryl®) a los cambios en los estilos de vida en

288 pacientes con síndrome metabólico, o un familiar de primer grado con DM2 o con glucosa basal alterada definida por dos resultados positivos (5,6-6,0 mmol/l), permitía retrasar el inicio de la DM2 en 23 centros de Atención Primaria. Se excluyeron aquéllos con algún ECV previo durante los últimos 12 meses. Los pacientes fueron tratados con glimepirida (138) o placebo (136) durante cinco años o hasta que debutaron como diabéticos. Se definió la DM2 como dos valores consecutivos superiores o iguales a 6,1 mmol/l.

Los resultados fueron bastante similares en ambos grupos. De los participantes, 71 interrumpieron el tratamiento prematuramente y 96 pacientes debutaron como DM2, 41 (30,1%) en el grupo de glimepirida y 55 (39,9%) en el de placebo. La tasa

de conversión durante los cinco años fue del 9,8% (1,96% por año), con una menor conversión en el grupo de la glimepirida, pero sin significación estadística (0,072). La tasa de conversión en el grupo de la glimepirida se redujo un 36% tras los cinco años; sin embargo, todo ello sin significación estadística (OR: 0,739,  $p = 0,151$ ). Cabe destacar que los niveles de proinsulina, HbA<sub>1c</sub> y proteína C reactiva fueron más altos en el grupo de la glimepirida que en el de placebo.

Se concluye que, aun existiendo una diferencia de un 10% en las tasas de conversión entre los grupos, estos resultados no avalan la recomendación de añadir dosis bajas de SU, o concretamente de glime-

pirida, a los estilos de vida como estrategia para prevenir o retrasar el debut de la DM2 en individuos genéticamente predispuestos. La importancia, en mi opinión, se encuentra en realizar un estudio en pacientes prediabéticos con glucosa basal alterada (GBA) y no, como es habitual, en ITG, y que la molécula consiguiera retrasar, aunque no significativamente, la DM2. Lo que inquieta es la alta tasa de abandonos.

- Lindblad U, Lindberg G, Månsson NO, Ranstam J, Tyrberg M, Jansson S, et al. Can sulphonylurea addition to lifestyle changes help to delay diabetes development in subjects with impaired fasting glucose? The Nepi ANtidiabetes Study (NANSY). *Diabetes Obes Metab* 2011;13:185-8.

**El ACCORD a los cinco años; se mantienen los resultados, aun igualándose los objetivos metabólicos**

La relación entre la glucemia y el riesgo cardiovascular no es un asunto totalmente dilucidado, aunque existen estudios que indiquen esta asociación. El estudio ACCORD se diseñó para comparar dos ramas, una de tratamiento convencional (HbA<sub>1c</sub>: 7-7,9%) y otra de tratamiento intensivo (HbA<sub>1c</sub> inferior a 6%) en la reducción de los ECV en DM2 mayores, evolucionados (más de 10 años de evolución), con elevado riesgo cardiovascular y HbA<sub>1c</sub> superior a 7,5%. Es conocido que antes de la finalización del estudio (a los 3,5 años, en febrero 2008) se recomendó su suspensión por motivos de seguridad, al aumentar la mortalidad en el brazo intensivo. Se achacó primariamente la causa al aumento de las hipoglucemias en el brazo intensivo, aunque posteriores *post hoc* del estudio analizando detenidamente esta causa no lo dejaron tan claro.

En este estudio se muestran los cambios sucedidos en los resultados tras los 17 meses posteriores, es decir, a los cinco años, con 3,7 años de intervención previos. En este último período el objetivo del brazo intensivo (HbA<sub>1c</sub>: 6,4%) pasó a ser el del estándar (HbA<sub>1c</sub>: 7,5%), al finalizar el estudio; además de intervenir en el control lipídico y tensional estricto en ambos brazos, hasta junio de 2009. Los objetivos principales fueron los ECV (IAM, AVC, MCV) y secundarios (muerte por cualquier causa). Se han publicado en otros documentos los efectos microvasculares al final de dicho período.

Al finalizar el estudio la HbA<sub>1c</sub> media del brazo intensivo fue de 7,2%, y la del convencional de 7,6%; los porcentajes de medicación fueron simila-

res en ambos grupos y las tasas de IAM no fatal fueron más bajas en el grupo de tratamiento intensivo que en el convencional: 1,18% frente a 1,42%; HR: 0,82 (IC 95%: 0,70-0,96,  $p = 0,01$ ), al tiempo que las tasas de muerte no cardiovascular no fueron significativas: 0,74% frente a 0,57%; HR: 1,29% (IC 95%: 1,04-1,60;  $p = 0,07$ ), y parecidas a las obtenidas en el período de transición de objetivos. Del mismo modo, si en el período de transición las tasas de muerte fueron un 21% más altas en el grupo intensivo que en el convencional, fueron del 19% al final del estudio, sin que hubiera diferencias destacables en cuanto a las causas de muerte.

Se observa que la intervención intensiva genera más muertes que la convencional y que se mantiene con el tiempo, aun igualando los objetivos metabólicos. Sin embargo, al igualarse las tasas de hipoglucemias graves en el período transicional, este hecho no explica que sea la causa principal que distinga un grupo de otro en el período pretransicional, como tampoco lo explicarían los niveles de HbA<sub>1c</sub> o la proporción de fármacos, que en ambos tienden a igualarse. ¿Será la consecuencia de la interacción de distintos factores, que en solitario no muestran diferencias? O, como se intuye en la discusión, ¿la distinta combinación de fármacos entre una rama y otra pudiera ser la variable confusora que mantuviera los resultados?

- ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818-28.



¿Cuál es el umbral óptimo de hemoglobina glucosilada a partir del cual los beneficios superan a los inconvenientes en el diabético tipo 2 evolucionado?

Los últimos estudios sobre el tratamiento intensivo de la glucemia han puesto el dedo en la llaga sobre el hecho de que más no siempre es mejor en el diabético; de que, aunque el buen control glucémico es capaz de disminuir la mortalidad cardiovascular y las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, etc.), existen varios estudios recientes que han demostrado en diabéticos evolucionados que el control estricto no mejora el riesgo cardiovascular e incluso puede empeorarlo. Sabemos que el umbral del 7% en la HbA<sub>1c</sub> sería el límite a partir del cual aumentan todos los riesgos en el diabético y que no conviene rebasar según las principales GPC. En este aspecto, el año 2008 marcó un antes y un después, pues tres estudios importantes con brazos de control intensivo y HbA<sub>1c</sub> inferiores a 7% no demostraron mejoría en el riesgo cardiovascular en ese tipo de pacientes. Para consolidar estas conclusiones, a final de 2008 se propusieron realizar un metaanálisis, que ahora comentamos, que incluyera los principales estudios hechos hasta el momento y que relacionara el nivel de la HbA<sub>1c</sub> con las complicaciones vasculares en DM2. Para ello hicieron una búsqueda en Medline, Embase (desde 1980 a finales de 2008) y la Cochrane Library (4-2008), utilizando palabras clave y siguiendo los criterios de que fueran ECA, que compararan dos brazos, uno de tratamiento intensivo (HbA<sub>1c</sub> < 7,0%) y otro convencional (7,0-7,9%), sobre los ECV en DM2. El objetivo principal fue determinar los eventos macrovasculares (enfermedad coronaria, AVC y vasculares periféricos). De los 797 estudios identificados, 789 fueron rechazados por no cumplir los criterios de inclusión, de tal modo que sólo se incluyeron ocho, si bien es cierto que para determinar los ECV y los AVC se utilizaron sólo tres estudios y dos para la enfermedad arterial periférica. En el primer caso no hubo diferencias entre ambos brazos: RR: 0,96 (IC 95%: 0,92-1,02); y en el

segundo tampoco: RR: 0,91 (IC 95%: 0,80-1,04). En cuanto a la mortalidad por cualquier tipo de causa (tres estudios), tampoco hubo diferencias: RR: 1,02 (IC 95%: 0,81-1,29). A nivel microvascular, por su parte, y dejando al margen los resultados del ACCORD del año pasado (no tenidos en cuenta, dado que este metaanálisis es anterior), se basaron sólo en dos estudios y no encontraron diferencias significativas: RR: 1,06 (IC 95%: 0,75-1,51). Las hipoglucemias (tres estudios), como era conocido, fueron más frecuentes en el brazo intensivo que en el convencional: RR: 2,34 (IC 95%: 1,64-3,35). Si los umbrales de la HbA<sub>1c</sub> se encontraban entre 7,0-7,9%, se producía una mejoría microvascular (nefropatía: RR: 0,43, IC 95%: 0,28-0,65, retinopatía: RR: 0,68, IC 95%: 0,51-0,90) sin aumento del riesgo de hipoglucemia, aunque sin influencia en los eventos macrovasculares (cinco estudios, RR: 0,98, IC 95%: 0,84-1,14). Este metaanálisis tiene el valor de distribuir los resultados en dos subgrupos de tratamiento intensivo, el menor de 7% y el de 7,0-7,9% de HbA<sub>1c</sub>, y a pesar de ello, demuestra que no existe mejoría macrovascular alguna en el diabético evolucionado, a la vez que existe un aumento del riesgo de hipoglucemias cuando la HbA<sub>1c</sub> es < 7%. Cuando los objetivos los fijamos entre 7-7,9%, sí que se observan beneficios microvasculares, aunque no macrovasculares, sin aumentar el número de hipoglucemias graves. Esto demostraría que este intervalo, entre 7-7,9%, sería el objetivo que deberíamos plantearnos en pacientes con una DM2 consolidada y riesgo cardiovascular, lo que haría replantear los objetivos de las GPC en este tipo de pacientes.

- Ma J, Yang W, Fang N, Zhua W, Wei M. The association between intensive glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:596-603.

¿Puede la hemoglobina glucosilada ser un factor predictor de diabetes en el futuro?

La HbA<sub>1c</sub> es un parámetro de control metabólico del diabético, pues está relacionado con el riesgo de padecer complicaciones microvasculares y, en menor grado, macrovasculares. Su utilización reciente como prueba en el diagnóstico ha creado cierta polémica (que ya hemos comentado en otras ocasiones en esta revista), por su distinta sensibilidad y especificidad en relación con la glucosa basal. Los umbrales propuestos han sido

discutidos según lugares geográficos y razas, y se ha buscado aquel que tenga una mayor correlación con la glucosa basal. El propuesto por el International Expert Committee y las distintas sociedades internacionales, American Diabetes Association (ADA), Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y la International Diabetes Federation (IDF), fue refrendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el año



pasado y situado en 6,5% (repetido en dos ocasiones), como es conocido.

El objeto del siguiente estudio es valorar el valor predictivo de cada valor de la HbA<sub>1c</sub> en el riesgo de padecer DM2 en el futuro. Para ello utilizaron una cohorte retrospectiva de 12.589 pacientes de dos departamentos del Department of Veterans Affairs (VA) Medical Centers captados de una base médica electrónica, que tenían al menos un valor de HbA<sub>1c</sub> inferior a 6,5% entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2001, que no hubieran sido diagnosticados de DM2 y tuvieran al menos una visita de seguimiento. Todos ellos fueron seguidos durante ocho años (hasta el 31 diciembre de 2008) en previsión de un futuro diagnóstico de DM2. La distribución de la HbA<sub>1c</sub> se hizo estratificándola en cinco grupos: 4,5%, 4,5-4,9%, 5,0-5,4%, 5,5-5,9% y 6,0-6,4%; el valor más bajo fue el valor de referencia (4,5%) y el utilizado como comparador. Se desarrolló un modelo de regresión múltiple, utilizando la HbA<sub>1c</sub>, la edad, la presión arterial y el IMC como predictores del riesgo de padecer DM2 a los cinco años, tomando a los pacientes que no desarrollaron DM2 como grupo control. Se desarrollaron dos curvas operativas (ROC) y una ecuación de riesgo con los datos aportados.

Se eligieron 12.589 participantes que habían tenido una HbA<sub>1c</sub> durante el período basal. Se excluyeron 217, al no tener ninguna visita en este período; junto con las pérdidas, al final se estudió a 12.375 personas. El estrato de HbA<sub>1c</sub> de 4,5% y el de 4,5-4,9% tuvieron un riesgo de desarrollar DM2 parecido, que se incrementó a partir del umbral de

5%. A partir de este punto el riesgo en forma de OR fue de 1,57 en el estrato de HbA<sub>1c</sub> 5,0-5,4%, de 4,54 en el de HbA<sub>1c</sub> 5,5-5,9%, y de 14,93 cuando la HbA<sub>1c</sub> se encontró entre 6,0-6,4%, comparadas con la HbA<sub>1c</sub> de 4,5% ( $p = 0,0001$ ), que fue tomada como referencia o control.

Así, concluyen que el nivel de HbA<sub>1c</sub> es predictivo de un desarrollo ulterior de DM2 en un período de ocho años, y que este riesgo se incrementa progresivamente a partir del valor de 5% de HbA<sub>1c</sub> y llega a una OR superior al 16 cuando el intervalo de este parámetro se encuentra entre 6,0-6,4% (con una incidencia acumulada del 80%).

Todo ello nos muestra que se debería intervenir precozmente en la modificación de los estilos de vida en estos pacientes, pues aquellos que se encuentran en estratos prediabéticos tienen riesgo claro de debutar en DM2 con el tiempo, algo por otra parte conocido. Con todo, hay que tener en cuenta las limitaciones del estudio relativas al sesgo producido en la captación de los participantes (incluir a los que sólo tenían una HbA<sub>1c</sub> previa y que estuvieran en un registro informatizado), la edad (personas mayores) y la raza (blanca); también, el que dispusieran de la HbA<sub>1c</sub> selecciona cierto tipo de pacientes con factores de riesgo de ser diabéticos, lo que no es un asunto baladí. Sea como fuere, es un dato que sugiere (aunque no demuestra) que la HbA<sub>1c</sub> tendría cierto valor predictor de debutar como diabético en el futuro.

- Cheng P, Neugaard B, Foulis P, Conlin PR. Hemoglobin A1c as a predictor of incident diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:610-5.

### ¿De qué manera influye la diabetes y la glucemia basal en la mortalidad del diabético?

Es conocido que la DM2 está asociada a un riesgo aumentado de ECV, pero también de enfermedad oncológica, lo que influye negativamente en la expectativa de vida del diabético. Lo que no queda claro es si esta asociación se debe directamente a su disfunción glucémica o a otros factores que se presentan de manera concomitante (resistencia a la insulina, obesidad, etc.). El trabajo que se comenta intenta dilucidar cuál es la asociación entre los niveles de glucemia y el riesgo de muerte según causas específicas en 820.000 personas y su expectativa de vida. Es parte del Emerging Risk Factors Collaboration, cuyos resultados fueron publicados anteriormente en relación con la asociación entre lípi-

dos, marcadores inflamatorios, etc., y el riesgo de ECV o con la causa específica de muerte. Los 820.900 participantes de 97 estudios prospectivos incluidos no presentaban enfermedad cardiovascular, 40.116 tenían historia de DM2 en el momento del estudio, y la clasificación de la causa de muerte de los 123.205 fallecidos se hizo por la International Classification of Diseases, basándose en los certificados de defunción. Todo ello se confrontó con otros factores antropométricos, físicos (TA, colesterol, etc.), medicación, etc. El estudio mostró que las tasas globales de muerte eran más altas entre los diabéticos que entre aquéllos sin DM2 (29 frente a 12 por 1.000 personas/año entre los varones, y 23 frente a

7 por 1.000 personas/año en las mujeres). Por causas específicas, por ejemplo, en mortalidad por cáncer, hubo 7 frente a 4 por 1.000 personas/año en los varones y 4 frente a 3 por 1.000 personas/año en las mujeres; en MCV, 13 frente a 5 por 1.000 personas/año en los varones y 11 frente a 2 por 1.000 personas/año en las mujeres. Según las HR, existirían 1,80 (IC 95%: 1,71-1,90) por mortalidad por alguna causa, 1,25 (IC 95%: 1,19-1,31) por muerte por cáncer y 2,32 (IC 95%: 2,11-2,56) por MCV. Al comparar diabéticos con no diabéticos, aquéllos tuvieron mayor asociación con cáncer de hígado, páncreas, ovario, colorrectal, pulmón, vejiga y mama. Al margen de éstas, la DM2 también estuvo asociada con muerte por enfermedad renal, hepática, neumonía u otras enfermedades infecciosas, y con enfermedades mentales, digestivas, neurológicas o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En este aspecto los niveles de glucemia basal estaban relacionados (no linealmente) con el riesgo de muerte. Niveles superiores a 100 mg/dl (5,6 mmol/l) se asociaron con mayor riesgo de muerte, de modo que la HR por cada 18 mg/dl (1 mmol/l) por encima de este umbral se asoció con una HR de 1,05 (IC 95%: 1,03-1,06) por muerte por cáncer, un 1,13 (IC 95%: 1,11-1,15) por muerte vascular, 1,10 (IC 95%: 1,07-1,12) por muerte no vascular y un 1,10 (IC 95%: 1,09-1,11) por alguna causa de muerte.

En cuanto a los años de vida perdidos en adultos en la edad media con diabetes y sin ECV conocida, se encontró que los pacientes con DM2 morían seis años antes que los no diabéticos, por lo que se concluye que el hecho de ser diabético se asocia a un riesgo mayor de muerte prematura por cáncer, enfermedades infecciosas, causas externas, autolisis, enfermedades degenerativas, todo ello independiente de otros factores de riesgo, de tal modo que el 40% de los años perdidos de vida pueden ser achacados a enfermedades no cardiovasculares, entre las que el 10% correspondería al cáncer.

Si se ajustan estos datos con otros factores de riesgo (TA, marcadores inflamatorios, insulina, función renal, etc.), no se observan alteraciones en la asociación entre diabetes y mortalidad, lo que los descarta como factores responsables del mayor riesgo del diabético. Todo ello refuerza el papel de las medidas que se puedan aplicar en la prevención de esta patología. Con todo, al margen de tratarse de un gran estudio poblacional, pueden existir sesgos producidos por la medicación (antidiabéticos, aspirina, etc.), la dieta, la actividad física.

- Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-41.

### Claras diferencias entre las glitazonas

Desde que se retiró la primera glitazona, la troglitazona, por su toxicidad hepática, sólo dos sustancias de esta familia se han llegado a comercializar, la rosiglitazona y la pioglitazona; sin embargo, el metaanálisis de Nissen en 2007 dio el pistoletazo de salida hacia la demostración de que la rosiglitazona aumentaba el riesgo de infarto de miocardio y de la MCV. La pioglitazona, por su parte, con el Pro-active (2004) parecía que podía tener beneficios cardiovasculares. Sin embargo, en ambas sustancias se demostró que eran capaces de aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca y de fracturas.

La European Medicines Agency recomendó la retirada de comercialización de la rosiglitazona, mientras la Food and Drug Administration la mantenía en el mercado americano con unas restricciones muy claras. El problema que plantea este metaanálisis es que, a pesar de todo lo sucedido, no

existen ECA que comparen ambas moléculas; lo único que existe son estudios observacionales, que, como no podría ser de otra manera, acusan los efectos confusionales de los FRCV y de la comorbilidad subyacente en cada paciente; de ahí que se propusieran comparar los efectos de ambas moléculas sobre los resultados cardiovasculares a partir de los estudios observacionales publicados. Para ello, se seleccionaron estudios observacionales controlados (no aleatorizados), en forma de cohortes o estudios caso-control de pacientes en los que se comparaba la rosiglitazona con la pioglitazona; como objetivo principal tenían el IAM, y como objetivo secundario la insuficiencia cardíaca y la mortalidad global. Se extrajeron los estudios de Medline y Embase hasta septiembre de 2010. Encontraron 16 estudios observacionales que incluían a 810.000 pacientes (429.000 con rosiglitazona frente a 381.000 pioglitazona), entre 54-76 años y con un rango de

seguimiento entre 105 días y 7,1 años. En cuanto al IAM, la rosigitazona (15 estudios), en comparación con la pioglitazona, se asoció a un incremento en la OR del 1,16 (IC 95%: 1,07-1,24;  $p < 0,001$ ). En cuanto a la insuficiencia cardíaca (ocho estudios), la OR también fue más alta en la rosigitazona que en la pioglitazona: 1,22 (IC 95%: 1,14-1,31;  $p < 0,001$ ). En cuanto a la mortalidad global (ocho estudios), la OR también fue más alta en la rosigitazona que en la pioglitazona: 1,14 (IC 95%: 1,09-1,20;  $p < 0,001$ ). El NNT para producir un efecto secundario al año en la rosigitazona fue de 587 (IC 95%: 392-1.339), que a efectos prácticos significa incrementar en 170 los IAM, en 649 las insuficiencias cardíacas y en 431 las muertes por cada 100.000 pacientes que recibieron rosigitazona en vez de pioglitazona.

Por esto, concluyen que la utilización de la rosigitazona, comparada con pioglitazona, incremen-

ta la OR del IAM aproximadamente en un 16%, en un 23% la de la insuficiencia cardíaca y en un 14% la de la mortalidad global, y todo ello aportado por la observación de alrededor de 810.000 pacientes y sin que exista una heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios que integran este metaanálisis. El que haya diferencias clínicamente significativas entre ambas moléculas tendría que ver con una explicación bioquímicamente plausible; tal es el caso de que la rosigitazona eleva los triglicéridos y el colesterol LDL y que esta sustancia tendría mayor potencia agonista de los receptores *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPAR $\gamma$ ) renales (le conferiría, por tanto, mayor potencia en la retención de líquidos).

- Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2011;342:d1309.

### Pequeñas variaciones en la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular entre comunidades autónomas en España

Los estudios epidemiológicos sobre los FRCV en nuestro país dan resultados diversos en las tendencias del colesterol, del control de la HTA, de la prevalencia de la obesidad, de la DM2 y del tabaquismo. Tampoco la Encuesta Nacional de Salud es un buen método con el que determinar los FRCV. Por esto, se propusieron el objetivo de analizar la prevalencia global de los distintos FRCV en 11 estudios de diversas comunidades autónomas determinando su variabilidad geográfica.

Se compone de estudios con muestras aleatorias y con base poblacional y, por tanto, representativos del 70% del territorio español con tasas de respuesta buenas (de alrededor del 73%).

Los estudios utilizados fueron el ARTPER (Cataluña-Barcelona), el CDC de Canarias (Canarias), el CORSAIB (Islas Baleares), el DINO (Murcia), el DRECA-2 (Andalucía), el HERMEX (Extremadura), el PREDIMERC (Madrid), el RECCyL (Castilla y León), el REGICOR (Cataluña), el RIVANA1 (Navarra) y el TALAVERA (Castilla-La Mancha). Todos ellos incluyeron a individuos entre 35-74 años, salvo el ARTPER, que incluyó a individuos entre 49-74.

Se planteó una estandarización en la recogida de datos, con estudios de concordancia entre

los laboratorios con 100 muestras de cada estudio, cuestionarios estandarizados y criterios admitidos por las principales agencias internacionales. La prevalencia de cada FRCV se estratificó en quinquenios y se calculó la prevalencia bruta con su IC al 95% y la estandarizada, test de heterogeneidad, de concordancia, recta de regresión, etc.

Se admitieron 28.887 participantes de diez comunidades autónomas, cuya población sería aproximadamente el 70% de la población española en ese estrato de edad, y se concluyó que la prevalencia de los distintos FRCV fue similar entre los estudios. No se observaron diferencias importantes entre las comunidades autónomas en la prevalencia de DM2, HTA, dislipemia, obesidad y tabaquismo, con coeficientes de variación entre el 7-26%. La mayor prevalencia de DM2, HTA y dislipemias en ambos sexos se dio en Canarias, Andalucía y Extremadura, que presentaban mayor mortalidad por cardiopatía isquémica que el resto de comunidades autónomas. La prevalencia de HTA y DM no diagnosticada fue inferior a otros estudios previos, pasando del 56% al 43% en la década de los noventa al 38% y 26% actuales, probablemente debido a la implantación de programas de captación más precoz (prevención secundaria). La prevalencia de obesidad y de

glucemia superior a 126 mg/dl en mujeres estuvo correlacionada significativamente con la mortalidad por cardiopatía isquémica, y en varones la correlación fue significativa para la glucemia mayor de 126 mg/dl, si bien la obesidad no llegó a alcanzar la significación estadística.

Concluyeron que los FRCV de la mayoría de las comunidades autónomas presentan una variabilidad inferior al 20% en la población entre 35-74 años; encontraron una prevalencia de HTA

del 43% y de las dislipemias (colesterol total > 250 mg/dl) del 41%, y un cuarto por ciento de la población española presentaba el hábito de fumar. El 29% eran obesos, y el 13% diabéticos.

- Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Diez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera decada del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(4):295-304.

### ¿Protege la dieta mediterránea contra el síndrome metabólico?

El síndrome metabólico va aumentando su prevalencia en los países occidentales a la par que aumenta la obesidad y los trastornos del metabolismo glucídico relacionados con el sedentarismo y los cambios en los hábitos alimentarios. Las distintas definiciones dan prevalencias distintas, de tal modo que, según la National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, las variaciones según países van del 9,6% al 55,7%; según la OMS, entre el 13,4% y el 70,0%; y con la definición de la IDF, del 7,4% al 50%. Sea como fuere, es conocido que las dietas que incluyen cereales integrales, vegetales, frutas y alimentos con escasas grasas animales parecen tener un efecto protector cardiovascular, al mejorar ciertos FRCV tales como la HTA, las dislipemias, la obesidad, etc. El paradigma de este tipo de dietas es la dieta mediterránea, pues propone consumir más frutas, vegetales, cereales, alimentos lácteos, pescado, frutos secos y legumbres, con un aumento de la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados (aceite de oliva), bajo consumo de carne roja y un bajo consumo de alcohol (vino) con las comidas. Este tipo de dietas se ha asociado con menor MCV y muerte por cáncer, además de menor obesidad y DM2; sin embargo, paradójicamente el estudio de su relación con el síndrome metabólico no ha sido totalmente establecido.

Por ello, se propuso hacer una revisión sistemática en forma de metaanálisis que respondiera a esta cuestión. Se hizo sobre estudios captados a partir de «PubMed, Embase, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials databases» hasta el 30 de abril de 2010, mediante palabras clave del tipo «MD, moderate fat diet, monounsaturated fat diet, MS, syndrome X, etc.».

De los 474 estudios evaluados, sólo se admitieron 50 en el metaanálisis, que correspondían a 534.906 personas, de los cuales dos fueron prospectivos, 13 transversales y 35 ensayos clínicos.

En cuanto a los resultados, hubo diferencias en el grado de adherencia a la dieta mediterránea y la reducción del síndrome metabólico, según se eligieran ensayos clínicos prospectivos (log-HR -0,69, IC 95% -1,24 a -1,16) o estudios transversales, éstos últimos sin significación estadística (log-OR -0,16, IC 95% -0,49 a -0,17). Existía un efecto protector de la dieta mediterránea en ciertas características del síndrome metabólico, tales como perímetro abdominal (-0,42 cm, IC 95% -0,82 a -0,02), colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad (1,17 mg/dl, IC 95% 0,38-1,96), triglicéridos (-6,14 mg/dl, IC 95% -10,35 a -1,93), TA sistólica (-2,35 mmHg, IC 95% -3,51 a -1,18), TA diastólica (-1,58 mmHg, IC 95% -2,02 a -1,13) y glucemia (-3,89 mg/dl, IC 95% -5,84 a -1,95). Esto demuestra, con todas las limitaciones debidas a la falta de homogeneidad de los estudios debido a cada zona geográfica concreta y a los posibles efectos confusionales (ejercicio físico, hábitos tóxicos, etc.), que la adherencia a la dieta mediterránea tiene un efecto beneficioso en múltiples aspectos que conforman el riesgo cardiovascular, la resistencia a la insulina, la homeostasis glucémica y el síndrome metabólico, de tal modo que mejora la obesidad, los lípidos, la TA y la glucemia, todos ellos aspectos que confirman los datos del estudio PREDIMET, que ya comentamos en un número anterior.

- Kastorini CM, Milionis HI, Eposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of mediterranean diet on metabolic syndrome and its components. A meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1299-313.



## La diabetes en el antiguo Egipto

Juan Carlos Álvarez Torices

Doctor en Medicina y Cirugía. Médico de familia. Centro de Salud Eras de Renueva, León

**Año 3000 a. de C.** Rapotep es jefe de obra en la tumba del faraón Aha, el segundo de la primera dinastía. Es un cargo importante que lleva ejerciendo varios años. Hoy está contento. Han logrado acabar el trabajo previsto esta semana y sólo ha muerto un esclavo. Pero lo que más feliz le hace es que, por fin, ha logrado que Hesy-Ra, el mejor médico de Egipto, vea a su primogénito. Es tan buen médico que trata muchas enfermedades. Probablemente, en la actualidad, sea el que más trate en todo el imperio. Todos los egipcios saben que, para eso, hay que ser muy, pero que muy sabio. Los que no llegan a poseer ese conocimiento se especializan sólo en una o dos enfermedades. Son médicos de segunda clase con poca visión global del ser humano. Además, él es el que se encarga de la salud del faraón y de la mayoría de su corte, y eso ya dice bastante sobre sus habilidades.

El problema es que desde hace unas semanas su hijo se encuentra muy mal. Está muy cansado. Ha adelgazado considerablemente, pese a ese apetito desproporcionado que tiene. No hay forma de calmar su sed y parece que todo lo que bebe no le para en el cuerpo, pues produce cada día litros y litros de orina. Además, esa orina es extraña. No hace más que atraer a las moscas y los perros la lamen con auténtico gusto. Algún extraño espíritu se ha adueñado de él. Será tal vez un dios enojado o algún difunto descontento. El caso es que ya lo ha llevado al encantador y no han logrado ningún resultado.

Al caer la tarde, ambos se dirigen a la Casa de la Vida. El camino lo hacen en carro, pues la debilidad del chico no le permite llegar andando. Este templo está presidido por una imagen del dios Thot (dios de la sabiduría) y de la diosa Sejmet (diosa, entre otras cosas, de la sanación), con su cabeza de leona y su cuerpo de mujer. Esperaron tranquilamente en el patio hasta que les condujeron con el Sun-ru (hombre de los que sufren o de los que están enfermos).

Al llegar junto a él, pudieron ver a alguien con aspecto pensativo, bien vestido, con porte señorial. Observó cuida-

**Figura 1:** Primera referencia conocida de la diabetes: Papiro de Ebers, 1553 a. de C. Se cree que es una copia del libro de Thot, del año 3000 a. de C.



dosamente al muchacho, le preguntó por sus síntomas y por la presencia de la enfermedad en otros familiares. No hizo falta mucho tiempo para que le dijera que su cuerpo había sido poseído por un dios que estaba enojado. Que su enfermedad era una de las que entraban dentro de la clasificación de «conozco, pero no trataré», pues no se sabía ni remedio ni magia alguna que para ella fueran efectivos. Otros Sun-ru aplicaban un bebedizo, resultado de una cocción de cuatro días con huesos, cerveza, trigo, hojas de menta y sangre de hipopótamo. Él no lo hacía, porque conocía su inutilidad. Puso la mano encima del hombro del padre y, mirándole con dolor, le dijo que lo mejor que podía hacer era rezar a los dioses y acompañar a su hijo en estos últimos días que le quedaban, hasta iniciar su viaje hacia el Valle de los Muertos.

*Continuará en el próximo número.*