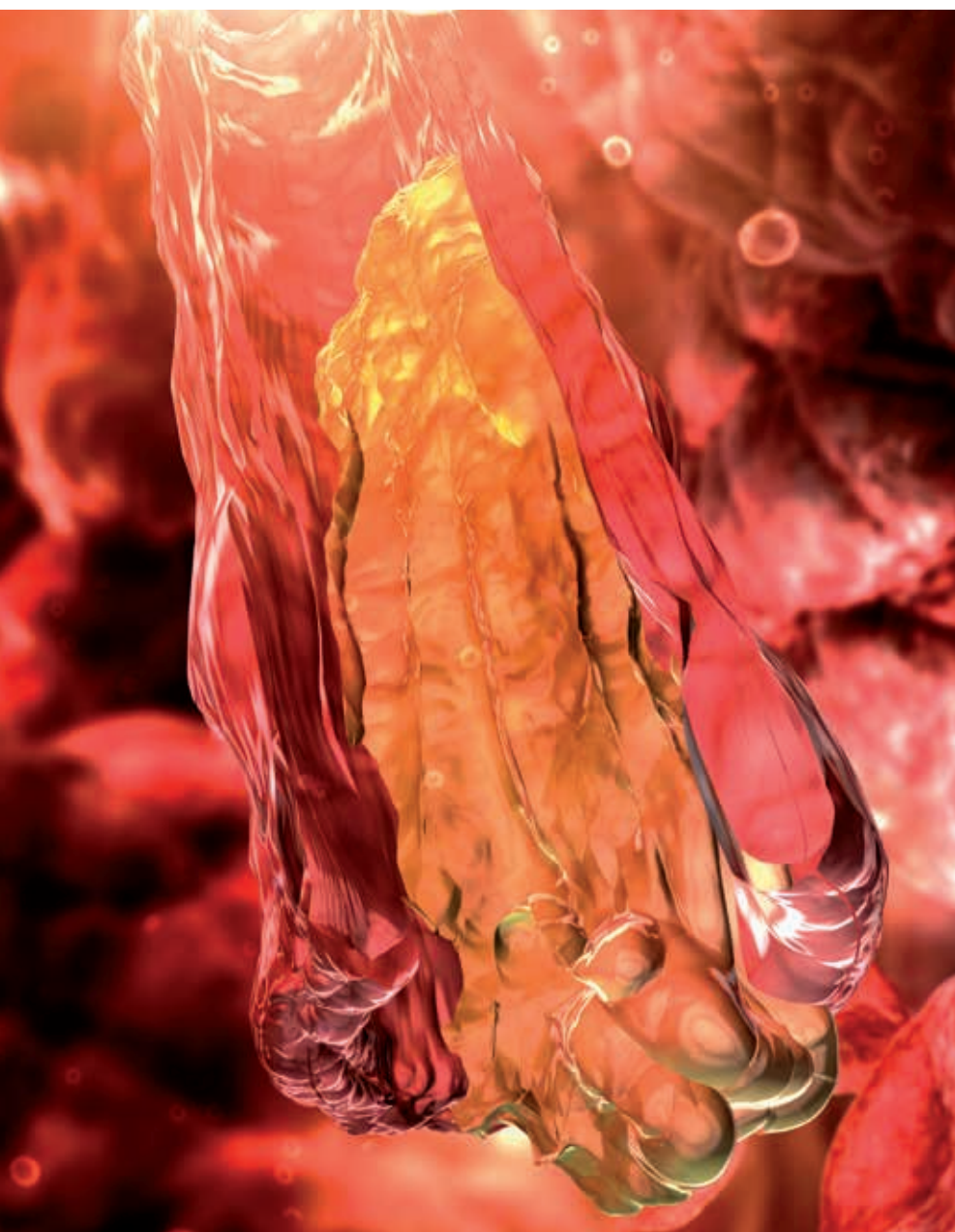


# Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Volumen 04 - Número 03 - 2013  
Periodicidad trimestral



## 01 Editorial Diabetes e infarto

**Sara Artola Menéndez**

Página 98

## 02 La vida de un diabético después de un infarto agudo de miocardio

**Almudena Castro Conde**

Página 101

## 03 Abordaje del tabaquismo después de un infarto

**Regina Dalmau  
González-Gallarza**

Página 108

## 04 Valoración global en un paciente anciano con diabetes tipo 2

**Francesc Formiga Pérez**

Página 116

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

**Mateu Seguí Díaz**

Página 123

## 06 Sulfonilureas. Tercera parte. Su expansión y su caída

**Juan Carlos Álvarez Torices**

Página 135

# Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



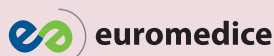
**Director:**  
Pedro Muñoz Cacho

**Secretario de redacción:**  
Josep Franch Nadal

**Comité editorial:**  
Sara Artola Menéndez  
Javier Díez Espino  
Francisco Javier García Soidán

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

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



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

Depósito legal: B-15336-2010  
ISSN: 2013-7923

© Copyright 2013: De los autores.

© Copyright de la edición 2013: 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, en la portada podemos observar una arteria bloqueada por una placa de ateroma. Esta es la lesión que origina el inicio de las complicaciones macrovasculares, que ocasionan más del 60 % de las muertes de los pacientes diabéticos.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comunique al e-mail [redaccion@redgedaps.org](mailto:redaccion@redgedaps.org).

## SUMARIO:

### EDITORIAL

**Diabetes e infarto** 98  
Sara Artola Menéndez

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

**La vida de un diabético después de un infarto agudo de miocardio** 101  
Almudena Castro Conde

### HABILIDADES PRÁCTICAS

**Abordaje del tabaquismo después de un infarto** 108  
Regina Dalmau González-Gallarza

### CASO CLÍNICO

**Valoración global en un paciente anciano con diabetes tipo 2** 116  
Francesc Formiga Pérez

### BIBLIOGRAFÍA

**Recopilación de comentarios de artículos del blog de la redGDPS:**  
<http://redgedaps.blogspot.com> 123  
Mateu Seguí Díaz

### HISTORIA DE LA DIABETES

**Sulfonilureas. Tercera parte. Su expansión y su caída** 135  
Juan Carlos Álvarez Torices

## Diabetes e infarto

Sara Artola Menéndez

Internista. Coordinadora de la redGDPS. Centro de Salud Hereza. Leganés. Madrid

Se estima que más de 360 millones de personas en el mundo padecen diabetes mellitus (DM); de ellos, más del 90 % corresponden a DM tipo 2. La prevalencia mundial según la International Diabetes Federation es del 8,3 %<sup>1</sup>. Los datos del estudio Di@bet.es en España<sup>2</sup> la sitúan casi en el 14 %, pero el mayor problema lo constituye el ritmo de crecimiento y el infradiagnóstico. Hasta un 6,8 % de enfermos desconocen su situación. Los «estados prediabéticos» o mejor las personas en riesgo de sufrir DM suman casi otro 15 %: la glucemia basal alterada supone el 3,4 %, la intolerancia a la glucosa un 9,2 % y ambas condiciones un 2,2 %. Es decir, que alrededor de un 30 % de la población presenta algún trastorno relacionado con el metabolismo hidrocarbonado. Las previsiones para las próximas décadas debido al incremento mundial de la obesidad y la vida sedentaria calculan proporciones pandémicas de DM2. Para el 2030 se prevé que uno de cada 10 adultos será diabético<sup>3</sup>.

La enfermedad vascular arteriosclerótica afecta principalmente a los vasos coronarios, a los cerebrovasculares y a las extremidades inferiores. Constituye, en su conjunto, la primera causa de morbimortalidad en los países desarrollados y está incrementándose en los países en desarrollo. La enfermedad cardiovascular no es específica de la DM, pero configura un binomio altamente prevalente. En la población europea, el registro de factores de riesgo<sup>4</sup> en pacientes con cardiopatía isquémica demostró un aumento de la prevalencia de obesidad del 25 al 38 % y de DM del 17,4 al 28 %. Otro registro europeo, el *Euro Heart Survey*<sup>5</sup>, realizado en 25 países con más de 4.000 pacientes, objetivó que el 31 % eran diabéticos en el momento del diagnóstico de la enfermedad coronaria y que, tras la sobrecarga oral de glucosa, en torno a un 35 % tenían una alteración del metabolismo de la glucemia y en un 14-22 % se diagnosticaba una DM *de novo*.

Se calcula que la DM incrementa el riesgo de sufrir un evento vascular entre dos y cinco veces respecto al sujeto que no la padece. La situación en la mujer diabética es aún

más alarmante. Se calcula que las mujeres con DM tienen hasta cinco veces más probabilidad de desarrollar un evento cardiovascular, en comparación con las mujeres no diabéticas. El programa de seguimiento del National Health and Nutrition Examination detectó hace más de una década que, si bien la evolución de la mortalidad cardíaca para la población norteamericana ha sido favorable en los últimos 30 años, cuando se analizan los grupos de pacientes con DM, se observa que el subgrupo de las mujeres con DM no solo no ha registrado mejoría, sino que incluso ha padecido un incremento de la mortalidad cardíaca<sup>6</sup>. Estos datos fueron una auténtica revolución en la búsqueda de elementos que justificaran las diferencias de género en la presentación y abordaje de la patología vascular, y perjudicaban especialmente a la mujer diabética. Los resultados ocho años después mostraron que, a pesar del mejor control de los factores de riesgo cardiovascular, se sigue manteniendo una alta mortalidad en las mujeres. En un registro realizado entre 1971 y 2000<sup>7</sup> se confirmó que el pronóstico es, en general, peor para las mujeres que para los hombres con DM.

En las mujeres diabéticas, la mortalidad total y la cardiovascular no han disminuido entre 1971-1988 ni entre 1988-2000, y la diferencia de la mortalidad total entre diabéticas y no diabéticas se ha más que duplicado (de 8,3 a 18,2 muertes anuales por 1.000 personas,  $p = 0,04$ ). Si la esperanza de vida de los varones con DM es de alrededor de 7,5 años menos respecto a los no diabéticos, en el caso de las mujeres la diferencia es aún más acusada: 8,2 años. Respecto al tiempo de duración de la DM, se considera que 15 años de evolución es el punto de corte, cuantificándose un incremento del 1,86 (IC 95 % 1,17-2,93) por cada década de evolución de la enfermedad<sup>8</sup>.

En cuanto a la controversia sobre la equivalencia de riesgo entre el paciente con DM y el que ha sufrido un infarto que inició el estudio de Haffner<sup>9</sup>, justificando dicha equivalencia de riesgo, aunque cuestionado por Evans<sup>10</sup>, que demostró un menor riesgo para los pacientes con DM, quedó ordenado

tras el metaanálisis de Bulughapitiya<sup>11</sup>, que incluyó a 45.108 pacientes con un seguimiento medio de 13,4 años.

Los pacientes diabéticos sin infarto agudo de miocardio (IAM) tienen un riesgo un 43 % menor de desarrollar eventos cardiovasculares que los pacientes no diabéticos con IAM previo (OR 0,56; IC 95 % 0,53–0,60). Cabe destacar el estudio de Hu<sup>12</sup>, que hace un análisis por sexos, destacando que en varones el *hazard ratio* para mortalidad coronaria fue 2,1, 4 y 6,4 veces superior en presencia de DM, IAM previo o ambas. En el caso de las mujeres, los valores fueron 4,9, 2,5 y 9,4, respectivamente. Se concluye que, en la mujer, la asociación con DM es superior a la asociación con IAM para la mortalidad cardiovascular. El estudio REGICOR–GEDAPS<sup>13</sup> comprueba que el diabético tiene menos riesgo de desarrollar enfermedad coronaria que el paciente que ya ha padecido un IAM previo.

Respecto al debate de realizar cribado de cardiopatía isquémica en todo paciente con DM, aunque fue una recomendación de algunas guías clínicas, los resultados del estudio DIAD<sup>14</sup> no mostraron diferencias entre el grupo de cribado y el grupo control.

En resumen, parece fundamental buscar siempre la asociación entre DM y enfermedad cardiovascular. No hay que olvidar nunca que el mejor tratamiento de la DM es el control de todos los factores de riesgo cardiovascular, aunque en general no debe tratarse a la población diabética con los mismos objetivos que para aquellos sujetos que han sufrido un infarto, salvo quizás en el caso de las mujeres o aquellos con más de 15 años de evolución de la DM. En general, no está indicado el cribado de cardiopatía isquémica en pacientes con DM2 asintomáticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Fifth edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2011. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
2. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2011;55(1):88–93.
3. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. Actualización 2012. NIPO: 680–12–047–5.
4. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009;373(9667):929–40.
5. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, et al.; Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;25(21):1880–90.
6. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999;281(14):1291–7.
7. Gregg EW, Gu Q, Cheng YJ, Narayan KM, Cowie CC. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. *Ann Intern Med* 2007;147(3):149–55.
8. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB Sr, Wilson PW; Framingham Heart Study. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2004;27:704–8.
9. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(4):229–34.
10. Evans J, Wang J, Morris A. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002;324:939–43.
11. Bulughapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26(2):142–8.
12. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Katoh S, Tuomilehto J. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and nondiabetic individuals with and without history of myocardial infarction. *Diabetologia* 2005;48:656–61.
13. Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al.; REGICOR and GEDAPS Investigators. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care* 2010;33(9):2004–9.
14. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301(15):1547–55.

## La vida de un diabético después de un infarto agudo de miocardio

Almudena Castro Conde

*Coordinadora de Prevención y Rehabilitación Cardíaca. Hospital Universitario La Paz. Madrid*

### INTRODUCCIÓN

Dentro de la población con cardiopatía isquémica, la prevalencia de la diabetes mellitus (DM) es aún mayor que en otras poblaciones. Los datos del Euro Heart Survey<sup>1</sup>, registro hecho en 25 países europeos con más de 4.000 pacientes con cardiopatía isquémica, demostraron que el 31 % de ellos eran diabéticos en el momento del diagnóstico de la enfermedad coronaria y que, tras la sobrecarga oral de glucosa, en torno a un 35 % de los pacientes tenían una alteración del metabolismo de la glucemia y en un 14-22 % se diagnosticaba una DM, observándose que dentro de la población de pacientes con cardiopatía isquémica la prevalencia de la alteración del metabolismo de la glucemia o de DM es mayor que la población de pacientes con regulación normal de la glucemia. Por otro lado, la DM se asocia a un incremento de la enfermedad cerebrovascular y vascular periférica. Aproximadamente un 75 % de las muertes en los pacientes diabéticos se debe a la enfermedad coronaria. Para cualquier nivel de un determinado factor, el riesgo global es mucho mayor para los pacientes diabéticos. En comparación con individuos normales, los diabéticos presentan mucha mayor afectación aterosclerótica, tanto a nivel microvascular como macrovascular, y presentan entre tres y cinco veces más episodios cardiovasculares. Las placas de aterosclerosis en los pacientes diabéticos, aunque presentan un aspecto macroscópico similar, afectan de forma más difusa a la pared arterial y se extienden hasta zonas más distales de la pared del vaso.

El registro REACH<sup>2</sup> (REduction of Atherothrombosis for Continued Health), realizado en pacientes con enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o con múltiples factores de riesgo con un seguimiento de cuatro años, con el fin de comparar las tasas de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (ACV) en estos tipos de pacientes, evaluó 34.436 pacientes que terminaron el seguimiento. Los pacientes con aterosclerosis y los que tenían antecedentes de episodios isquémicos al inicio del estudio fueron los que

tuvieron el mayor riesgo de episodios isquémicos ulteriores. Los pacientes con aterosclerosis estables tuvieron menor riesgo, y el riesgo más bajo fue el de los pacientes sin aterosclerosis comprobada con factores de riesgo. En los modelos multifactoriales, la DM o la enfermedad polivascular (arterial periférica) aumentaron significativamente el riesgo de eventos ( $P < 0,0001$ ) (figura 1).

Por tanto, la situación de un paciente diabético que sufre un infarto agudo de miocardio (IAM) o de un paciente que tras un IAM es diagnosticado de DM se da con mucha frecuencia. Es de suma importancia que se sepa orientar a este paciente y a su entorno familiar sobre cómo debe ser su vida tras el IAM.

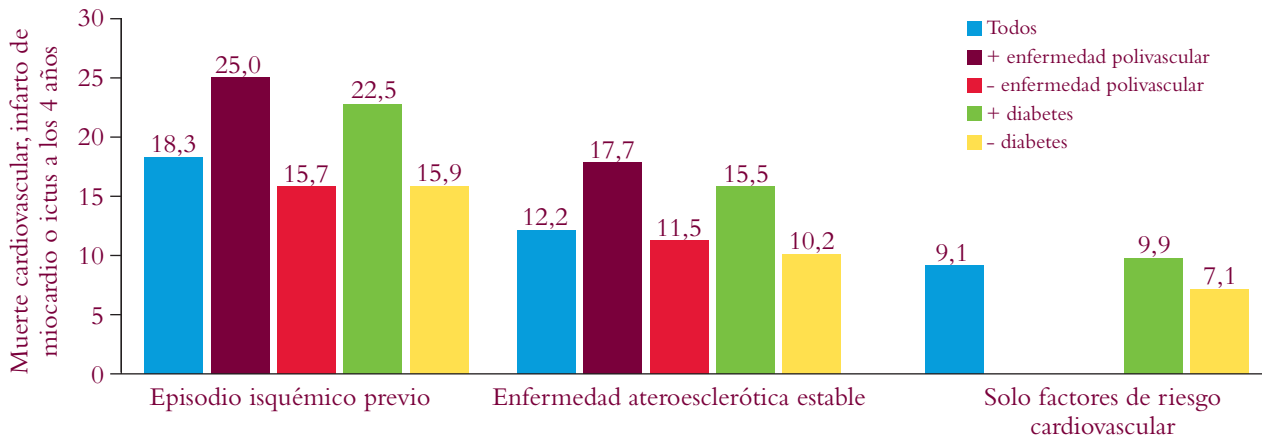
En realidad, las recomendaciones sobre el estilo de vida cardiosaludable a estos pacientes son las mismas que para cualquier otro paciente que ha tenido un evento coronario. Cobra más relevancia, si cabe, la necesidad de llevar a cabo una dieta correcta, la realización de ejercicio físico, la abstinencia absoluta de tabaco y la adherencia a las medidas farmacológicas. Estos factores están estrechamente relacionados con la evolución y pronóstico de estos pacientes.

### IMPORTANCIA DE LOS CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA

El Estudio Multiétnico de Aterosclerosis (MESA)<sup>3</sup> demostró que un estilo de vida saludable obtuvo una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa y una tendencia hacia un menor riesgo de enfermedad coronaria en un período de seguimiento de siete años. Este estudio incluyó a 6.229 adultos entre 44 y 84 años de edad. A todos los pacientes se les dio una puntuación de estilo de vida, que va de 0 a 4, en función de:

- Adherencia a una dieta de estilo mediterráneo.
- Ejercicio físico: 150 minutos de actividad física de intensidad moderada/semana.

**Figura 1.** Impacto de la enfermedad polivascular y la diabetes en la incidencia de eventos cardiovasculares a los 4 años. Registro REACH



Todos los eventos ajustados por edad y sexo.

- Índice de masa corporal.
- Consumo de tabaco.

Un punto fue otorgado por cada conducta de vida sana. Los pacientes también fueron sometidos a examen de calcio coronario al inicio del estudio y un análisis de seguimiento se llevó a cabo 3,1 años más tarde. Clínicamente, las personas que adoptaron los cuatro comportamientos saludables tuvieron un riesgo aproximado del 80 % menos de muerte que los que no tuvieron comportamientos saludables.

Centrando el tema en la población diabética, llaman la atención los resultados recientemente publicados del estudio Look AHEAD<sup>4</sup>, en los que, tras 9,6 años de control intensivo sobre el estilo de vida frente a control estándar, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a reducción de eventos cardiovasculares entre estos dos grupos. Aunque sí se encontró un mejor control glucémico y del resto de factores de riesgo y una reducción del 31 % en el desarrollo de enfermedad renal. Probablemente, la falta de diferencias está en el control óptimo del tratamiento médico en ambos grupos.

### DIETA

Los hábitos dietéticos guardan una estrecha relación con el proceso de la aterosclerosis y esta relación cobra más peso aún cuando se trata del impacto de la dieta sobre el paciente diabético.

#### Dieta como factor protector

La llamada «dieta mediterránea» se ha asociado a una disminución del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular.

Recientemente se han publicado los resultados del estudio PREDIMED (Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet)<sup>5</sup>. El objetivo fue evaluar la eficacia de la dieta mediterránea en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en más de 7.000 pacientes con DM tipo 2 o al menos tres factores de riesgo cardiovascular mayores. Se observó que la dieta mediterránea suplementada con aceite extra virgen de oliva o frutos secos redujo en un 30 % el objetivo primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ACV), en comparación con la dieta baja en grasas.

En prevención secundaria, la primera evidencia basada en un ensayo clínico fue la del estudio de Lyon<sup>6</sup>, en el que 605 pacientes con antecedentes de infarto de miocardio fueron aleatorizados a una dieta «estilo-mediterráneo» o a una dieta control. Se demostró una menor incidencia de complicaciones cardiovasculares en la dieta «estilo-mediterráneo», con riesgos relativos que oscilaban entre 0,28 y 0,53 según los distintos eventos estudiados (angina, ictus, insuficiencia cardíaca, etc.) y una significativa reducción de la mortalidad total del 70 %. Los pacientes en el grupo «estilo-mediterráneo» recibían recomendaciones para aumentar el consumo de fruta, vegetales y pescado, reducir la ingesta de carne roja y sustituir la mantequilla por la margarina rica en ácido linolénico.

En este sentido, las recomendaciones de dieta estilo mediterráneo es la misma para el paciente con cardiopatía isquémica con y sin DM.

#### EJERCICIO FÍSICO

El sedentarismo establece las bases para la aparición de muchas enfermedades cuyo inicio puede estar en la hiper-

tensión arterial, los trastornos del colesterol, la DM o la obesidad, como, por ejemplo, la enfermedad cardiovascular.

La capacidad de ejercicio se asocia inversamente con la mortalidad por cualquier causa, incluso en grupos de edad avanzada (figura 2).

En prevención secundaria, diversos metaanálisis demuestran que el ejercicio físico en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio reduce hasta un 25 % la mortalidad cardiovascular. El entrenamiento físico regular y supervisado en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica a largo plazo ha demostrado ser capaz de mantener la capacidad funcional en más del 60 % del consumo máximo de oxígeno de estos pacientes, así como una mejoría sostenida de la calidad de vida en comparación con los pacientes no entrenados, traducándose en una reducción de los eventos cardiovasculares, incluyendo las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca crónica y mortalidad cardíaca<sup>7</sup>.

En pacientes con DM tipo 2 obesos o con sobrepeso, el incremento de actividad física produce una disminución de acontecimientos cardiovasculares mayores<sup>8</sup>, poniendo de manifiesto que los beneficios del ejercicio físico no solo se limitan a la disminución de peso secundaria a la realización del ejercicio.

### ¿Cómo debe hacer la prescripción del ejercicio físico?

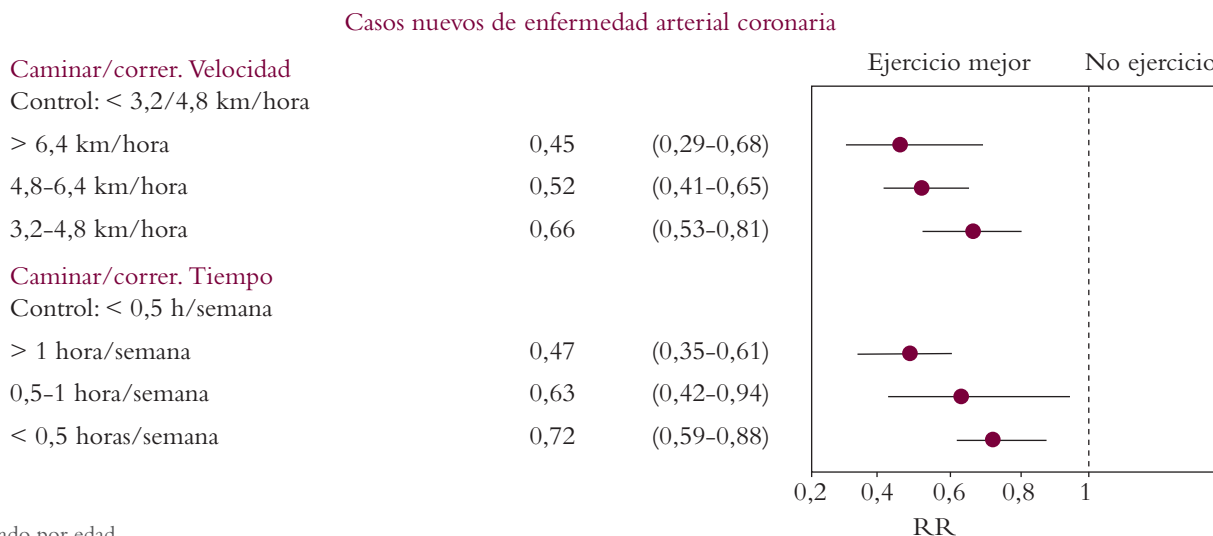
Tras un IAM, tanto el cardiólogo como el médico de Atención Primaria deben tomarse su tiempo en explicar

al paciente la importancia de realizar ejercicio físico regular e informarle sobre cómo realizarlo: frecuencia, tipo e intensidad.

1. Frecuencia: la recomendación de las guías americanas y europeas de prevención secundaria es la realización de ejercicio físico todos los días de la semana<sup>9</sup>.
2. Tipo de ejercicio: tras un IAM en el paciente con DM o sin ella, el ejercicio aeróbico es el que más beneficios aporta a la salud cardiovascular, pero en los últimos años se ha demostrado que el ejercicio isométrico o de resistencia también aporta mejoría<sup>10</sup>; de hecho, sus efectos son complementarios: el aeróbico produce más reducción de la grasa corporal y el de resistencia favorece más el desarrollo muscular. Por tanto, ambos tipos de ejercicio son recomendados para disminuir el riesgo cardiovascular y tienen impacto en la mejoría de la calidad de vida.
3. Intensidad de ejercicio: el incremento de la actividad física produce siempre beneficios cardiovasculares, pero los mayores efectos se producen cuando se alcanza una intensidad moderada. Esta intensidad se puede conseguir alcanzando una frecuencia cardíaca individualizada o por la sensación de esfuerzo percibida que corresponde aproximadamente a un 12-13 de escala de Borj<sup>11</sup> (tabla 1).

Un apartado diferente para los pacientes diabéticos es la importancia de la educación en cuanto a la prevención de hipoglucemias durante el ejercicio, el reconocimiento de los síntomas secundarios a las mismas y cómo tratarlas.

**Figura 2.** Impacto del ejercicio físico en la disminución de la incidencia de enfermedad coronaria



Ajustado por edad.

### TABACO

El tabaquismo es un factor de riesgo que aumenta la mortalidad por cualquier causa y por causa cardiovascular, así como la enfermedad coronaria en los diabéticos. Los diabéticos fumadores mueren unos 8-10 años antes que los diabéticos no fumadores para cualquier franja de edad. Se considera que fumar es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de enfermedad cardiovascular en los sujetos no diabéticos, así como en los diabéticos. El estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPD) mostró claramente que el tabaquismo es un factor de riesgo importante e independiente para la enfermedad coronaria en pacientes diabéticos tipo 2<sup>12</sup>. En el Nurses' Health Study, realizado en mujeres con DM tipo 2, se demostró que el tabaquismo se asoció de forma dependiente de la dosis, con el aumento de la mortalidad y de la enfermedad cardiovascular<sup>13</sup>.

El abandono del consumo de tabaco constituye por sí sola la medida más importante en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Dejar de fumar se asocia a una reducción del riesgo de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica. El abandono del consumo se asocia a una disminución del riesgo de enfermedad coronaria que aparece en los primeros días de abstinencia y aumenta con el tiempo<sup>14</sup>.

En el estudio Women's Health Initiative (WHI), las mujeres posmenopáusicas diabéticas que habían dejado de fumar tuvieron una reducción de riesgo de desarrollar enfermedad coronaria en nueve años del 60 %, en comparación con las que continuaron fumando<sup>15</sup>.

En un metaanálisis que incluyó datos de 20 estudios y más de 12.000 pacientes, con un seguimiento de al menos dos años, se demostró una reducción absoluta del riesgo del 36 % al dejar de fumar, tanto en hombres como en mujeres y en todos los grupos de edad<sup>16</sup>.

Por tanto, la recomendación para un paciente diabético tras un IAM es la misma que para la de cualquier otro paciente que tiene enfermedad coronaria: abstención absoluta de tabaco.

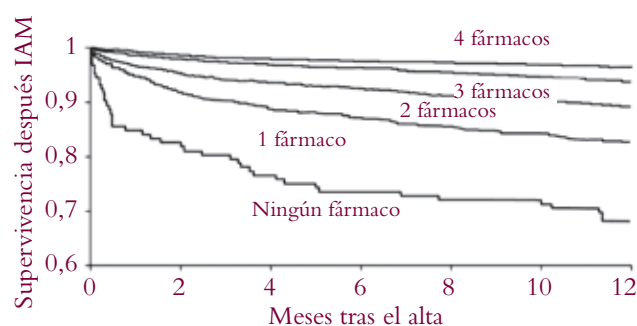
### ADHERENCIA A LAS MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

El cumplimiento de la medicación cobra especial importancia en este tipo de pacientes, teniendo en cuenta su elevado riesgo cardiovascular y su pronóstico. El registro MITRA (Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial

Infarction)<sup>17</sup> demostró que la supervivencia de los pacientes después de un IAM (n = 6.067) mejoró significativamente cuando mantenían el tratamiento con los cuatro fármacos indicados según las guías: aspirina, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y estatinas, en comparación con aquellos que tomaban cero, uno o dos fármacos (figura 3).

Por otro lado, a pesar de la rotunda evidencia de los beneficios de los fármacos recomendados en las guías de la práctica clínica en prevención secundaria en cuanto a reducción de la morbimortalidad, sobre todo en los pacientes de más riesgo (disfunción ventricular severa, isquemia residual, diabéticos, etc.), la realidad es que un gran porcentaje de los pacientes dejan de tomar la medicación o parte de ella a medida que pasa el tiempo. El estudio Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) ofreció unos datos desalentadores con relación a la adherencia farmacológica de la población de pacientes en prevención secundaria, a nivel mundial y en todos los estratos sociales (figura 4)<sup>18</sup>. En este estudio se incluyeron 628 comunidades con un total del 153.996 adultos de 35 a 70 años, de áreas urbanas y rurales de países de altos ingresos (Canadá, Suecia y Emiratos Árabes Unidos), de medianos-altos (Argentina, Brasil, Chile, Malasia, Polonia, Sudáfrica y Turquía), de medianos-bajos (China, Colombia e Irán) y de bajos ingresos (Bangladesh, India, Paquistán y Zimbabwe). Se observó que solo un 25,1 % de los individuos con antecedentes de IAM (5.650 participantes) o ACV (2.292 participantes) provenientes de los países de medianos y bajos ingresos estaban utilizando antiplaquetarios (aspirina), un 18,4 % betabloqueantes, un 18,3 % inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina, y un 13,3 % estatinas.

**Figura 3.** Aumento de supervivencia significativa en pacientes posinfarto de miocardio que tomaron cuatro medicamentos (aspirina, betabloqueantes, IECA y estatinas), en comparación con aquellos que reciben cero, uno, dos o tres (P-log rank < 0,0001). Registro MYTRA

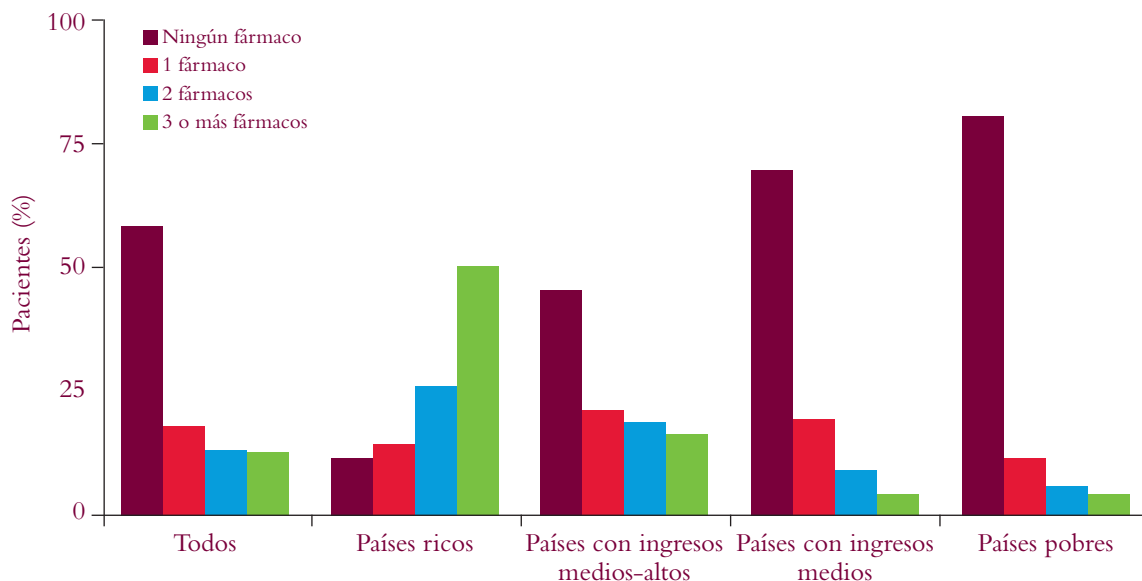


P-log rank < 0,0001.

IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.



**Figura 4.** Estudio PURE: adherencia a los fármacos en prevención secundaria ajustada al nivel económico de los países



El bajo uso de medicamentos para prevención secundaria no solo se limitó a los países con bajos y medianos ingresos, sino que también se observó que en países de altos ingresos, como Canadá, Suecia y Emiratos Árabes Unidos, no se alcanzaron coberturas del 100 %, y se encontró que un número significativo de pacientes (11,6 %) con enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular no tenían ningún tratamiento preventivo.

Por tanto, se debe hacer un esfuerzo importante por parte del personal sanitario (médicos y enfermeros) para concienciar al paciente de la importancia de la toma regular de

la medicación por los beneficios que produce y, sobre todo, se debe hacer partícipe al paciente de su tratamiento.

### CONCLUSIONES

Para concluir, podemos decir que el mensaje a un paciente que ha sufrido un IAM, sea diabético o no, debe ser el mismo: estilo de vida cardiosaludable y adherencia a las medidas farmacológicas. Insistiendo en el paciente diabético todo lo posible por ser este, indiscutiblemente, un paciente de mayor riesgo cardiovascular.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons M, et al., on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *European Heart Journal* 2004;25:1880-90.
2. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, et al.; REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010;304:1350-7.
3. Ahmed HM, Blaha MJ, Nasir K, Jones SR, Rivera JJ, Agatston A, et al. Low-Risk Lifestyle, Coronary Calcium, Cardiovascular Events, and Mortality: Results From MESA. *Am J Epidemiol* 2013 Jun 2. [Epub ahead of print].
4. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; DOI:10.1056/NEJMoa1212914.
5. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; DOI: 10.1056/NEJMoa200303.
6. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85.
7. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci GJ, Purcaro A. 10-year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1521-8.

8. Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, et al. Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women. *JAMA* 2004;292:1188-94.
9. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al.; World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011;124:2458-73.
10. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA, et al; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2007;116(5):572-84.
11. Borg, G. Perceived Exertion as an indicator of somatic stress. *Scand J Rehab Med* 1970;3:82-8.
12. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316:823-8.
13. Al-Delaimy WK, Willett WC, Manson JE, Speizer FE, Hu FB. Smoking and mortality among women with type 2 diabetes: the Nurses' Health Study cohort. *Diabetes Care* 2001;24:2043-8.
14. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290(1):86-97.
15. Luo J, Rossouw J, Margolis KL. Smoking cessation, weight change, and coronary heart disease among postmenopausal women with and without diabetes. *JAMA* 2013;310:94-5.
16. Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, Smith NL, Lemaitre RN, Psaty BM. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2002;137:494-500.
17. Schuster S, Koch A, Burczyk U, Schiele R, Wagner S, Zahn R, et al. [Early treatment of acute myocardial infarct: implementation of therapy guidelines in routine clinical practice, MITRA pilot phase]. *Z Kardiol* 1997;86:273-83.
18. Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, et al. On behalf of the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011;378:1231-43.

## Abordaje del tabaquismo después de un infarto

Regina Dalmau González-Gallarza

*Unidad de Prevención y Rehabilitación Cardíaca, Hospital de Cantoblanco-La Paz, Madrid.*

*Secretaria de la Junta Directiva del Comité Nacional de Prevención del Tabaquismo*

### INTRODUCCIÓN

---

Existe amplia evidencia sobre el impacto del tabaquismo como factor de riesgo de infarto; la incidencia de infarto es tres veces mayor en varones y seis veces mayor en mujeres que fuman al menos 20 cigarrillos al día<sup>1</sup>. A pesar de tener una menor prevalencia de tabaquismo, la mujer es, por tanto, más sensible al daño cardiovascular por tabaco.

El impacto del tabaquismo es especialmente relevante en la enfermedad coronaria prematura, siendo el factor de riesgo más común en esta población; en las series publicadas, del 65 al 92 % de los pacientes menores de 45 años con infarto son fumadores, en comparación con una prevalencia del 24 al 56 % en infartados de más de 45 años<sup>2</sup>. Después de un infarto, el cese tabáquico es la medida que tiene mayor impacto sobre la morbimortalidad cardiovascular, y la reducción de riesgo es rápida y mantenida. Una revisión sistemática estimó una reducción de la mortalidad de cualquier causa del 36 % en los que abandonaban el hábito respecto a los que lo mantenían después de un infarto<sup>3</sup>.

Dentro de las intervenciones preventivas, el abordaje del tabaquismo tendría un impacto mayor que otras intervenciones que también acumulan sobrada evidencia y que en la práctica asistencial son menos cuestionadas, como el tratamiento con estatinas o el uso de betabloqueantes. Paradójicamente, el tabaquismo es un factor de riesgo especialmente desatendido, que despierta escaso interés entre los cardiólogos y otros especialistas. Según se refleja en el registro Euroaspire III<sup>4</sup>, aunque el 91 % de los pacientes fumadores con infarto reciente recibieron el consejo de dejar de fumar, solo el 14 % recibieron ayuda especializada y el 20 % la recomendación sobre el uso de sustitutos de nicotina. Como resultado de esta escasa intervención, y dada la gran capacidad adictiva de la nicotina, el 51,9 % de los fumadores con infarto reciente persistían en el hábito. Esta cifra es alarmante teniendo en cuenta que el haber tenido un infarto es uno de los acontecimientos vitales que mayor impacto tiene en la voluntad de dejar de fumar. No obstante,

dejarlo es una tarea difícil sobre todo para los que han mantenido un hábito arraigado a lo largo del tiempo, y recaer es muy fácil teniendo en cuenta los importantes efectos psicoactivos de la nicotina, que generan mecanismos de dependencia y adicción.

### EL TABAQUISMO COMO TRASTORNO ADICTIVO CRÓNICO

---

La nicotina es una potente sustancia psicoactiva que en apenas 10 segundos tras ser inhalada llega al cerebro, donde se une a los receptores colinérgicos nicotínicos, produciendo liberación de neurotransmisores, fundamentalmente dopamina. La gran capacidad adictiva de la nicotina condiciona que la interrupción de su consumo genere una serie de síntomas desagradables que constituyen el síndrome de abstinencia a la nicotina (ansiedad, disminución de la capacidad de concentración, nerviosismo, insomnio, cambios de humor, hambre y deseo imperioso de fumar). Evitar estos síntomas pasa por el consumo repetido de la sustancia, generando una clara dependencia física. Por otro lado, con el consumo repetido se producen fenómenos de tolerancia por un aumento de receptores nicotínicos, que condicionan una tendencia al aumento del consumo de la sustancia. Los circuitos de recompensa se encargan de convertir el consumo de tabaco en una conducta placentera reforzada, que se asocia a distintas situaciones (después de comer, con el café, con una copa, al hablar por teléfono, etc.) que, a su vez, se convierten en detonantes del consumo. Los fumadores que desarrollan una patología cardiovascular tienen con frecuencia un patrón de consumo consolidado en el tiempo y un alto grado de dependencia y adicción, lo que puede suponer una barrera al cese.

### BENEFICIOS DEL CESE TABÁQUICO EN CARDIÓPATAS

---

Los beneficios de dejar de fumar después de un infarto son consistentes y rápidos. El tabaquismo con-

diciona un perfil de riesgo desfavorable por distintos mecanismos:

- Promueve un perfil lipídico más desfavorable con colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad bajo, triglicéridos elevados y una mayor proporción de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) densas y pequeñas, más aterogénicas.
- Produce activación simpática y vasoconstricción coronaria.
- Produce disfunción endotelial y reduce la reserva coronaria.
- Favorece la activación de factores tromboticos y la agregabilidad plaquetaria.
- Activa los factores de inflamación que subyacen a la aterosclerosis.
- Aumenta la resistencia a la insulina.
- El monóxido de carbono produce hiperviscosidad, isquemia y arritmias.

Gran parte de estos efectos nocivos son rápidamente reversibles al dejar de fumar, y se traducen en una reducción de la mortalidad del 36 %, incluida la muerte súbita<sup>3</sup>, y una reducción del riesgo de nuevos eventos isquémicos. Los pacientes que permanecen abstinentes tras un síndrome coronario agudo ven reducido el riesgo de reinfarcto en los 5 meses siguientes en un 43 %<sup>5</sup>.

### **ABORDAJE PRÁCTICO DEL TABAQUISMO EN PACIENTES CON INFARTO RECIENTE**

#### **Momento óptimo para abordar el tabaquismo después de un infarto**

La motivación para dejar de fumar es el paso previo ineludible para cualquier intento de cese. Un ingreso reciente por infarto es una de las situaciones que más propicia la voluntad de dejar de fumar. El haber estado ingresado en una unidad coronaria, haber sido sometido a un cateterismo o las propias molestias del infarto originan una serie de temores en el paciente que le hacen más receptivo a modificar los hábitos que han podido contribuir a desencadenar el cuadro. Un intento de abandono del tabaco en esta situación tiene muchas más probabilidades de éxito que en cualquier otra. Por ello, los profesionales sanitarios no deben desaprovechar esa ocasión de oro para abordar el cese tabáquico y deben aportar la información necesaria al paciente para que entienda la especial relevancia que tiene dejar de fumar en la mejoría de su pronóstico.

La intervención debería iniciarse durante el propio ingreso, con un consejo firme de abandonar el hábito, que

debe reflejarse en el informe de alta. Las intervenciones sobre tabaquismo en pacientes hospitalizados han demostrado ser eficaces cuando se apoyan en alguna forma de seguimiento. Un estudio demostró la eficacia de un protocolo de deshabituación intensivo con terapia cognitivo-conductual y uso individualizado de sustitutos de nicotina durante 12 semanas, frente al consejo habitual en pacientes ingresados por infarto. A los 24 meses, la tasa de abstinencia tabáquica continua fue del 33 % en el grupo de tratamiento intensivo, y del 9 % en el grupo de consejo habitual ( $p < 0,0001$ )<sup>6</sup>.

Existe menor evidencia que apoye el uso de vareniclina o bupropión en pacientes hospitalizados por infarto. En cualquier caso, en el contexto del paciente agudo, cualquier intervención para abordar el tabaquismo puede ser más efectiva que la que se demora meses respecto al evento agudo.

Independientemente de las probabilidades de éxito, cualquier contacto sanitario con el paciente después del alta debería ser motivo de una nueva intervención sobre tabaquismo, bien sea para reforzar la abstinencia, como para promover un intento de cese en los que no lo han conseguido o han recaído. Un aspecto claramente mejorable a nivel asistencial es asegurar la continuidad entre una intervención que debería iniciarse en cualquier paciente fumador hospitalizado y la que se debe realizar en consultas ambulatorias de Atención Primaria o Especializada.

### **Herramientas para abordar el tabaquismo en cardiopatas**

#### **Las reglas básicas**

Las guías de prevención cardiovascular recomiendan la regla de las 5 A como estrategia para abordar el tabaquismo (tabla 1).

La regla de oro en el abordaje del tabaquismo es que existe un efecto dosis-respuesta entre la intensidad de la intervención y la tasa de abstinencia. Esto supone también el principal escollo, dado que la escasez de tiempo es un problema real de muchos facultativos. No obstante, cualquier profesional sanitario debería ser capaz de dar al menos un consejo breve, que bien estructurado tiene un impacto sobre la abstinencia y sobre el pronóstico.

#### **Estimación de la motivación**

Ya se ha resaltado que la motivación es el paso previo esencial para abordar el cese tabáquico. Aunque la mayoría de los

**Tabla 1.** Reglas básicas para abordar el tabaquismo

<i>Ask</i>	Preguntar y reportar el estatus de fumador en cada visita
<i>Advice</i>	Aconsejar el cese a todos los fumadores
<i>Assess</i>	Estimar el grado de adicción del paciente y su voluntad de cese
<i>Assist</i>	Elaborar un plan de cese y ofrecer consejo y fármacos
<i>Arrange</i>	Organizar un seguimiento del cese

pacientes con un infarto reciente presentan un grado alto de motivación, podemos encontrarnos con pacientes escasamente motivados, bien porque no han recibido la información adecuada o porque, aun conociendo los riesgos, han decidido voluntariamente seguir fumando. La entrevista motivacional es un tipo de intervención centrada en el paciente, que en este caso pretende empujar al fumador recalcitrante a realizar un intento de cese, tratando de motivar el cambio del estilo de vida, ayudándole a explorar y resolver sus ambivalencias respecto a la conducta y a desarrollar sus propias habilidades.

Un metaanálisis de 14 ensayos clínicos aleatorizados ha mostrado que, comparado con el consejo breve o el cuidado habitual, la entrevista motivacional incrementa las tasas de abandono del tabaco a los seis meses en un 30 %<sup>7</sup>. Los principios de la entrevista motivacional son: expresar empatía, crear discrepancia, evitar la discusión, darle un giro a la resistencia y fomentar la autoeficacia.

### Estimación del grado de adicción

La estimación del grado de adicción debe hacerse en el marco de la anamnesis del paciente, dado que nos va a permitir determinar qué pacientes van a tener presumiblemente más dificultades a la hora de afrontar el cese o los que con mayor probabilidad van a necesitar apoyarse en el uso de fármacos. Pacientes con un hábito más arraigado en el tiempo y que consumen mayor número de cigarrillos son los que suelen tener un grado de adicción mayor y mayores síntomas de abstinencia. Desde un punto de vista práctico, las dos primeras preguntas del test de Fagerström pueden ser suficientes para estimar el grado de adicción:

- ¿Cuántos cigarrillos fuma al día?
- ¿Cuánto tiempo pasa desde que se levanta hasta que se enciende el primer cigarrillo?

Los fumadores que fuman pocos minutos después de levantarse son los que tienen mayor grado de adicción fi-

sica. Otra herramienta que puede resultar útil para estimar la adicción de los fumadores activos es la determinación de CO en aire espirado (cooximetría). Cifras de CO > 20 ppm suelen corresponder con un hábito importante y un alto grado de adicción.

### Abordaje no farmacológico

Fumar es al mismo tiempo una adicción física y psicológica, una conducta aprendida y una dependencia social. Dejar de fumar supone, por lo tanto, superar la adicción a la nicotina (mediante soporte psicológico y fármacos cuando no estén contraindicados), desaprender una conducta (mediante estrategias conductuales) y modificar la influencia del entorno. A la hora de abordar el tabaquismo en el paciente que quiere dejar de fumar, la evidencia apoya tanto el asesoramiento o apoyo motivacional como la terapia farmacológica, siendo la combinación de ambos lo más efectivo.

### Abordaje farmacológico

El principal objetivo del tratamiento farmacológico del tabaquismo es paliar los síntomas de abstinencia, que son el principal motivo de recaída tras interrumpir el consumo. Las principales guías clínicas de abordaje del tabaquismo recomiendan ofrecer el uso de fármacos, salvo contraindicación, a todo paciente que quiera realizar un intento de cese<sup>7</sup>. No obstante, en muchas ocasiones, y sobre todo en el contexto de un infarto reciente, muchos pacientes prefieren hacer al menos un intento de cese sin ayuda farmacológica. Siete fármacos han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en la deshabituación tabáquica: parches de nicotina, chicles, inhalador de nicotina, spray nasal, bupropión y vareniclina. La mayoría de estos fármacos duplican aproximadamente la abstinencia a los seis meses (14 % con placebo frente a 19–26 % con estas terapias). Vareniclina y la combinación de sustitutos de nicotina obtienen una tasa de abstinencia algo más alta (33 % y 37 %, respectivamente)<sup>7</sup>.

### Terapia con sustitutos de nicotina

El objetivo de la terapia con sustitutos de la nicotina (TSN) es el de suministrar nicotina en dosis decrecientes y en una forma de administración distinta al tabaco, para paliar los síntomas de abstinencia mientras el fumador afronta el cese del consumo de tabaco. La TSN está exenta del monóxido de carbono y otras sustancias tóxicas, responsables en gran parte del daño cardiovascular del tabaco, así como de carcinógenos. En nuestro medio están comercializados los parches, los chicles y los comprimidos de nicotina. Los

parches proporcionan una liberación lenta y sostenida de nicotina, mientras los chicles y los comprimidos producen picos más recortados, rápidos e intensos de nicotina en sangre, similares a los que produce el cigarrillo. Lo más efectivo es combinar ambas formas con el fin de mantener un nivel de nicotemia suficiente para evitar los síntomas de abstinencia con el parche, permitiendo al paciente autosuministrarse una dosis adicional de nicotina en momentos puntuales de necesidad imperiosa de fumar (*craving*) en forma de chicles o comprimidos de nicotina.

La dosificación dependerá del número de cigarrillos fumados y del grado de adicción, siendo importante pautar una dosis adecuada, especialmente al inicio de la terapia, para calmar los síntomas de abstinencia. Debe programarse una reducción progresiva de la dosis hasta completar de dos a tres meses de tratamiento, aunque también han demostrado ser eficaces y seguras en pautas más largas. En casos aislados puede producirse cierta dependencia a la TSN (generalmente a productos de liberación rápida), que en cualquier caso siempre es menos nociva que el tabaco.

La TSN es generalmente bien tolerada; los efectos adversos más frecuentes son las náuseas, el insomnio o las pesadillas, reacciones cutáneas locales con los parches, ardor, pirosis, dolor abdominal, hipo y dolor de mandíbula con las formas orales (sobre todo si no se utiliza una correcta técnica de mascado del chicle). Aunque la nicotina tiene conocidos efectos cardiovasculares (puede aumentar la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, y puede producir vasoconstricción y disfunción endotelial), existe amplia evidencia sobre la seguridad de la TSN en pacientes con cardiopatía estable<sup>8</sup>.

Parece lógico que tratar con nicotina a dosis menores que las habituales en el fumador, y sin otras sustancias potencialmente tóxicas a nivel cardiovascular como el monóxido de carbono o los radicales libres de oxígeno, sea una herramienta adecuada en aumentar la probabilidad de abstinencia tras un infarto reciente.

### Bupropión

El bupropión es un antidepresivo que actúa a nivel del sistema nervioso central inhibiendo la recaptación de catecolaminas (noradrenalina y dopamina). Aunque el mecanismo por el que favorece la abstinencia tabáquica no queda del todo claro, el bupropión prácticamente duplica la tasa de abstinencia frente a placebo. Ha demostrado ser eficaz, seguro y bien tolerado en pacientes con cardiopatía estable (abstinencia continua al año de seguimiento del 22 % con bupropión frente al 9 % con placebo,  $p < 0,001$ )<sup>9</sup>. No obstante, en un estudio reciente aleatorizado frente a placebo

en pacientes hospitalizados por infarto, el bupropión no demostró aumentar significativamente la abstinencia al año de seguimiento (37,2 % con bupropión frente a 32,0 % con placebo,  $p = 0,33$ )<sup>10</sup>.

El bupropión debe iniciarse una semana antes de la fecha prevista de cese con una dosis de 150 mg/d los tres primeros días, y continuar con dos dosis de 150 mg, separadas por un período de al menos 8 h. Puede ser necesario distanciar la segunda dosis de la hora de ir a acostarse para evitar así el insomnio, que es el efecto secundario más común del bupropión. La duración de tratamiento recomendada es de 7 a 12 semanas, pudiendo optarse por tratamientos más largos en determinados casos. También ha demostrado ser eficaz la pauta de 150 mg/d, que además reduce la posibilidad de efectos secundarios. Además del insomnio, el bupropión puede producir sequedad de boca, irritabilidad y cefalea. Otro efecto raro pero potencialmente grave son las convulsiones (0,1 %), por lo que el bupropión está contraindicado en pacientes con antecedentes de epilepsia o patologías que puedan condicionar una disminución del umbral convulsivógeno.

En 2008, basándose en estudios de fármaco-vigilancia *posmarketing*, la FDA añadió una advertencia de seguridad por la notificación de algunos casos de síntomas neuropsiquiátricos graves, como hostilidad, agitación, depresión, ideación suicida o suicidio, en pacientes bajo tratamiento con bupropión o vareniclina, incluso en ausencia de patología psiquiátrica previa. Aun tratándose de casos aislados, se recomienda realizar seguimiento para detectar la aparición de estos síntomas en pacientes tratados con vareniclina o bupropión, y ponderar el riesgo-beneficio de su uso en pacientes con patología psiquiátrica previa, aunque cada vez hay mayor evidencia sobre su seguridad neuropsiquiátrica.

### Vareniclina

La vareniclina es un agonista parcial del receptor  $\alpha 4\beta 2$  nicotínico, implicado en los procesos de adicción y dependencia a la nicotina. Por su efecto agonista, mantiene unos niveles suficientes de dopamina como para evitar los síntomas de abstinencia, y por su efecto antagonista evita la sensación de recompensa que produce fumar. En una revisión sistemática reciente de 10 ensayos clínicos<sup>11</sup>, la vareniclina a dosis de 1 mg dos veces al día aumentó la tasa de abstinencia a los seis meses frente a placebo (OR 2,3, IC 95 % 2,01-2,66). A dosis de 1 mg vareniclina también fue eficaz (OR 2,09, IC 95 % 1,56-2,78).

Si se compara con el bupropión, la abstinencia al año fue superior con vareniclina (OR 1,52, IC 95 % 1,22-1,88).

Frente a TSN, la tendencia fue obtener una mayor tasa de abstinencia con vareniclina, aunque sin alcanzar la significación (OR 1,13, IC 95 % 0,94-1,35).

Su efecto secundario más frecuente son las náuseas, sobre todo al inicio del tratamiento. La pauta de incremento progresivo de la dosis (desde 0,5 mg/24 h los primeros días hasta 1 mg/12 h a partir de la segunda semana) facilita la tolerancia a vareniclina. En ese sentido, es importante evitar tomar el fármaco con el estómago vacío y, si a pesar de todo las náuseas son importantes, puede optarse por reducir la dosis a 1 mg/24 h o utilizar fármacos protectores o antieméticos. La vareniclina debe iniciarse una semana antes de la fecha prevista de cese, y la duración de tratamiento recomendada es de tres meses, aunque hay estudios de hasta seis meses y un año de tratamiento. También se puede iniciar para consolidar el cese en un paciente que ha dejado de fumar pero refiere importantes síntomas de abstinencia, como ocurre ocasionalmente con los pacientes que han sido dados de alta recientemente tras un infarto.

Aunque se han descrito casos aislados de depresión, agitación, ideación suicida, suicidio y alteraciones del comportamiento con vareniclina, los análisis secundarios de los ensayos clínicos y los estudios de farmacovigilancia no han demostrado una asociación sólida entre el uso de vareniclina y estos efectos. Dado que algunos de estos efectos pueden presentarse en el contexto del síndrome de abstinencia a la nicotina, existe una dificultad añadida a la hora de establecer su posible relación con el uso de vareniclina.

Como ya se ha comentado con el bupropión, en 2008, la FDA solicitó a los fabricantes incluir una advertencia de seguridad en la ficha técnica, instando al facultativo a informar al paciente y a sus familiares sobre la importancia de suspender el tratamiento en caso de observarse alteraciones del comportamiento, y a monitorizar la evolución de dichas alteraciones si se dieran.

Otro aspecto que ha ensombrecido el uso de vareniclina es el relativo a su seguridad cardiovascular. La polémica se avivó a raíz de la publicación de un controvertido metaanálisis por parte de un grupo canadiense, de metodología muy discutida, que concluía que el uso de vareniclina aumentaba un 72 % el riesgo relativo de eventos cardiovasculares graves<sup>12</sup>. Analizado en términos absolutos (forma más correcta tratándose de eventos raros), la diferencia de riesgo era del 0,24 % entre vareniclina y placebo. A raíz de esta controversia, la FDA solicitó al fabricante de vareniclina la realización de un metaanálisis para determinar su seguridad cardiovascular. Se analizaron 15 ensayos alea-

torizados de vareniclina frente a placebo (7.002 pacientes). Los eventos fueron adjudicados de forma ciega por un comité independiente, y se consideraron aquellos que aparecieron desde el inicio del tratamiento hasta 30 días después de su suspensión. En este metaanálisis se detectó mayor incidencia del objetivo combinado de muerte cardiovascular, infarto no fatal e ictus no fatal en el grupo tratado con vareniclina. No obstante, la incidencia de dichos eventos fue escasa en ambos grupos (0,31 % en el grupo de vareniclina frente a 0,21 % en el grupo placebo), y las diferencias no fueron significativas (*hazard ratio* 1,95, IC 95 % 0,70-4,82). Cabe reseñar que la mortalidad cardiovascular fue menor en el grupo tratado con vareniclina (0,14 % frente a 0,25 %), y también fue menor la mortalidad de cualquier causa (0,14 % frente a 0,25 %), aunque esta diferencia tampoco alcanzó la significación estadística<sup>13</sup>.

Estos hallazgos están en consonancia con el estudio de N. Rigotti, único ensayo de vareniclina frente a placebo en pacientes con enfermedad cardiovascular estable, en el que la vareniclina fue eficaz triplicando la tasa de abstinencia frente a placebo a los 12 meses, y en el que, a pesar de reportarse escasos eventos cardiovasculares, estos fueron más frecuentes en el grupo tratado con vareniclina sin diferencias significativas (7,1 % frente a 5,7 %; diferencia 1,4 %; IC 95 % -2,3-5,0). No obstante, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad total fueron inferiores en el grupo de vareniclina, aunque sin alcanzar tampoco la significación estadística<sup>14</sup>.

A raíz de esta información, el 12/12/2012 la FDA emitió un comunicado actualizando la advertencia previamente existente sobre la seguridad cardiovascular de la vareniclina en el que insta a los profesionales a ponderar el pequeño aumento de riesgo cardiovascular asociado al uso de vareniclina, frente a la evidencia de los beneficios del cese tabáquico tanto a corto como a largo plazo. La Agencia Española del Medicamento y la Agencia Europea también se han pronunciado en la misma línea.

### Elección del fármaco

Aunque las guías no recomiendan unos fármacos sobre otros, son varios los factores que deben tenerse en cuenta: las preferencias del paciente, su experiencia previa si ha realizado otros intentos de cese o su perfil de comorbilidades. Es importante recalcar la importancia del seguimiento a la hora de monitorizar la tolerancia y la adherencia al tratamiento, así como el beneficio añadido de la combinación del tratamiento farmacológico con el apoyo motivacional y psicosocial, siendo sin duda la intervención que combina ambas herramientas la más eficiente.

## Dificultades para el cese tabáquico

### Dificultades por parte del paciente

Las principales dificultades para el paciente son:

- Síndrome de abstinencia a la nicotina: es el principal factor de recaída, sobre todo en las primeras semanas tras el cese. Los pacientes que refieren importantes síntomas de abstinencia se benefician especialmente del tratamiento farmacológico.
- Ganancia ponderal: después de dejar de fumar lo habitual es engordar una media de 5 kg. Los motivos son varios, la nicotina tiene un efecto anorexígeno, los fumadores tienen un metabolismo basal más elevado y dejar de fumar conlleva muchas veces la compulsión de sustituir el tabaco por alimentos ricos en calorías. Esta ganancia ponderal desalienta la voluntad de cese en muchos fumadores. Es importante explicar a los pacientes, y especialmente a los cardiopatas, que es mucho más perjudicial para su salud seguir fumando que ganar unos kilos que progresivamente podrán perder con una dieta apropiada y la práctica de ejercicio. El consejo higiénico-dietético puede modular o contener en parte la ganancia ponderal, y debería darse a todos los pacientes.
- Bajo estado de ánimo: las alteraciones del estado de ánimo son un componente habitual del síndrome de abstinencia a la nicotina. Por otro lado, los trastornos depresivos son frecuentes en pacientes con infarto reciente, tienen implicaciones sobre el pronóstico cardiovascular y pueden ser el detonante de la recaída. Es importante una adecuada detección y manejo de estos trastornos.
- Reticencia a tomar fármacos para dejar de fumar en pacientes que de por sí tienen que empezar a tomar una batería de fármacos nuevos como consecuencia de su infarto reciente.
- Baja adherencia a la medicación: con mucha frecuencia los pacientes abandonan anticipadamente los fármacos para dejar de fumar, bien porque sobrestiman su capacidad de mantenerse abstinentes, bien por la aparición de efectos secundarios. Dado que los fármacos para dejar de fumar no están financiados en nuestro entorno asistencial (salvo escasas excepciones), otro factor importante que perjudica la adherencia es el coste del mismo, aunque seguir fumando resulte más caro a medio plazo. La polémica suscitada con la seguridad de algunos fármacos ha alimentado falsas creencias en algunos fumadores, que pueden llegar a considerar más pe-

ligroso tomar fármacos para dejar de fumar que seguir fumando...

- Presencia de otras adicciones: puede dificultar el cese el hecho de que coexistan otras adicciones. Se trata de pacientes complejos que pueden requerir de unidades especializadas o interdisciplinarias.

### Barreras de los profesionales sanitarios

A pesar de la indiscutible evidencia sobre la morbimortalidad asociada al tabaquismo, se trata de un factor de riesgo sorprendentemente desatendido. La implicación de los cardiólogos, así como la de otros especialistas, dista mucho de ser óptima. Los principales motivos son:

- Falta de familiarización con las terapias farmacológicas para dejar de fumar o dudas sobre su seguridad.
- Escasa presencia del tabaquismo en los programas formativos.
- Falta de tiempo: puede ser una dificultad real en muchos entornos asistenciales.
- Bajas expectativas de éxito: considerar que el tabaco es una elección puede hacer que el profesional sanitario sea reacio a abordarlo. Deberíamos tener en cuenta que el porcentaje de pacientes en los que alcanzamos otros objetivos de prevención también puede ser subóptimo, como mantener el colesterol asociado a LDL por debajo de 70 mg/dl, las cifras de tensión arterial en rango óptimo o la hemoglobina glicada en torno al 7 %, y no por ello los desatendemos.
- Falta de interés: a día de hoy hay que reconocer que los cardiólogos se sienten más atraídos por las técnicas y por los dispositivos que por la modificación del estilo de vida.

### Seguimiento del cese tabáquico y prevención de recaídas

Como ya se ha resaltado, el seguimiento es un factor clave a la hora de consolidar con éxito el abandono del tabaco. Los programas de rehabilitación cardíaca tienen un papel importante en pacientes con infarto reciente, por la oportunidad que ofrecen de abordar el cambio de estilo de vida en su conjunto, en un momento en el que el paciente está especialmente receptivo y motivado. Estos programas, por su duración, pueden garantizar la posibilidad de reforzar la estrategia cognitivo-conductual, asegurar el seguimiento y la monitorización de la tolerancia a los fármacos para dejar de fumar, así como detectar y tratar precozmente las recaídas. Desgraciadamente, la implementación de estos



programas dista mucho de ser óptima en España, a pesar de la evidencia sobre sus beneficios en morbimortalidad. Aunque la tasa de abstinencia continua en pacientes con antecedentes de infarto es superior a la de otras poblaciones de fumadores, diferentes estudios estiman que en torno al 50 % de los cardiopatas fumadores recaen, lo que resulta alarmante habida cuenta de las implicaciones pronósticas de mantener el hábito en este contexto. Un estudio observacional determinó que los pacientes que eran remitidos tras el infarto a programas de rehabilitación cardíaca o unidades de tabaquismo tenían una tasa de abstinencia significativamente más alta<sup>15</sup>.

### Tratamiento de la recaída

---

La recaída es un eslabón más dentro del proceso de dejar de fumar, y no debe ser un motivo de culpabilizar al fumador, sino más bien una ocasión para reiniciar el proceso. La gran capacidad adictiva y los mecanismos biológicos de la dependencia al tabaco condicionan que dejar de fumar sea difícil y recaer muy fácil. Aunque la mayoría de las recaídas en cardiopatas se acompañan de una reducción del consumo, es muy importante recalcar a los pacientes que reducir el consumo no reduce significativamente el riesgo cardiovascular. En pacientes con cardiopatía, una estrategia de reducción del consumo solo debería plantearse como un paso previo hacia el cese total.

El tratamiento farmacológico puede tener un papel importante en aquellos pacientes que tengan voluntad de hacer un nuevo intento, y cabe reseñar que un fármaco que ayudó a mantener la abstinencia en intentos previos puede volver a ser eficaz. Existe evidencia de que intentos repetidos de cese aumentan la probabilidad de abstinencia a largo plazo.

### BIBLIOGRAFÍA

---

1. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998;316(7137): 1043-7.
2. Cole JH, Miller JI 3rd, Sperling LS, Weintraub WS. Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(4):521-8.
3. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290(1):86-97.

### Tabaquismo pasivo

---

Teniendo en cuenta la evidencia acumulada sobre el aumento de riesgo de infarto asociado a la exposición a humo ambiental<sup>16</sup>, es de sentido común aconsejar a los pacientes que han tenido un infarto reciente, al margen de su estatus de fumador, evitar exponerse a ambientes cargados de humo. Esta advertencia, que debería reflejarse en los informes de alta, es una forma de concienciar también al entorno personal y familiar del paciente, lo que facilita, sin duda, que se mantenga abstinentes.

### CONCLUSIONES

---

Dejar de fumar es seguramente la medida de mayor impacto en el pronóstico de un paciente que sufre un infarto, por lo que el cese tabáquico debe ser una prioridad en cualquier programa de prevención cardiovascular. Un ingreso reciente de causa cardiovascular supone una ocasión de oro para abordar el tabaquismo, dada la alta motivación del paciente. No obstante, los ingresos cada vez más cortos y la escasa implicación de los profesionales sanitarios contribuyen a que esa intervención sea a menudo insuficiente para evitar la recaída en pacientes que generalmente tienen una alta dependencia.

Los fármacos son una herramienta útil para facilitar la deshabituación tabáquica y deben ofrecerse a los pacientes fumadores que manifiesten su voluntad de cese. Es necesario enfatizar la importancia del seguimiento y la monitorización de la tolerancia a los fármacos como aspectos clave a la hora de mejorar la adherencia a la medicación y de aumentar la probabilidad de abstinencia a largo plazo.

Dejar de fumar es una carrera de fondo en la que el protagonista es el fumador, al que deben apoyar todos los profesionales sanitarios.

4. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009;373:929-40.
5. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;121(6): 750-8.

6. Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, Grollmes TL, Cloutier DA, Hilleman DE. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest* 2007;131:446-52.
7. Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A US Public health Service Report. *Am J Prev Med* 2008;35(2):158-76.
8. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, Prochazka AV, Westman EC, Steele BG, et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996;335(24):1792.
9. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicenter randomized study. *Eur Heart J* 2003;24(10):946.
10. Eisenberg MJ, Grandi SM, Gervais A, O'Loughlin J, Paradis G, Rinfret S, et al.; ZESCA Investigators. Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:524-32.
11. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub5.
12. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011. DOI:10.1503/cmaj.110218.
13. Ware JH, Vetrovec GW, Miller AB, Van Tosh A, Gaffney M, Yunis C, et al. Cardiovascular safety of varenicline: patient-level meta-analysis of randomized, blinded, placebo-controlled trials. *Am J Ther* 2013;20(3):235-46.
14. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Artega C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010;121:221-9.
15. Dawood N, Vaccarino V, Reid KJ, Spertus JA, Hamid N, Parashar S; PREMIER Registry Investigators. Predictors of smoking cessation after a myocardial infarction: the role of institutional smoking cessation programs in improving success. *Arch Intern Med* 2008;168(18):1961-7.
16. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease—a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999;340(12):920-6.

## Valoración global en un paciente anciano con diabetes tipo 2

Francesc Formiga Pérez

Director de programa de Geriátría. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 85 años que acude a consultas externas acompañada de su hija debido, según la hoja de derivación de revaloración, a la «necesidad de añadir un nuevo fármaco para el control de la diabetes».

Se trata de una persona con los diagnósticos previos de diabetes mellitus (DM) de ocho años de evolución (sin afectación de órgano diana), hipertensión arterial de 20 años de evolución e hipercolesterolemia ocasional tratada con dieta y con cifras normales en los últimos controles analíticos. La paciente también estaba diagnosticada de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (clase funcional habitual de la New York Heart Association de III), con dos descompensaciones que precisaron ingreso hospitalario en el último año, la última durante tres días en la semana anterior a la visita a consultas externas. El último ecocardiograma se había realizado tres años antes. En los antecedentes destacaba también un posible accidente isquémico transitorio tres años antes y una importante gonoartrosis que le limitaba para muchas actividades diarias. El tratamiento crónico habitual era: enalapril 10 mg/24 h, furosemida 40 mg/24 h, metformina 850 mg/12 h, glibenclamida 5 mg/8 h, ácido acetilsalicílico 100 mg/14 h, omeprazol 24 mg/24 h y paracetamol 1 g/8 h.

Durante el ingreso hospitalario tuvo un episodio de cuadro confusional agudo, autolimitado. En las analíticas hospitalarias se detectaron unas glucemias posprandiales de 160 mg/dl y una hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) de 7,6 %, y por ello se envió a la paciente a consultas externas para valorar la necesidad de mejorar el control de la glucemia con la sugerencia de añadir un tercer fármaco. Además, la última analítica mostraba un filtrado glomerular de 49 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y una hemoglobina de 11,9 g/dl con un volumen corpuscular medio (VCM) de 88 fentolitros, siendo el resto normal, incluido el perfil lipídico.

### VALORACIÓN INICIAL

En la valoración inicial, es básico conocer mejor al paciente globalmente y responder a algunas preguntas importantes:

- **¿Es realmente un mal control para esta paciente tener una HbA<sub>1c</sub> de 7,7 %?**
- **En caso de que debamos modificar el tratamiento, ¿añadir un tercer fármaco es la mejor opción?**

Respecto a la DM, la hija parecía tener una buena educación diabetológica y, según ella, la paciente seguía las recomendaciones dietéticas que se le habían proporcionado. La hija también comentaba que en alguna ocasión previa había notado que la paciente estaba confusa y que lo había atribuido a una bajada de azúcar; pese a no haberlo cuantificado, refiere una mejoría con la administración de un zumo de naranja con azúcar.

Al completar la historia clínica incorporando algunas herramientas mínimas de la valoración geriátrica global, conocemos que es una persona viuda desde hace cinco años, que vive con su hija soltera (ejerce de cuidadora principal), con estudios primarios y jubilada (previamente siempre había trabajado en tareas del hogar). Actualmente, ya no realiza actividades instrumentales de la vida diaria (no cocina, no pone lavadoras, no maneja dinero) y tiene alguna dificultad para llevar a cabo las actividades básicas de la vida diaria (necesita ayuda para el baño, baja escaleras con ayuda, camina con ayuda, necesita ayuda para ponerse las medias, padece incontinencia urinaria), lo que hace que tenga un índice de Barthel de 60.

La hija no refiere una historia clara de demencia, pero sí que en los últimos años ha dejado de planificar (la compra, la comida, etc.), que tiene algún fallo de memoria inmediata y tendencia a recordar el pasado. En la exploración que se le realiza no recuerda lo que cenó la noche anterior, no sabe los meses del año al revés, la puntuación del Short Portable Mental Status Questionnaire es de 6 errores, la puntuación en el Miniexamen cognitivo MEC de Lobo (que es la ver-

sión adaptada y validada en España del MMSE [Mini-Mental State Examination] de Folstein) es de 14/35 y la puntuación en el test del reloj es de 2/9.

Refiere tener un buen estado anímico, con leve ansiedad por si será necesario iniciar insulinización, leve insomnio de conciliación, visión corregida con gafas, leve hipoacusia y una caída en el último mes sin consecuencias físicas importantes. La paciente pesa 72 kilos y mide 151 centímetros, lo que comporta un índice de masa corporal de 31,58 kg/m<sup>2</sup>. En el resto de la exploración, destaca estar rítmica a 88 latidos por minuto, con cifras de presión arterial de 160/90 mmHg (según ella, las cifras habituales) y sin signos de insuficiencia cardíaca, excepto leves edemas maleolares que refiere como crónicos.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de DM aumenta con la edad; de hecho, la mayoría de los pacientes con DM tipo 2 tienen más de 64 años. En España, el estudio Di@bet.es reportó que la prevalencia de esta enfermedad en > 75 años era del 30,7 % en varones y del 33,4 % en mujeres<sup>1</sup>.

### Anciano con diabetes mejor que diabetes en el anciano

Como en el caso de nuestra paciente, cuando hablamos de la DM en el anciano frecuentemente hallaremos pacientes en que la enfermedad aparece después de los 65 años, DM del paciente anciano, con más probabilidad de tener glucemias basales normales y altas posprandiales<sup>2,3</sup>. Las personas mayores con frecuencia tienen, además, otras características que comportan que probablemente será mucho más adecuado hablar de anciano con DM que de DM del anciano, puesto que esta enfermedad es una de las muchas comorbilidades que puede tener la persona anciana, a menudo frágil y ocasionalmente ya con discapacidades. Asociada a esta mayor comorbilidad, suele existir polifarmacia, con el posible riesgo añadido de interacciones farmacológicas. También es frecuente la presencia añadida de síndromes geriátricos, como las caídas, el deterioro cognitivo, la depresión, etc. Para ello, es importante realizar una **valoración global del paciente anciano con DM** (tabla 1)<sup>2-6</sup>.

### Valoración geriátrica global del paciente anciano con diabetes

La valoración geriátrica global es un proceso multidimensional e interdisciplinar que pretende cuantificar las ca-

**Tabla 1.** Peculiaridades de los pacientes ancianos con diabetes

- 1) Frecuentes situaciones de dependencia física y cognitiva previa
- 2) Diferentes esperanzas de vida según edad o género
- 3) Posible insuficiencia social asociada
- 4) Frecuente pluripatología asociada
- 5) Alta prevalencia de polifarmacia
- 6) Frecuente presencia de síndromes geriátricos
- 7) Alto riesgo de hipoglucemia
- 8) Problemas nutricionales y cambios de su composición corporal

pacidades y problemas médicos (físicos y mentales), funcionales y sociales del anciano, con la intención de elaborar un plan exhaustivo para el tratamiento y seguimiento a largo plazo<sup>7</sup>.

Debe contener siempre unos mínimos con información sobre aspectos de la capacidad funcional, saber si el paciente realizaba actividades instrumentales (cocinar, comprar, conducir, etc.), ya sea de manera informal o con alguna escala, y es realmente indispensable recoger la capacidad funcional previa con una escala cuantitativa para actividades básicas de la vida diaria, como el índice de Barthel. Para evaluar el nivel cognitivo de los pacientes, se ha de recoger la información del cuidador principal de cómo era previamente el estado cognitivo del paciente y posteriormente realizar un primer cribaje con el Short Portable Mental Status Questionnaire. Los pacientes con más de cuatro fallos (deterioro cognitivo moderado), si se descarta la existencia de delirium, deberán ser evaluados previamente al alta con el Miniexamen cognitivo MEC de Lobo, que puntúa sobre 35 puntos (menos de 24 es indicativo de deterioro cognitivo en mayores de 65 años), y los pacientes en que se confirma dicho deterioro cognitivo tendrán que ser derivados a unidades específicas de estudio de demencia.

De hecho, existe una estrecha relación entre DM y demencia<sup>8</sup>. La insulina y los receptores de insulina son vitales en el momento del aprendizaje y de consolidar la memoria. Múltiples estudios han mostrado una asociación epidemiológica no casual entre la DM y la demencia, y, aunque es más evidente para demencia vascular, también se ha descrito para enfermedad de Alzheimer. Se han desarrollado varias hipótesis con base en diversos mecanismos fisiopatológicos que pueden explicar la asociación descrita entre DM y demencia (tabla 2). La enfermedad de Alzheimer podría estar condicionada, al menos en parte, por una resistencia cerebral a la insulina que podría conocerse como DM tipo 3. Diversos

**Tabla 2.** Mecanismos fisiopatológicos implicados en una posible asociación entre diabetes mellitus y demencia

- 1) **Enfermedad macrovascular**
  - Infartos cerebrales
- 2) **Enfermedad microvascular**
  - Isquemia
- 3) **Hiperglucemia**
  - Productos finales de la glucación avanzada
  - Estrés oxidativo
  - Disfunción mitocondrial
- 4) **Resistencia a la insulina**
  - Diabetes 3

estudios aportan que un mejor control metabólico, especialmente en edades no muy avanzadas, comporta un mayor rendimiento cognitivo. No existe clara evidencia de si el uso de alguna familia farmacológica es mejor que otra para ello, aunque es evidente que se deben evitar en lo posible los fármacos que provoquen hipoglucemias y, consecuentemente, daño neuronal. La relación entre las hipoglucemias y la demencia es bidireccional; así, también los pacientes diabéticos con enfermedad de Alzheimer tendrán más hipoglucemias.

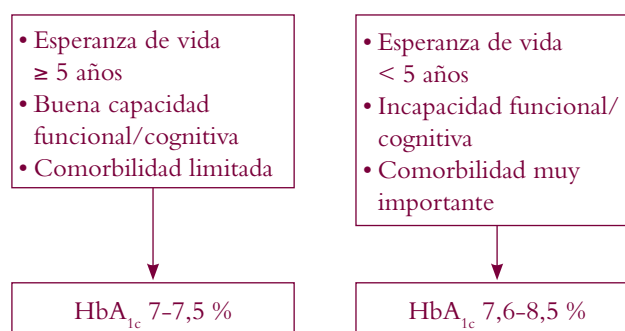
Completaría el trípode inicial, junto con la valoración funcional y cognitiva, una mínima valoración social en la que se identificara el cuidador principal, se preguntara por el estado civil del paciente y sobre la existencia o no de barreras arquitectónicas que dificulten el alta a domicilio; excepto en pacientes muy concretos, no son necesarias escalas específicas de riesgo social. Esta valoración básica debe complementarse con una exploración para conocer el estado anímico. También será importante el estar alerta sobre el estado nutricional de nuestros pacientes, y probablemente será útil que, además del peso y la talla, cuantifiquemos el riesgo nutricional con alguna escala. Ya en un marco ideal, será importante evaluar también de manera sistemática la fragilidad y presencia de sarcopenia. Y, como siempre, hay que recordar que la valoración geriátrica debe seguirse de una intervención sobre los problemas detectados.

### Esperanza de vida

La esperanza de vida al nacer es una estimación del promedio de años que vivirá un grupo de personas nacidas el mismo año si los movimientos en la tasa de mortalidad de la región evaluada se mantuvieran constantes. Los datos de 2013 muestran un crecimiento sostenido de la esperanza de vida al nacer en España, con un aumento de 8,2 años respecto a 1975, que para los hombres es de 78,9 años y para

las mujeres de 84,9 años. Esta esperanza de vida debe balancearse con el conocimiento de que los beneficios asociados al control glucémico requieren un período de 5-10 años para la reducción de las complicaciones microvasculares y de unos 20-30 años para disminuir la morbimortalidad cardiovascular. Es importante que todos estos datos se tengan en cuenta en el momento de elegir los objetivos del tratamiento (figura 1).

**Figura 1.** Objetivos terapéuticos del paciente anciano con diabetes tipo 2 de acuerdo con el Documento de Consenso Español



HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada.  
Adaptado de Gómez-Huelgas R<sup>2</sup>.

### Valoración del riesgo cardiovascular global

En el tratamiento de la DM, el objetivo prioritario es obtener un control metabólico óptimo de los valores de glucosa, de las cifras de tensión arterial y de los valores de los lípidos, que probablemente conseguirán resultados más exitosos a más corto plazo (2-5 años) que el control de la hiperglucemia<sup>2</sup>.

### Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es una comorbilidad muy frecuente en las personas mayores con DM. Así, el 86,8 % de los hombres y el 90,9 % de las mujeres mayores de 75 años con DM son hipertensos según el estudio Di@bet.es<sup>1</sup>. Aunque algunas guías recomiendan tratar cifras de presión arterial  $\geq 140/80$  mmHg, la mayoría de los estudios clínicos realizados en pacientes ancianos inician el tratamiento con cifras de presión arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg. El plantearse objetivos más exigentes de 140/90 mmHg dependerá de factores como la respuesta al tratamiento, la tolerancia a la medicación y las características individuales del paciente (edad, riesgo vascular, comorbilidad, evolución de la DM). Además, en las personas mayores es importante explorar y evitar la hipotensión ortostática.

### Dislipemia

Respecto a la dislipemia, no existen estudios diseñados específicamente para determinar cuáles debieran ser los objetivos del control lipídico en el paciente anciano con DM.

### Antiagregación

Según la evidencia actual, no existen dudas sobre el beneficio de la antiagregación en prevención secundaria en la población anciana con DM.

## OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

En las personas mayores, los objetivos deben ser individualizados, incorporando a las decisiones la opinión del paciente. Aunque las opciones terapéuticas son las mismas que para los jóvenes, en las personas mayores habrá que adaptarlas a diversos aspectos, como la función renal, la fragilidad, la disminución de la agudeza visual, la presencia o no de un cuidador cualificado y otras diversas características de cada individuo. El tiempo de evolución de la DM y la expectativa de vida total y activa del paciente resultan de gran importancia a la hora de planificar los objetivos terapéuticos. Los pacientes ancianos con DM son especialmente vulnerables a la hipoglucemia. La hipoglucemia asociada al tratamiento de la DM con fármacos secretagogos o con insulina es más frecuente y a menudo más severa en los ancianos. En la tabla 3 se muestran algunas de las causas más frecuentes de hipoglucemia. En pacientes de edad avanzada, la prevención de la hipoglucemia puede mejorar la calidad

**Tabla 3.** Factores de riesgo para hipoglucemia

- 1) Edad avanzada
- 2) Comorbilidad
- 3) Polifarmacia
- 4) Insuficiencia renal
- 5) Insuficiencia hepática
- 6) Tratamiento con insulina
- 7) Tratamiento con sulfonilureas de acción prolongada
- 8) Enfermedad aguda intercurrente
- 9) Deterioro cognitivo asociado
- 10) Ingreso hospitalario reciente
- 11) Historia reciente de otros episodios de hipoglucemia
- 12) Malnutrición
- 13) Ayuno por cualquier causa

de vida y la adherencia al tratamiento más que en cualquier otro grupo de edad<sup>2</sup>.

Con base en todo ello, en el momento de decidir los objetivos terapéuticos deben contemplarse dos escenarios distintos, como recuerda el Consenso Español<sup>2</sup> (figura 1). Así, en ancianos con unas capacidades funcionales y cognitivas conservadas, sin complicaciones ni comorbilidades importantes y con buenas expectativas de vida, se recomienda un objetivo de HbA<sub>1c</sub> del 7-7,5 %. Por otra parte, en el grupo de los ancianos frágiles, con discapacidades (físicas o cognitivas), importantes complicaciones o comorbilidades y con expectativas de vida corta, los objetivos de control deben ser menos estrictos (HbA<sub>1c</sub> 7,6-8,5 %). Es evidente que la baja expectativa de vida deja fuera de perspectiva objetivos de control muy estrictos que ofrecen sus beneficios a medio-largo plazo.

## Tratamiento

### Dieta

Es importante recordar que las personas ancianas con DM también deben hacer dieta. Ha de ser una dieta equilibrada en que, cualitativamente, las proteínas cubran un 15-20 % del valor calórico total (en ausencia de enfermedad hepática o renal), las grasas como mucho el 30 % (evitando las grasas saturadas y las grasas transaturadas, y favoreciendo la ingesta de grasas monoinsaturadas y de ácidos grasos omega-3) y los carbohidratos un 50-55 % (favoreciendo el consumo de carbohidratos complejos y evitando los simples)<sup>9</sup>.

### Ejercicio físico

Hay que tener en cuenta que el ejercicio físico también debe ser un pilar fundamental del tratamiento del anciano con DM, ya que sirve, además de para el control glucémico, para evitar la aparición de sarcopenia, de caídas y de deterioro funcional.

## Tratamiento farmacológico

### Metformina

La metformina sigue siendo la base del tratamiento de la DM en el paciente anciano, pero su utilidad puede estar limitada por la frecuente presencia de enfermedades asociadas en este paciente, que pueden desaconsejar su uso.

### Sulfonilureas

Las sulfonilureas son fármacos baratos y con una amplia experiencia en su uso. Su mayor e importante inconveniente son las hipoglucemias, especialmente con glibenclámina, cuyo uso está desaconsejado; sería preferible el empleo de gliclazida o glimepirida. También inducen ganancia de peso y su uso está limitado en la insuficiencia renal. Asimismo, presentan múltiples interacciones medicamentosas con fármacos de uso habitual. Todo ello hace que sean una familia farmacológica con un perfil no especialmente adecuado en el paciente anciano con DM.

### Glinidas

Las glinidas son fármacos secretagogos de acción rápida, que actúan preferentemente sobre la hiperglucemia posprandial. Su perfil farmacocinético más recortado reduce el riesgo de hipoglucemias, especialmente en ancianos que tengan patrones erráticos de comidas.

### Pioglitazona

Aunque no produce hipoglucemias, presenta diversos efectos secundarios que limitan seriamente su empleo, y más en ancianos.

### Inhibidores de la alfa glucosidasa (L-acarbosa, miglitol)

Son fármacos eficaces para el control de la glucemia posprandial, sobre todo en pacientes con dietas ricas en carbohidratos. Su capacidad para reducir la HbA<sub>1c</sub> es menor que la de los otros antidiabéticos orales (0,5-0,75 % frente a 1-1,5 %).

### Análogos del GLP-1 (exenatida, liraglutida)

Su indicación más clara sería limitada a pacientes con DM y obesidad (índice de masa corporal > 30 kg/m<sup>2</sup>). Los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) no inducen hipoglucemias, pero se asocian a frecuentes molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos) y disminuyen el apetito, lo cual puede ser un inconveniente en pacientes ancianos con hiporexia. En espera de nuevas evidencias, deben usarse con precaución en ancianos, personalizando su indicación en los que la obesidad sea un problema prioritario.

### Inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina)

Son fármacos orales muy bien tolerados que han demostrado su eficacia y seguridad a corto y medio plazo en el mundo real.

No inducen hipoglucemias ni ganancia de peso, ni presentan interacciones medicamentosas significativas, lo que les convierte en una opción terapéutica muy atractiva para

el tratamiento de la DM en el anciano. Además, no requieren ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

### Insulina

La insulinización, especialmente en ancianos frágiles, suele iniciarse con una dosis diaria de insulina más baja que en sujetos más jóvenes. Los análogos de insulina basal (glargina, detemir) provocan menos hipoglucemias, especialmente nocturnas, que la insulina humana *Neutral Protamine Hagedorn*, por lo que pueden ser preferibles en ancianos, especialmente cuando el riesgo de hipoglucemia sea elevado. También los análogos de insulina rápida (aspart, lispro, glulisina) son preferibles a la insulina regular por su menor tasa de hipoglucemias.

### Algoritmo terapéutico

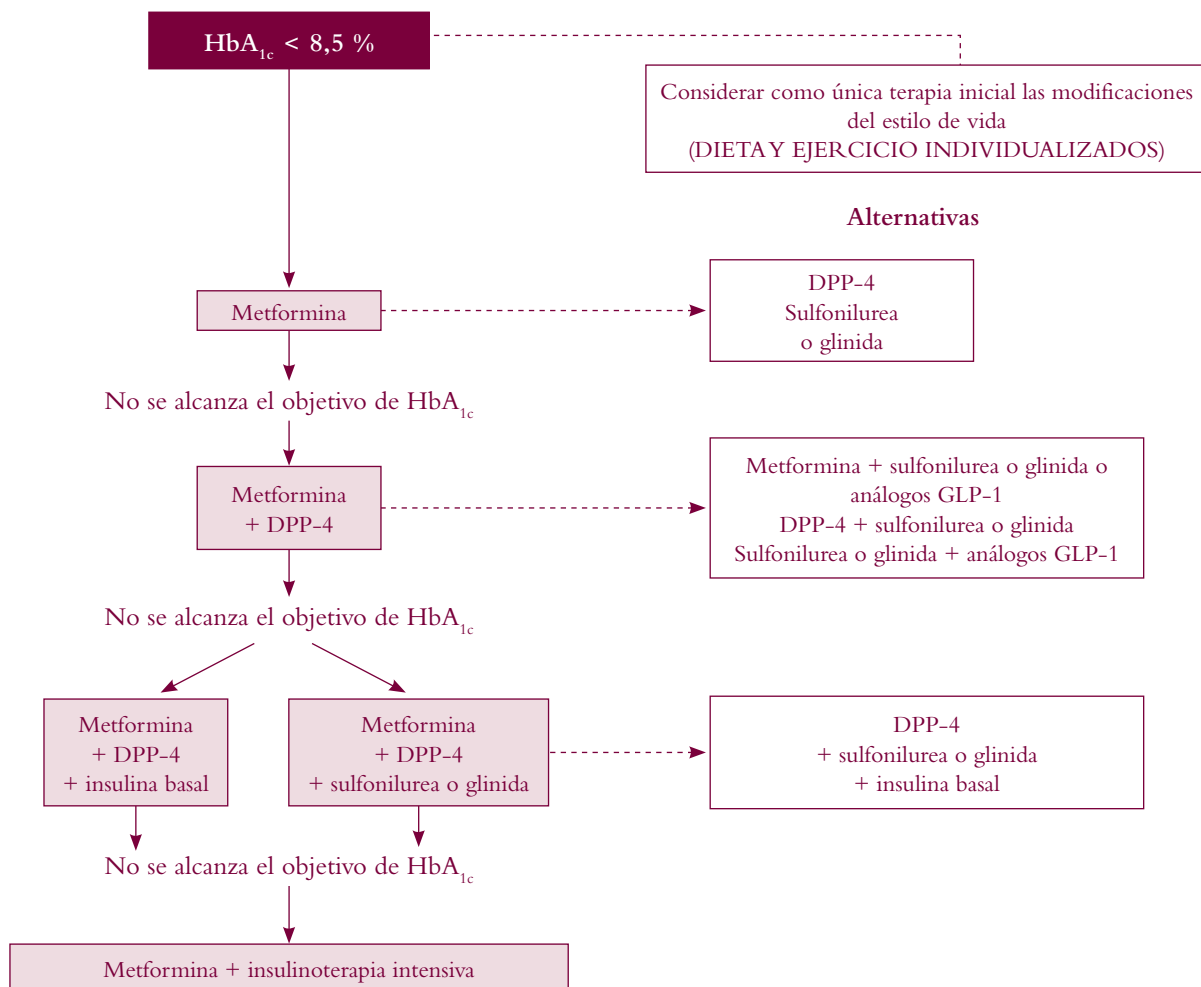
En la figura 2 se muestra la pauta a seguir con HbA<sub>1c</sub> < 8,5 % según el algoritmo terapéutico basado en las recomendaciones del Consenso Español<sup>2</sup>.

### DESARROLLO DEL CASO

Se trata de una mujer de 85 años, con DM de inicio tardío y con una esperanza de vida ya solo con respecto a la edad, que es inferior a 10 años en nuestro país. Si a esto le sumamos el diagnóstico de una enfermedad crónica con diversas hospitalizaciones como es la insuficiencia cardíaca, esta esperanza de vida disminuye de manera significativa. En este aspecto, sería interesante disponer de un ecocardiograma reciente para completar el estadiaje.

Entre las comorbilidades destacaba una importante goartrosis que había comportado un importante problema de movilidad, con discapacidad para muchas de las actividades de la vida diaria. Aunque no se evaluó fragilidad ni sarcopenia de manera reglada, parecía ser una persona de salud robusta pero, en cambio, tenía claros problemas de movilidad. Asimismo, aunque no podía descartarse la presencia de un cuadro confusional prolongado, la historia clínica orientaba a la posible presencia de demencia (probable enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, con posible componente vascular). También sería básico completar el estudio con una prueba de imagen y con análisis que incluyeran las causas potencialmente tratables de deterioro cognitivo, como las hormonas tiroideas, los folatos, la vitamina B12 y las serologías de riesgo. Hay que recordar que, ocasionalmente, la metformina (que tomaba la paciente) puede ayudar a que exista un déficit de B12, aunque el VCM era normal.

**Figura 2.** Algoritmo terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2 en el anciano de acuerdo con el Documento de Consenso Español si  $HbA_{1c} < 8,5\%$



DPP-4: inhibidores de la Di-Peptidil-Peptidasa-4; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1;  $HbA_{1c}$ : hemoglobina glucosilada. Adaptado de Gómez-Huelgas R<sup>2</sup>.

O sea, que la respuesta a la pregunta inicial, *¿Es realmente un mal control para esta paciente tener una  $HbA_{1c}$  de 7,7 %?*, es que probablemente, en el contexto de esta paciente, esta cifra podría considerarse un aceptable control (figura 1).

Parece que existía ya una buena educación diabetológica y los hábitos dietéticos eran correctos. Respecto al ejercicio físico, la intensificación resultaba complicada debido a las comorbilidades acompañantes. La paciente lo conseguía con metformina a dosis ya correctas; en caso de aumentarlas, posiblemente no conseguiríamos más que aumentar los efectos secundarios.

Es en la asociación con sulfonilureas donde, si seguimos el esquema recomendado por el Consenso Nacional del

tratamiento de la DM en el anciano (figura 2), sería más correcto sustituirlas, debido al importante riesgo de hipoglucemias añadido de la paciente (ingreso reciente, edad avanzada, comorbilidad, posibles hipoglucemias previas, leve insuficiencia renal), por un inhibidor de la di-peptidil-peptidasa-4 (DPP-4). Los inhibidores DPP-4 tienen un muy buen perfil para este grupo de pacientes y recientemente se ha demostrado, en el interesante estudio *INTERVAL*, su utilidad para conseguir dianas de control individualizadas<sup>10</sup>.

Respecto a la importancia del control global cardiovascular, la paciente ya recibe antiagregación, está en ritmo sinusal y no precisa anticoagulación, y tiene un correcto perfil lipídico. En el control de las cifras de tensión arterial sí hay margen de mejora, y en el contexto de la paciente debería valorarse añadir tratamiento con un betabloqueante



(tiene frecuencias cardíacas altas, se conoce su utilidad en insuficiencia cardíaca con función de eyección preservada y, aunque se recomienda precaución, no están contraindicados en las personas con DM). En segundo lugar, debería valorarse la posibilidad de un diurético inhibidor de la aldosterona, con monitorización de la función renal y de las cifras de potasio.

Con respecto a la pregunta *En caso de que debemos modificar el tratamiento, ¿añadir un tercer fármaco es la mejor opción?*, ya se ha comentado que actualmente la estrategia correcta es cambiar las sulfonilureas por un DPP-4, y si los controles empeoraran y fueran superiores a los recomendados (figura 1), probablemente sería ya más recomendable en esta paciente valorar iniciar insulinización, a pesar de las reticencias iniciales, más que añadir un tercer fármaco por el gran riesgo de hipoglucemias<sup>2</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es study. *Diabetologia* 2012;55:88-93.
2. Gómez-Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. Documento de consenso. *Med Clin (Barc)* 2013;140:134.e1-e12.
3. Formiga F. Diabetes mellitus tipo 2 en el anciano, una gran oportunidad y muchos retos. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2010;45:179-80.
4. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodríguez Mañas L; European Diabetes Working Party for Older People. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab* 2011;37 Suppl 3:S27-38.
5. Sinclair A, Morley JE, Rodríguez-Mañas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:497-502.
6. Sue Kirkman M, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Consensus Development Conference on Diabetes and Older Adults. Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:2342-56.
7. Formiga F, Ferrer A, Cruzado JM, Padros G, Fanlo M, Roson B, et al. Geriatric assessment and chronic kidney disease in the oldest old: the Octabaix study. *Eur J Intern Med* 2012;23:534-8.
8. Luchsinger JA. Type 2 diabetes and cognitive impairment: linking mechanisms. *J Alzheimers Dis* 2012;30 Suppl 2:S185-98.
9. Vega Piñero B. Aspectos diferenciales de la nutrición en los pacientes ancianos con diabetes. *Av Diabetol* 2010;26:307-13.
10. Strain WD, Lukashevich V, Kothny W, Hoellinger MJ, Paldánus PM. Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2013; doi: 10.1016/S0140-6736(13)60995-2. [Epub ahead of print]

### CONCLUSIONES

La DM en el anciano es muy frecuente y tiene unas características especiales que hacen que sea mejor hablar de anciano con DM. Es imprescindible realizar una valoración integral que permita establecer un objetivo de control y un plan terapéutico individualizado y consensuado con el paciente o sus cuidadores. Las hipoglucemias son el principal efecto secundario del tratamiento de la DM en los ancianos y deben evitarse a toda costa.

La estrategia terapéutica del anciano con DM debe individualizarse en función del objetivo planteado. El control global de los factores de riesgo cardiovascular es importante en los pacientes ancianos con DM, proporcionando una mayor reducción de la morbimortalidad que el propio control glucémico.

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

Mateu Seguí Díaz

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

### La terapia insulínica presenta peores resultados en salud que otras terapias hipoglucémicas

Son varios los estudios epidemiológicos a uno y otro lado del charco (Canadá, Reino Unido) que muestran que la terapia insulínica (ISN) incrementa la mortalidad de los individuos con diabetes tipo 2 (DM2) expuestos, frente a aquellos que utilizaban otras terapias hipoglucemiantes (metformina, sulfonilureas). Estos riesgos se han achacado a los efectos adversos a nivel del lecho vascular, de la posibilidad de arritmias, de hipoglucemias, de alteraciones de la coagulación y de la inflamación. Además, se ha encontrado una relación entre la terapia ISN y el cáncer.

El objetivo de este trabajo fue comparar los resultados clínicos de los individuos DM2 en tratamiento con ISN y aquellos tratados con otras pautas terapéuticas. Se trata de un estudio realizado sobre una cohorte retrospectiva (lo que le resta valor) y utilizando la base de datos del GPRD (Clinical Practice Research Datalink) hasta marzo de 2012. La GPRD es una base de datos longitudinal que agrupa alrededor de 600 consultas de Atención Primaria de Reino Unido, y en la que se incluyen los registros de más de 10 millones de personas, de los cuales 5 millones pudieron ser seguidos prospectivamente. El período de estudio fue desde enero de 2000 a 31 de diciembre de 2010. Como objetivos primarios, se determinaron los eventos cardíacos mayores (ECM), como el infarto de miocardio (IAM), el accidente vasculocerebral (AVC) o la muerte cardiovascular, el cáncer, las alteraciones visuales, la neuropatía diabética y la insuficiencia cardíaca. Como objetivos secundarios, se determinaron otros componentes de los objetivos primarios y las complicaciones microvasculares. Se hicieron dos análisis: en el primero se compararon las diferentes terapias con la terapia ISN y en el segundo se comparó la ISN con la metformina (MET) estratificado por terciles de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) y de morbilidad al inicio,

según el índice de morbilidad de Charlson. En general, como fármaco de referencia en el análisis se utilizó a la metformina (MET) en monoterapia.

Se encontraron a 105.123 terapias antidiabéticas en 84.622 individuos que supusieron un seguimiento de 298 530 personas/año. Hay que resaltar que se encontraron diferencias entre los individuos que utilizaban un tipo u otro de fármacos. Así, aquellos con sulfonilureas (SU) en monoterapia tenían más edad y una creatinina más elevada, y los que utilizaban la ISN en monoterapia o en asociación con MET, su  $HbA_{1c}$  fue más elevada, al tiempo que hubo diferencias en la morbilidad según los grupos.

El análisis mostró como, con una mortalidad de 22,2 muertes/1.000 personas/año, 10,0 casos ECM y 15,0 casos de cáncer incidentes cada 1.000 personas/año, las tasas de mortalidad brutas eran notablemente más altas con las SU en monoterapia (50,7 muertes/1.000 personas/año) y en la ISN en monoterapia (46,0 muertes/1.000 personas/año). Las tasas aleatorias ajustadas (*hazard ratios*) (aHR) de mortalidad utilizando a la MET como referencia fueron de 2,1 (IC 95 %, 1,9-2,4) para la ISN y de 1,7 (IC 95 %, 1,6-1,8) para las SU, al tiempo que para la ISN + MET mejoraban a 1,3 (IC 95 %, 1,1-1,5).

En el objetivo primario, el aHR estuvo incrementado en la SU en monoterapia 1,4 (IC 95 %, 1,3-1,5) y en la ISN en monoterapia 1,8 (IC 95 %, 1,6-2,0), pero mejoraba cuando a la ISN se le asociaba MET 1,3 (IC 95 %, 1,1-1,4). En los objetivos secundarios, la ISN incrementó los aHR de IAM a 1,9 (IC 95 %, 1,4-2,5), el AVC a 1,4 (IC 95 %, 1,1-1,7), las complicaciones renales a 3,5 (IC 95 %, 2,7-4,5), el cáncer 1,4 (IC 95 %, 1,2-1,6), etc. Si bien es cierto que, aunque las SU tuvieron un riesgo de IAM alto,

aHR (1,6), algo inferior a las ISN (1,9), su potencialidad en el cáncer fue nula, aHR 1,0 frente a 1,4 de la ISN, que no varió asociada a la MET (1,39).

Con todas las reservas de tratarse de un estudio retrospectivo y que las características de los individuos asignados a cada grupo eran distintas, se concluye que en los individuos con DM2 la terapia ISN se asocia con un riesgo mayor de complicaciones relacionadas con la DM2, la

mortalidad y el cáncer que el resto de individuos DM2 con otras medicaciones hipoglucémicas.

- Currie CJ, Poole CD, Evans M, Peters JR, Morgan CL. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):668-77. doi: 10.1210/jc.2012-3042. Epub 2013 Jan 31.

## Nueva revisión de la Cochrane sobre la prevención primaria cardiovascular con las estatinas

Es conocido que la modificación de los estilos de vida es la base de la prevención de las enfermedades cardiovasculares (ECV). Sin embargo, frecuentemente estas modificaciones o no se realizan o son insuficientes para disminuir el riesgo de ECV. Al mismo tiempo, existe una relación lineal demostrada estadísticamente entre los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y los eventos cardiovasculares, de tal modo que disminuir este factor de riesgo se convierte en un objetivo de la farmacoterapéutica en individuos de alto riesgo cardiovascular (RCV) con o sin eventos cardiovasculares previos. Las estatinas, por su parte, serían los fármacos de primera elección para disminuir el c-LDL, al tiempo que no existiría un umbral a partir del cual se debería iniciar el tratamiento.

Desde que el Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration mostrara los beneficios de las estatinas en la reducción de los eventos cardiovasculares en individuos sin ECV previa, señalando reducciones de los eventos cardiovasculares en un 20 % del riesgo relativo (RR) por cada 1 mmol/l de reducción del c-LDL, han corrido ríos de tinta. Pues, como hemos visto en otros *post*, las estatinas, como cualquier fármaco, pueden tener efectos secundarios, aunque, según leemos en alguna revisión, no superan a los del placebo. El riesgo de rabdomiólisis es el más preocupante de todos, pero es muy infrecuente, de tal modo que, en una revisión sistemática en 35.000 personas y 158.000 personas/año de observación, esta grave entidad solo se dio en ocho pacientes tratados con estatinas, frente a cinco que no las habían tomado, y en ninguno de ellos fue causa de muerte.

El otro tema es el del riesgo de diabetes tipo 2 (DM2), del que ya hemos hablado, o del pequeño riesgo del accidente vasculocerebral (AVC) hemorrágico (0,5/1.000

tratados tras al menos cinco años de tratamiento). De la astenia... Sea como fuere, existe la opinión general de que los beneficios de su prescripción superan ampliamente sus posibles efectos adversos, incluso en prevención del riesgo de eventos cardiovasculares en personas de bajo riesgo, si bien es cierto que las evidencias no son concluyentes. Esta revisión de la Cochrane es una actualización de la búsqueda que en este aspecto se empezó en el año 2007 y fue ampliada en enero de 2012, a partir de la Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE OVID (de 1950 a diciembre de 2011) y en la base de datos de EMBASE OVID (1980-2012), sobre ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que estudiaran la utilización de estatinas frente a placebo en situaciones habituales y durante un año como mínimo de duración.

Se procesaron 18 ECA (19 ramas de estudios con 56.934 individuos) y en 14 de ellos los pacientes se encontraban en situaciones específicas (diabetes, hipertensión, etc.). Según estos, la mortalidad por cualquier causa se redujo con las estatinas, *odds ratio* (OR) 0,86, (IC 95 %, 0,79-0,94), en mortalidad cardiovascular combinando eventos fatales y no fatales, riesgo relativo (RR) 0,75 (IC 95 %, 0,70-0,81) y combinando AVC fatal y no fatal, RR 0,78 (IC 95 %, 0,68-0,89). En la reducción de las tasas de revascularización miocárdica, RR 0,62 (IC 95 %, 0,54-0,72). En todos los estudios se mostraron descensos del c-LDL, pero con resultados heterogéneos y sin mostrar efectos adversos de importancia.

Los revisores de esta cuestión señalan que la utilización de las estatinas en prevención primaria es coste-efectiva al tiempo que mejoran la calidad de vida de quien las utiliza. Como se ve, cada vez quedan menos dudas al respecto.

- Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816. doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub5.
- Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD004816. doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub4.

## La prevalencia de la enfermedad renal crónica en los individuos con diabetes tipo 2 en España. El estudio PERCEDIME2

Como hemos visto en otros *post*, la enfermedad renal crónica (ERC) es un factor de riesgo de progresión a enfermedad renal terminal (ERT) y un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) que de por sí, o en combinación con otros FRCV, aumenta el riesgo de mortalidad. Según apuntan, el 40 % de los adultos estadounidenses (con diabetes [DM] o no) y el 30 % de nuestros DM tipo 2 (DM2) tendrían algún grado de ERC. Por otro lado, está admitido el cribado de la ERC en los DM2 mediante el ratio albúmina/creatinina (RAC) y la estimación de las tasas de filtración glomerular (eTFG) deben realizarse anualmente en los individuos con DM2, de modo que un diagnóstico precoz permitiría disminuir el riesgo de progresión a ERT y de mortalidad cardiovascular (MCV).

Según la anterior guía de práctica clínica de la National Kidney Foundation (NKF) for the evaluation, classification, and stratification of CKD in the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), se definía a la ERC como aquella situación en la que la eTFG se encuentra por debajo del umbral de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> durante un período igual o superior a tres meses, o la presencia de lesiones renales, con o sin reducción de la eTFG, en un tiempo igual o superior a este período de tiempo. Según esta, el concepto de lesión renal se define como la presencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón detectadas por diferentes técnicas. La combinación de estos datos da como consecuencia una estratificación en cinco estadios o niveles de ERC. El objetivo de este trabajo ha sido establecer la prevalencia de la ERC en individuos con DM2 tratados en Atención Primaria (AP) en España, según estos cinco estadios de la enfermedad.

Se trata, por tanto, de un estudio descriptivo y transversal realizado en AP en consultas de médicos de familia sobre 1.153 individuos con DM2, de los que 134 (10,4 %) fueron descartados por no tener toda la información necesaria. Al final, 1.145 pacientes de ambos sexos cumplieron los criterios de inclusión y todos ellos tuvieron una edad

superior a 40 años. Cada investigador introdujo a 15 pacientes, una muestra de tres pacientes diarios que acudieron a la consulta por otro motivo asistencial y que cumplieron con los criterios de inclusión, entre febrero y julio del 2011. De estos, se recogieron variables demográficas, antropométricas, de FRCV, de complicaciones macro o microvasculares, de medicación, de datos analíticos y de exploración física, de los 12 meses previos a ser introducidos en el estudio. Entre ellos se incluyeron la RAC y la eTFG, con las que evaluar la función renal. La presencia de ERC se basó en los criterios de la KDOQI o eTFG inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, o presencia de daño renal según la RAC  $\geq$  30 mg/g en dos o tres determinaciones en un período de entre tres o más meses (de no cumplirse este requisito se excluirían del análisis).

De todos los individuos estudiados, el 27,9 % (IC 95 %, 25,2-30,5) tuvieron algún grado de ERC, de tal modo que el 3,5 % se encontraba en el estadio 1.º, el 6,4 % en el estadio 2.º, el 16,8 % en el estadio 3.º (11,6 % en el 3.ºA y 5,2 % en el 3.ºB) y solo el 1,2 % entre los estadios 4.º y 5.º (analizados juntos debido a su baja prevalencia). Del mismo modo, la presencia de una RAC  $\geq$  30 mg/g fue del 15,4 % (13 % como microalbuminuria y 2,4 % como macroalbuminuria). Se encontró insuficiencia renal (IR) en 206 pacientes (18 %), de los cuales 133 (64,6 %) se encontraban en el estadio 3.ºA y 60 (29,1 %) en el 3.ºB, así como 13 (6,3 %) pacientes en los estadios 4.º y 5.º. Dentro de estos, 143 (69,4 %) tuvieron normoalbuminuria.

Según las variables recogidas, no hubieron diferencias significativas entre los DM2 con ERC y aquellos que no tenían ERC por índice de masa corporal, peso, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, tabaco, valores de lípidos en sangre o duración de la enfermedad; si bien es cierto que aquellos con ERC tuvieron unos valores de hemoglobina glucosilada superiores y tenían mayor edad. En el análisis multivariante, la tensión arterial sistólica  $\geq$  150 mmHg y la historia de enfermedad cardiovascular previa estuvieron relacionadas con la ERC.

Concluyen que, como es conocido, un tercio de los DM2 tuvieron algún tipo de ERC. Por otro lado, recalcan que la determinación sistemática de la RAC y de la eTFG podría contribuir al diagnóstico precoz de esta entidad, permitiendo con ello intervenir precozmente en estadios iniciales y actuar sobre los factores de riesgo de esta entidad.

Señalar que se trata del primer estudio epidemiológico en ERC que utilizando los criterios de la KDOQI se realiza en nuestro país. Un estudio realizado con base

poblacional y desde la AP por miembros de la redGDPS, lo que nos llena de orgullo y satisfacción. Enhorabuena a los autores.

- Rodríguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Diez-Espino J, Mundet-Tuduri X, Barrot-De la Puente J, et al.; and RedGDPS Study Group. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol* 2013;14(1):46. [Epub ahead of print]

## La disponibilidad de azúcar por países explicaría la prevalencia de diabetes tipo 2 a nivel mundial

Sobre el consumo de azúcar, hemos hablado en otras ocasiones y recientemente de la relación entre este y el peso corporal. Como sabemos, el término «azúcar» («sucrose», sacarosa en español) es un principio inmediato, un disacárido compuesto de una molécula de glucosa y una de fructosa. Su consumo ha sido relacionado con el incremento de las enfermedades cardiovasculares (ECV), la diabetes tipo 2 (DM2), la obesidad, las enfermedades relacionadas con el ácido úrico, etc. La fructosa, como hemos visto, es causa de síndrome metabólico (SM), obesidad y DM2. El estudio que traemos hoy viene de la impresión general de que recientemente los países con mayor consumo de azúcar son los que tienen mayor prevalencia de DM2. Y todo ello, tal como hemos visto con la encuesta del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), porque la prevalencia de la DM2 se ha duplicado en los últimos años en los países desarrollados. Sin embargo, no podemos desligar a este consumo del aumento paralelo de la obesidad y de aquellos otros factores que definen al SM, como muestras de la insulinoresistencia debida a los cambios en los estilos de vida. Aun así, los autores de este estudio se lamentan de que los niveles de obesidad no explicarían de manera clara las variaciones en la prevalencia de la DM2 que observamos en los distintos países; además, en algunos las cifras son realmente dispares (Sri Lanka, Nueva Zelanda, Pakistán, Islandia, etc.). La hipótesis es que el azúcar añadido a los alimentos procesados (la fructosa, en particular) contribuye al incremento de la prevalencia de DM2 y todo ello independientemente de la obesidad. Para ello, se planteó hacer una evaluación estadística multivariante sobre los datos relacionados con el consumo de azúcar, proporcionados por los distintos países en un período de tiempo, y su relación con las distintas tasas de prevalencia de la DM2 a nivel mundial. Se utilizaron los datos proporcionados por el United Nations Food and Agricultural Organization en forma de los dife-

rentes alimentos en consumo por kg por persona y día en cada país y año. Como variable dependiente se estimó la prevalencia entre las personas de entre 20–79 años desde el 2000 al 2010. Se controló la renta per cápita en dólares norteamericanos, porcentaje de población en áreas urbanas, porcentaje de población mayor de 65 años a partir de la base de datos del World Bank World Development Indicators Database del 2011, prevalencia de sobrepeso y obesidad desde la base de datos del World Health Organization, etc.

Así, utilizando un modelo ecométrico y transversal sobre 175 países, se encontró que por cada 150 kcal por persona y día que se incrementaba el consumo (disponibilidad de un refresco/día, realmente) de azúcar, se asociaba con una prevalencia de 1,1 % (IC 95 %, 0,48–1,7 %, p inferior a 0,001) y todo ello, tras descartar sesgos potenciales, en forma de alimentos confusores (fibra, frutas, aceites, etc.), calorías ingeridas, sobrepeso u obesidad, o variables socioeconómicas (edad, ambiente urbano, ingresos). Realmente, el impacto del consumo de azúcar en la prevalencia de DM2 fue independiente del estilo de vida sedentario y del consumo de alcohol, y no estuvo mediado por el sobrepeso o la obesidad. Si del modelo analítico se extraía la obesidad, el efecto del azúcar no se amplificaba ( $\beta = 0,0081$ ,  $p = 0,001$ ), sugiriendo que la obesidad no era la responsable del impacto del azúcar en la prevalencia de DM2.

Por otro lado, si se evaluaba el número de años expuestos al exceso de disponibilidad de azúcar (al menos el doble de las 300 kcal/persona/día) y se relacionaba con la prevalencia de DM2, se encontró que por cada año extra de exposición había un incremento en la prevalencia de DM2 del 0,053 % ( $p = 0,05$ ).

Concluyen que, utilizando un modelo ecométrico y transversal, el nivel de exposición al azúcar se correlaciona sig-

nificativamente con la prevalencia de la DM2 a nivel mundial, de tal modo que cambios en incremento o disminución de disponibilidad de azúcar se correlacionarían significativamente con las tasas de DM2, independientemente de otros factores que concurren.

- Basu S, Yoffe P, Hills N, Lustig RH. The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data. PLoS ONE 2013;8(2):e57873. doi: 10.1371/journal.pone.0057873.

## La dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva o frutos secos previene los eventos cardiovasculares. Estudio PREDIMED

Hace un par de años comentamos el estudio PREDIMED-Reus (PREvención con DIeta MEDiterránea) de prevención de la diabetes tipo 2 (DM2) mediante la introducción de la dieta mediterránea (MedDiet). Existen evidencias que sugieren que la MedDiet puede relacionarse con la baja incidencia de diabetes en pacientes normales o con la cardiopatía isquémica. Y también sabemos, gracias a estudios de prevención secundaria, que existe una relación inversa entre la MedDiet y los eventos cardiovasculares. La MedDiet es un tipo de dieta equilibrada que tiene en su composición alimentos vegetales, legumbres, frutas, frutos secos, aceite de oliva, pescado, vino y productos lácteos. Como vimos en su día, este se diseñó como un estudio aleatorizado (ECA) multicéntrico con tres tipos de dietas sin restricción calórica, en individuos de entre 55 y 80 años con alto riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) pero sin ECV demostrada; una dieta hipolipemiente (dieta control), una dieta MedDiet con aceite de oliva virgen y una MedDiet con frutos secos, y se las relacionó con la incidencia de la DM2. Tras un seguimiento medio de cuatro años, los *hazard ratios* (HR) para la diabetes fueron de 0,49 (0,25-0,97) en la MedDiet con aceite de oliva y 0,48 (0,24-0,96) en la MedDiet con frutos secos, en comparación con el grupo control.

En este trabajo, sin embargo, se relacionó este tipo de dietas con la prevención de eventos cardiovasculares en este tipo de individuos (prevención primaria) durante un seguimiento medio de 4,8 (2,8-5,8) años.

Todos los integrantes tenían al menos tres factores de riesgo cardiovascular o historia familiar de ECV prematura, pero mostraban una ECV sin manifestaciones clínicas y no tenían DM2. A todos ellos se les hicieron intervenciones educativas por grupos mediante un dietista. A los individuos de la MedDiet con aceite de oliva se les proporcionó un litro por semana, y a los integrantes de los frutos secos (tres tipos), 30 g por día. Al grupo de la dieta hipolipídica se les aconsejó reducir este tipo de grasas en la ingesta. Todos los individuos de todos los grupos fueron controlados cada año

con cuestionarios sobre estilos de vida, mostrando todos ellos una buena adherencia a la dieta, y fueron valorados los objetivos dietéticos planteados. El objetivo primario fue determinar las tasas de eventos cardiovasculares mayores (infarto agudo de miocardio (IAM), accidente vasculocerebral (AVC) o muerte por causas cardiovasculares). Este objetivo se cumplió el 22 de julio de 2011, por lo que el ECA fue detenido. Desde octubre de 2003 hasta junio de 2009, un total de 8.713 individuos fueron evaluados, quedando al final 7.447 personas (55-80 años), un 57 % mujeres, que fueron aleatorizados a cada uno de los grupos. En estos, se detectaron 288 ECV y, tras un análisis estadístico multivariante, se señaló HR de 0,70 (IC 95 %, 0,54-0,92) en la MedDiet con aceite de oliva (96 ECV, 3,8 %) y un HR de 0,72 (IC 95 %, 0,54 -0,96) en la MedDiet con frutos secos (83 ECV, 3,4 %), frente al grupo control de dieta hipolipídica (109 ECV, 4,4 %). En cuanto a las tasas de incidencia de ECV, fueron de 8,1 en MedDiet con aceite de oliva, 8,2 en MedDiet con frutos secos y de 11,2 casos por 1.000 personas y año en el grupo control.

Concluyen que, en individuos con alto riesgo cardiovascular, la MedDiet suplementada con aceite de oliva o frutos secos es capaz de reducir la incidencia de ECV. Ambos tipos de dietas tendrían el mismo efecto protector frente a la dieta control. El estudio, dada sus importantes conclusiones, tuvo un gran impacto mediático.

- Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MA, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al., for the PREDIMED Study investigators. Reduction in the Incidence of Type 2-Diabetes with the Mediterranean Diet: Results of the PREDIMED-Reus Nutrition Intervention Randomized Trial. Diabetes Care 2010. Published online before print October 7, 2010.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al.; the PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. N Engl J Med 2013 Feb 25. [Epub ahead of print]

## Clara mejoría en los objetivos de control del individuo con diabetes tipo 2 en la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)

Comentan como en dos décadas la prevalencia del diagnóstico de diabetes tipo 2 (DM2) se ha duplicado en EE. UU., pasando del 3,8 al 8,7 % en 2010, algo común en todos los países occidentales. Este hecho ha influido de manera clara en el aumento en los cuidados de las complicaciones microvasculares, y sobre todo de las enfermedades cardiovasculares asociadas a esta condición. Y todo ello, quierase o no, ha hecho aumentar los costes económicos sanitarios. Por otro lado, esto ha conducido a mejorías en los indicadores intermedios, del tipo hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ), tensión arterial (TA), etc. que de alguna manera han influido en las complicaciones que en último término estos individuos sufren.

Las evaluaciones del National Diabetes Education Program (NDEP), que desde el 1997 se introdujeron en EE. UU., han mostrado mejorías progresivas, aunque no dejan de encontrarse por debajo de lo deseable, según leemos. Los datos generados en este sentido por el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) mostraron mejorías en la  $HbA_{1c} \leq 7,0$  %, que pasaron del 44 % en el período 1988-1994 al 57 % entre el 2003-2006; en la  $TA \leq 130/80$  mmHg, del 29 al 46 % en los mismos períodos; o en el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad  $\leq 100$  mg/dl, que era del 36 % entre 1999-2002 y del 46 % entre 2003-2006. Según esto, se pasó del 7 al 12 % de los DM2 que cumplieron todos los objetivos.

En esta muestra que comentamos de la evaluación de la NHANES, refleja el porcentaje de individuos mayores de 20 años con DM2 que cumplen con los objetivos de

calidad (*ABC goals*) y evalúa, a su vez, los cambios producidos desde 1988 al 2010 en el NHANES. En concreto, se evalúan la  $HbA_{1c}$ , la TA, el c-LDL, la utilización de estatinas, etc. Hay que señalar que, en estos dos puntos temporales, las tasas de respuestas a la entrevista pasaron del 78,4 al 86,0 % y del examen físico, del 74,5 al 80,0 %. Los objetivos se basaron en los estándares del ADA de 2012. A este efecto, se estudiaron 4.926 individuos mayores de 20 años, diagnosticados de DM2, que completaron una entrevista domiciliar y un examen físico. Entre 2007 y 2010, el 52,5 % de los individuos con DM2 mantuvieron una  $\leq 7,0$  %, el 51,1 % su TA estuvo  $\leq 130/80$  mmHg, el 56,2 % su c-LDL estuvo  $\leq 100$  mg/dl, y el 18,8 % de los individuos con DM2 cumplieron los tres objetivos (ABC). Estos indicadores fueron estadísticamente mejores que el intervalo 1988-1994 ( $p = 0,005$ , en todos).

La utilización de estatinas se incrementó significativamente entre 1988 y 1994 (4,2 %) y 2007-2010 (51,4 %,  $p = 0,01$ ).

Concluyen que existe una mejoría evidente y significativa de los indicadores intermedios en el manejo de los individuos DM2 en la última década.

- Stark Casagrande S, Fradkin JE, Saydah SH, Rust KF, Cowie CC. The prevalence of meeting A1C, Blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010. *Diabetes Care* 2013 Feb 15. [Epub ahead of print]

## Distintas poblaciones según las pruebas utilizadas en el diagnóstico de la prediabetes en la edad escolar

Se trata de otro estudio que intenta valorar las diferencias entre glucosa basal (GB) y la hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) a la hora de diagnosticar precozmente la diabetes tipo 2 (DM2) y la prediabetes. En este caso, se utilizaron los datos del estudio HEALTHY, un estudio diseñado para evaluar un programa de intervención con el que reducir los factores de riesgo de DM2 en una cohorte multiétnica de estudiantes jóvenes de estudios medios. El objetivo primario del estudio HEALTHY fue determinar los cambios tras la intervención en los percentiles de los estudiantes con un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 85$  (prevalencia combina-

da de obesidad y sobrepeso ajustado por edad y sexo). En este estudio, tanto la GB como la  $HbA_{1c}$  fueron determinadas al inicio y al final del estudio para evaluar el paso a DM2 o prediabetes en este segmento de edad. El objetivo de este *post-hoc* fue determinar las anormalidades glucémicas mediante ambos parámetros, teniendo en cuenta que los márgenes de 5,7-6,4 % de  $HbA_{1c}$  son considerados como de alto riesgo de alteración del metabolismo hidrocarbonatado ( $ARHbA_{1c}$ ) y la glucosa basal alterada (GBA) cuando la GB se encontró entre 100-125 mg/dl. De los 3.980 jóvenes analizados de las 42 escuelas de grado medio, 128 (3,2 %)

tuvieron un ARHbA<sub>1c</sub> y 635 (16,0 %) tuvieron GBA. O sea, que se diagnosticaron cinco veces más GBA que ARHbA<sub>1c</sub>.

Si comparáramos con aquellos con una HbA<sub>1c</sub> inferior a 5,7 %, los que presentaron ARHbA<sub>1c</sub> fueron jóvenes no hispanos, de raza negra, con familia con historia de DM2 y niveles elevados de IMC, circunferencia de cintura e insulina basal. Sin embargo, no hubo asociación con el sexo, la hipertensión arterial, los triglicéridos o el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad.

Si comparamos con GB inferiores a 100 mg/dl, el rango de GBA se asoció con jóvenes hispanos, con IMC, circunferencia de cintura e insulina basal elevados. Del mismo modo, presentaban una tensión arterial y una concentración media de triglicéridos más elevadas. Comparando ambos grupos, el 36,7 % de los ARHbA<sub>1c</sub> tuvieron a la vez GBA, al tiempo que solo el 15,3 % tuvieron una HbA<sub>1c</sub> inferior a 5,7 %. Del mismo modo, en aquellos con GBA solo el 7,4 % tuvieron ARHbA<sub>1c</sub>, a la vez que solo un 2,4 % tuvieron una GB inferior a 100 mg/dl.

Dos años más tarde, el 59,4 % de los jóvenes con ARHbA<sub>1c</sub> persistieron en esta condición y un niño (0,8 %) presentó una HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  6,5 % (rango de DM2). El 46,9 % de los muchachos

con GBA persistieron en esta condición y siete chicos (1,1 %) presentaron una GB  $\geq$  126 mg/dl (rango de DM2). Aquellos con una ARHbA<sub>1c</sub>, en comparación con los de GBA, tuvieron un IMC mayor que persistió dos años después.

Concluyen que, según esta cohorte del HEALTHY study en jóvenes de estudios medios, tanto la ARHbA<sub>1c</sub> como la GBA definen grupos de muchachos con diferentes marcadores de riesgo. La GBA sería aproximadamente cinco veces más frecuente, pero la ARHbA<sub>1c</sub> sería más persistente en el tiempo.

Con todo, queda sin aclararse qué estrategias de pruebas de cribado son más convenientes para prevenir la DM2 en estos estratos de edad. Este trabajo tiene la importancia de comparar ambas pruebas diagnósticas en los estados prediabéticos y en un colectivo hasta ahora desconocido como son los jóvenes obesos.

- Buse JB, Kaufman FR, Linder B, Hirst K, El Ghormli L, Willi S; HEALTHY Study Group. Diabetes screening with hemoglobin a1c versus fasting plasma glucose in a multiethnic middle-school cohort. *Diabetes Care* 2013;36(2):429-35. doi: 10.2337/dc12-0295. Epub 2012 Nov 27.

## Mitos sobre la obesidad

Se trata de un artículo que analiza las creencias que sin fundamento se difunden de la obesidad. A este respecto, afirman que las creencias deberían basarse en evidencias científicas, fiables, que hayan surgido de estudios científicos de calidad (ensayos clínicos, etc.). En este tema, habitualmente se acumulan afirmaciones con base en asociaciones estadísticas que se convierten en causalidades muchas veces intencionadas. Dentro de los **mitos** que este documento señala, se apuntan afirmaciones como:

- Pequeños cambios en el consumo de energía producen grandes cambios en el peso corporal con el tiempo. En este caso, según regla fija, si en una dieta de 3.500 kcal se incrementa el gasto energético en 100 kcal diarias (1,6 km caminando diariamente), se deberían perder 22,7 kg a los cinco años; sin embargo, la pérdida real de peso es de alrededor de 4,5 kg. Las variaciones individuales en la gestión energética, al tiempo que los incrementos en la ingesta por la pérdida de masa corporal, influyen y dan al traste con las matemáticas.
- Poner metas realistas en la pérdida de peso es importante, porque si no se genera frustración y se

pierde menos peso. No existen datos que indiquen que exista una asociación negativa entre unos objetivos ambiciosos y la pérdida de peso, aunque de plantear estos se mejorará la pérdida de peso.

- Una importante y rápida pérdida de peso se asocia con una menor pérdida de peso a largo plazo, en comparación con aquella pérdida de peso suave y gradual. Comparando ambos tipos de dietas, los estudios muestran que el resultado final suele ser parecido. Sin embargo, una pérdida de peso discreta al inicio puede influir en los éxitos sobre el peso a largo plazo (sería un tema de refuerzo positivo, en mi opinión).
- Es importante evaluar los cambios en la dieta a los efectos de ayudar al paciente a solicitar ayuda para perder peso. Señalan que la disposición o la adherencia al tratamiento no predicen la pérdida de peso. Lo achacan al hecho de que los pacientes que voluntariamente se inscriben en programas de pérdida de peso muchas veces no están dispuestos a hacer los cambios de comportamiento necesarios para perder peso.



- Las clases de educación física (reglada y habitual) desempeñan un papel importante en reducir o prevenir la obesidad infantil. Al parecer, esto no ha sido demostrado (dos metaanálisis al respecto). Con todo, el nivel de actividad física puede ser efectivo para reducir la obesidad infantil.
- La lactancia materna protege contra la obesidad infantil. Según afirman, al parecer esta afirmación se ha debido a sesgos y factores confusionales en los estudios. Aunque esta práctica tiene importantes efectos saludables para los niños.
- La actividad sexual quema entre 100 y 300 kcal en cada participante. Teniendo en cuenta la actividad y tiempo gastado, para un varón de 70 kg que consume 3 MET o 3,5 kcal/minuto (210 kcal/hora) en la primera fase de la relación. Si calculamos que la duración media se encuentra entre 6-19 minutos, el gasto en la actividad sexual sería el gasto de 21 kcal.

En cuanto a las **presunciones** o creencias que no han sido probadas o rechazadas por la evidencia científica:

- Hacer un desayuno regular (en vez de saltárselo) protege contra la obesidad. No ha sido probado, aunque el hábito de desayunar influiría en el peso.
- Enseñar buenos hábitos dietéticos y de ejercicio en la infancia influye en el peso que tendremos el resto de nuestra vida. Habitualmente seguimos gené-

ticamente en nuestros percentiles, aunque nuestro comportamiento puede cambiar nuestro fenotipo. No hay nada demostrado.

- Comer mucha fruta y vegetales hace perder peso o ganar menos. Si no existen otros cambios en la dieta, no se modifica el peso.
- El peso cíclico (dieta yo-yo) se asocia con un incremento en la mortalidad. No existen evidencias consistentes al respecto.
- El picoteo (comer entre comidas) contribuye a ganar peso y a la obesidad. No existen evidencias al respecto.
- El ambiente urbano en términos de paseos, parques, etc. influye en la incidencia y prevalencia de la obesidad. Existe asociación observacional al respecto, aunque no de suficiente consistencia.

Se puede concluir que tanto los mitos como las presunciones son creencias corrientes que se transmiten no solo en los medios de comunicación, sino entre las personas que de alguna manera quieren o están dispuestas a perder peso, o incluso entre expertos y personal sanitario. Conviene desmitificar a la vez que se informa.

- Casazza K, Fontaine KR, Astrup A, Birch LL, Brown AW, Bohan Brown MM, et al. Myths, presumptions, and facts about obesity. *N Engl J Med* 2013;368(5):446-54. doi: 10.1056/NEJMsa1208051.

## Los inhibidores de los cotransportadores de la bomba de sodio-glucosa a nivel renal. Una nueva familia en el arsenal terapéutico

La última clase de fármacos antidiabéticos que se han introducido en el arsenal terapéutico de la diabetes tipo 2 (DM2) y que, por lo general, no están incluidos en las principales Guías de Práctica Clínica son el grupo de los inhibidores de los cotransportadores de la bomba de sodio-glucosa a nivel renal (SGLT2). Se trata de unos fármacos que reducen la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal renal, aumentando con ello la cantidad de glucosa que se pierde por la orina. En el individuo con DM2, la actividad del SGLT2 genera el 80-90 % de la reabsorción de glucosa.

La historia de estos fármacos es azarosa desde que el comité de la U.S. Food and Drug Administration (FDA), en el año 2011, se manifestara en contra de la dapagliflozina, dado el posible aumento del riesgo de cáncer de vejiga (CV) y de mama. La European Medicines Agency (EMA), sin embargo, recientemente ha aprobado dicha

sustancia en el tratamiento de la DM2, tanto en monoterapia como en asociación. A su vez, este año, la FDA ha aprobado la canagliflozina.

Por ello, este blog ha creído interesante traer a colación un artículo de revisión y metaanálisis sobre lo publicado y no publicado sobre la eficacia y seguridad de estas sustancias, habida cuenta que en breve se introducirán en nuestra práctica habitual.

Para ello, se identificaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en MEDLINE, EMBASE y la Cochrane Library hasta abril de este año (2013), de asociaciones médicas (American Diabetes Association [ADA], European Association for the Study of Diabetes, International Diabetes Federation, etc.) y de webs de compañías farmacéuticas y agencias reguladoras (FDA y EMA).

Los ECA analizados comparaban inhibidores de SGLT2 con placebo u otra medicación antidiabética (antidiabéticos orales [ADO]) en adultos con DM2 y con una duración entre 12 días y 104 semanas. Dentro de las variables de eficacia, se incluyeron los cambios en la hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ), el peso corporal, la presión arterial, etc. Y en cuanto a variables clínicas, la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad cardiovascular, etc. También sobre la información relativa a efectos adversos, la incidencia de hipoglucemia, la hipotensión, el cáncer de vejiga, de mama, etc.

Según esto, se encontraron 45 ECA (11.232 individuos) que compararon los inhibidores de SGLT2 con placebo y 13 ECA (5.175 individuos) con otros fármacos antidiabéticos (seis con metformina, cinco con sitagliptina y dos con sulfonilureas); todos ellos financiados por la industria farmacéutica. Los inhibidores de SGLT2 incluidos fueron dapagliflozina (21 ECA), canagliflozina (12 ECA), ipragliflozina (8 ECA), empagliflozina (3 ECA), luseogliflozina (2 ECA), tofogliflozina (1 ECA), ertugliflozina (1 ECA) y remogliflozina (1 ECA).

En general, en cuanto a la eficacia, los inhibidores de SGLT2 disminuyeron la  $HbA_{1c}$  frente al placebo del orden de  $-0,66\%$  (IC 95 % 0,73 a 0,58 %) y de  $-0,06\%$  (IC 95 %  $-0,18$  a  $-0,05\%$ ) si se les comparaba con otros ADO. Asimismo, estos fármacos, en comparación con otros ADO, mostraron una disminución del peso del orden de  $-1,8$  kg (IC 95 %  $-3,50$  a  $0,11\%$ ) y de la PA sistólica de  $-4,45$  mmHg (IC 95 %  $-5,73$  a  $-3,18$  mmHg).

En cuanto a los efectos secundarios, las infecciones urinarias y genitales fueron más comunes, presentado un *odds ratio* (OR) de 1,42 (IC 95 % 1,06 a 1,90) para las primeras y un OR de 5,06 (IC 95 % 3,44 a 7,45) para las segundas. Los resultados sobre las hipoglucemias fueron parecidos a otros ADO, y los efectos cardiovasculares y mortalidad no fueron concluyentes. En cuanto a la posibilidad de incremento en la incidencia de CV, sí se encontró un cierto «desequilibrio» de la dapagliflozina y el grupo control.

El «desequilibrio» se basa en datos proporcionados por las bases de datos de las agencias reguladoras en los que, para 5.000 pacientes/año de exposición a dapagliflozina frente a 2.350 pacientes/año del comparador (placebo o ADO), se identificaron nueve casos de CV frente a un caso del placebo, si bien es cierto que la FDA señaló que no existió potencia estadística suficiente para confirmar el riesgo. Algo que, al parecer, no se ha observado hasta el momento con la canagliflozina (9 ECA y 8.000 personas/año), leemos.

Concluyen que los inhibidores de SGLT2 podrían mejorar los objetivos, tanto metabólicos como de otro tipo, en adultos con DM2 a corto plazo, pero quedan incertidumbres sobre su seguridad a largo plazo.

- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for Type 2 diabetes a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159(4):262-74.

## ¿Cuál es el intervalo de cribado para prevenir y tratar precozmente las retinopatías diabéticas que amenazan la visión?

Un tema que hemos tratado en diversas ocasiones y que preocupa a los médicos que atendemos a individuos con diabetes mellitus (DM) es el de ¿cuál es el intervalo más coste-efectivo para realizar las retinografías de cribado y que con ello no se resienta el riesgo de presentar complicaciones microvasculares? Y es que la retinopatía diabética (RD) es la primera causa de pérdida de visión en el mundo, y un tercio de los diabéticos tienen RD (llegando al 43 % en países como China). De estos, un tercio tendrían una RD que amenazaría la visión (RDAV), dentro de las que se incluiría la RD proliferativa y el edema macular.

A los 20 años del diagnóstico, la mayoría de los individuos con DM tipo 1 (DM1) y el 60 % de aquellos con

DM tipo 2 (DM2) ya tendrían algún grado de RD. La importancia de la RDAV se encontraría en que, una vez aparece, la evolución es rápida e impredecible.

Como sabemos, dentro de los riesgos de desarrollar RD se encontraría la duración de la DM, la hiperglucemia mantenida, la hipertensión y la dislipemia.

Se trata, por tanto, de una revisión sistemática de la literatura utilizando los sistemas de búsqueda de PubMed y de EMBASE hasta diciembre del año pasado (2012) sobre evaluaciones de programas de cribado, modelos sobre la historia natural de la RD y estudios de coste-efectividad *ad hoc*. De ellos, se buscaron aquellos que evaluaran la in-

cidencia o la prevalencia de la RDAV en relación con la frecuencia de cribado, con la finalidad de dar recomendaciones al respecto.

Para ello, se incluyeron 25 estudios de gran heterogeneidad. De estos, 15 fueron evaluaciones de programas de cribado, 3 ajustados a la historia natural de la RD y 7 estudios sobre modelos económicos que estudiaban los intervalos de cribado.

En los programas de cribado de RD se evaluaron entre uno y cuatro años individuos con DM sin retinopatía en el momento de la inclusión. En ellos, la tendencia que se encontró fue que intervalos de dos años en individuos sin RD al inicio no suponían mayor incidencia de riesgo de RDAV. En modelos económicos y no económicos con los que evaluar intervalos de

cribado de entre 1-5 años, se encontraron evidencias a favor de intervalos mayores al año e inferiores o iguales a los dos años. Por ello, el intervalo bienal sería seguro y coste-efectivo en DM sin RD. En el caso, sin embargo, de que existiera una RD previa, el intervalo sería inferior al año.

Concluyen lo que ya hemos hablado en otras ocasiones, que un intervalo de dos años sería seguro y coste-efectivo para la DM sin RD previa y menor al año si esta existiera previamente.

- Echouffo-Tcheugui JB, Ali MK, Roglic G, Hayward RA, Venkat Narayan KM. Screening intervals for diabetic retinopathy and incidence of visual loss: a systematic review. *Diabet Med* 2013 Jul 2. [Epub ahead of print]

## ¿Cuánto dura la remisión de la diabetes tipo 2 tras la cirugía bariátrica?

De la cirugía bariátrica (CB) hemos hablado infinidad de veces. Los estudios recientes, al contrario de los antiguos, se plantean objetivos más ambiciosos, del tipo regresiones de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), mortalidad, eventos cardiovasculares, etc., dado que las series estudiadas llevan mucho más tiempo.

Con respecto a la regresión de la DM2 (RDM2), se han publicado cantidad de estudios, encontrándose una RDM2 del 78,1 % según diferentes técnicas quirúrgicas. Comparando estas técnicas quirúrgicas con las modificaciones de los estilos de vida, incluyendo disminuciones del índice de masa corporal (IMC) por debajo del alcanzado con la CB, se muestra que la CB tiene mejores resultados en el control metabólico, en la RDM2, en la reducción de factores de riesgo cardiovascular, etc., lo que indica que podrían existir otros mecanismos beneficiosos de la CB al margen de la pérdida de peso y la disminución en la ingesta de alimento.

Sin embargo, existen evidencias que indicarían que la RDM2 no sería permanente en el tiempo. Así, el ya comentado Swedish Obese Subjects study, sobre 4.000 obesos que recibieron o tratamiento no quirúrgico o CB, mostró que el 72 % tuvieron una RDM2 a los dos años de la CB, pero solo el 36 % mantuvo esta condición a los 10 años de seguimiento. En este aspecto, la duración de la DM2 previa a la CB, el mal control metabólico y la utilización de insulina se relacionaría con una baja pro-

bilidad de RDM2, como vimos en uno de los estudios del Action for Health for Diabetes (Look AHEAD). Al tiempo que la edad avanzada, la condición de ser mujer, la utilización de insulina o la ganancia de peso con el tiempo serían predictores significativos de recurrencia.

El estudio que comentamos investiga, en una cohorte retrospectiva, la duración de la RDM2 y la incidencia en la recaída en DM2 en aquellos sometidos a CB del tipo *bypass* gástrico en Y de Roux (RYGB) en una amplia población de EE. UU. (tres sistemas: HealthPartners [Minnesota], Kaiser Permanente Northern California y Kaiser Permanente Southern California), entre los años 1995 y 2008. Los objetivos fueron las tasas de remisión tras la CB y las tasas de recaída en aquellos que inicialmente generaron una RDM2, y cuáles fueron los predictores de cada uno de ellos.

Se definió RDM2 parcial cuando concurren la no necesidad de medicación con una glucosa basal en ayunas (GBA) inferior a 126 mg/dl o hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) inferior a 6,5 % 90 días después de la finalización de la medicación. Y RDM2 completa si, además de la no necesidad de medicación, la GBA se mantuvo inferior a 100 mg/dl o la  $HbA_{1c}$  inferior a 6,0 % tras 90 días de la finalización de la medicación. La recaída en DM2 se definió con una o más de las siguientes condiciones: necesitar medicación antidiabética o que una o más mediciones tuvieran  $HbA_{1c}$  superiores a 6,5 o GBA superiores a 126 mg/dl.

De los 4.434 individuos (77,1 % mujeres con una edad media de 49,6 años) con DM2 no controlados o controlados por su medicación, a los que se les había realizado una CB en forma de RYGB (55,5 % cirugía abierta, 44,5 % laparoscópica), el 68,2 % (IC 95 % 66-70 %) tuvieron una RDM2 completa en los siguientes cinco años a la CB. Sin embargo, de estos, el 35,1 % (IC 95 % 32-38 %) recayeron en su DM2 dentro de estos cinco años. La duración media de la RDM2 fue de 8,3 años. Los predictores de la RDM2 completa y de la recaída fueron un mal control metabólico previo a la CB, la utilización de insulina y presentar una DM2 de larga duración.

Concluyen que el RYGB dentro de la CB se asocia con una remisión de la DM2 en la mayoría de los individuos adultos obesos con DM2, aunque un tercio de estos recaen en los cinco años siguientes a la RDM2 inicial.

- Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, Sidney S, Coleman KJ, Haneuse S, et al. A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obes Surg* 2013;23(1):93-102.

## Nuevas –o viejas– recomendaciones de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) en el 2.º y 3.º escalón de tratamiento

Como ya detallamos en su día, la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) publicó una revisión sistemática en forma de metaanálisis evaluando la eficacia y seguridad de los fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2) en el momento que la metformina (MET) en monoterapia fallaba y se tenían que adjuntar a esta. En dicho metaanálisis se señalaba (algo que ya se ha mostrado en otros análisis) que no existían excesivas diferencias en eficacia (según el porcentaje de cambio en la hemoglobina glucosilada [HbA<sub>1c</sub>]) entre los distintos anti-diabéticos, pero sí en los efectos secundarios, tales como la hipoglucemia o el aumento de peso. Otro aspecto a tener en cuenta y que se analizó en un documento posterior es la diferente coste-efectividad de las distintas alternativas en el 2.º escalón de tratamiento, mostrando cómo las sulfonilureas (SU) continuaban siendo el grupo terapéutico más coste-efectivo, recomendando, por tanto, este grupo de primera elección cuando la MET fallaba.

A partir de aquí, hubo otra revisión en el 3.º escalón cuando la MET + SU fallaban. De igual forma que en el 2.º escalón, al añadir insulina, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), análogos del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) y glitazonas (TZD) a estas combinaciones se producían parecidas y significativas reducciones de la HbA<sub>1c</sub>. Algo que no ocurría con las meglitinidas y las alfa-glucosidasas. En este escalón, el problema surgió en los efectos secundarios, fueran hipoglucemias o aumentos de peso.

Dado el tiempo transcurrido, la CADTH ha actualizado la revisión sistemática evaluando la eficacia, seguridad y coste-efectividad de los tratamientos en el 2.º y 3.º escalón.

Según este documento, el Canadian Drug Expert Committee (CDEC) señala que todos los antidiabéticos han demostrado parecidas reducciones de la HbA<sub>1c</sub>, por lo recomienda que se añada la SU a la MET en la mayoría de los casos de individuos con diabetes mellitus tipo 2 en que la MET no es capaz de controlar sola la HbA<sub>1c</sub>, dado que hoy por hoy es la más coste-efectiva.

Asimismo, en el 3.º escalón, la CDEC recomienda añadir insulina NPH (protamina Hagedorn) a la MET con SU, pues sería la estrategia más coste-efectiva en la mayoría de los pacientes cuando esta combinación es insuficiente para mantener un control metabólico correcto.

En el caso que no se pudiera utilizar la insulina en el 3.º escalón, la CDEC recomienda añadir un inhibidor de los DPP-4.

En fin, nada nuevo pero sí importante para recordar-nos cuál es la realidad en la que nos encontramos.

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Therapeutic Review Clinical Review: Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea. August 2010.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Second-Line Therapy for Patients With Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis. August 2010.
- CADTH Optimal use report optimal Use Recommendations for Second- and Third-Line Therapy for Patients With Type 2 Diabetes. Volume 3, Issue 1D, July 2013.

## Suspensión de la fase III del aleglitazar. El final de una familia

El aleglitazar (ALE) es un agonista de los PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor agonist*) con especial afinidad por los receptores PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$ , y que se encontraba en fase III para su comercialización en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2).

Leemos, sin embargo, que los tres estudios que estaban en marcha por parte del laboratorio investigador previos a la comercialización de esta sustancia han sido suspendidos debido a sospechas en la seguridad de este fármaco.

El principal interés del ALE en esta fase se encontraba en poderlo prescribir en individuos con DM2 y con síndrome coronario agudo.

Los receptores PPAR $\gamma$  y PPAR $\alpha$ , como ya sabemos por las glitazonas (agonistas PPAR- $\gamma$ ), están estrechamente relacionados con el metabolismo glucémico y lipídico al actuar sobre la insulinoresistencia; por eso el ALE se desarrolló para poder influir en estos dos niveles, y con ello en individuos con alto riesgo cardiovascular. En estudios preclínicos se observó que el ALE incrementaba el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y disminuía el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) en el plasma, lo que eran buenos augurios. En las fases I y II en individuos con DM2, el ALE mostró mejores resultados glucémicos que la pioglitazona (un agonista PPAR $\gamma$ ), al tiempo que mejoraba los niveles de lípidos y de marcadores cardiovasculares de la inflamación y coagulación. Al mismo tiempo, los efectos secundarios de las glitazonas, tales como edemas o aumento de peso, fueron menos acusados en la ALE. De sus efectos sobre el hueso nada se sabía.

Por otro lado, se sabe que el efecto agonista sobre PPAR- $\alpha$  es el que realizan los fibratos aumentando el c-HDL y reduciendo los triglicéridos.

Los glitazares, por tanto, serían a priori unos buenos fármacos para los individuos con DM2, dado su mecanismo hipoglucémico y al actuar sobre la dislipemia diabética.

En la fase II se estudiaron sus efectos sobre la función renal, y en la fase III, que ha sido suspendida, se

dirigió a individuos con DM2 con eventos cardiovasculares previos. Lo que se intentaba demostrar es que el ALE era capaz de disminuir los objetivos cardiovasculares del tipo muerte cardiovascular, infarto de miocardio o enfermedad cerebrovascular en pacientes con DM2 y enfermedad coronaria (estudio ALECARDIO, 7.228 individuos con DM2 y enfermedad coronaria). Un objetivo, por otra parte, muy ambicioso. De haber demostrado este objetivo, hubiera sido el primer antidiabético capaz de actuar directamente sobre las complicaciones macrovasculares del individuo con DM2. Sin embargo, aunque genera efectos beneficiosos a nivel lipídico, no ha podido demostrar que estos se traduzcan en la reducción de eventos cardiovasculares.

Por otro lado, dentro de los efectos secundarios evaluados se encontraban las fracturas óseas, la insuficiencia cardíaca y el sangrado gastrointestinal. Para que el balance fuera positivo, los efectos adversos debían ser compensados suficientemente por los efectos beneficiosos a nivel cardiovascular, algo que, al parecer, no se ha demostrado. Es decir, no solo se trataba de mostrar la efectividad de fármaco, sino de demostrar la superioridad y la seguridad del mismo.

En fin, una mancha más en esta desgraciada familia de los agonistas PPAR, tras la desaparición de la rosiglitazona en Europa (2010) y su restricción en la comercialización en EE. UU., los problemas de comercialización de la pioglitazona en algunos países (retirada en la India) y la retirada de los otros glitazares en estudio, como el muraglitazar (aumento del riesgo cardiovascular) y el tesaglitazar (problemas renales), ambos en el año 2006.

- Lecka-Czernik B. Aleglitazar, a dual PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  agonist for the potential oral treatment of type 2 diabetes mellitus. *IDrugs* 2010;13(11):793-801.
- Cavender MA, Lincoff AM. Therapeutic potential of aleglitazar, a new dual PPAR- $\alpha$ / $\gamma$  agonist: implications for cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10(4):209-16.
- Wilding JP. PPAR agonists for the treatment of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(11):973-82.

## Sulfonilureas. Tercera parte. Su expansión y su caída

Juan Carlos Álvarez Torices

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

**Kalamazoo, Michigan. Octubre de 1956.** En la sede de los Laboratorios Upjohn había un gran revuelo. Toda la empresa se había puesto a funcionar en una sola dirección: la **tolbutamida**. Ya tenían la licencia de los alemanes para Estados Unidos, pero solo eso. Y para hacer todo lo demás necesitaban hasta el último de los efectivos de la compañía.

De principio había dos problemas. El primero era de índole médica. Había que demostrar que el fármaco bajaba la glucemia sin producir efectos secundarios serios. Los estudios alemanes eran un tanto escuetos y, con ellos, la Food and Drug Administration (FDA) no le daría paso al fármaco ni por asomo. El segundo era de *marketing*. ¿Cómo hacer que los médicos pongan un tratamiento a unos diabéticos que no precisan insulina, a los que no tratan nunca? Había que crear una nueva cultura médica en torno a la diabetes, inexistente hasta la fecha en cualquier otro ámbito de la medicina: el tratamiento de los pacientes asintomáticos.

No había más remedio que atacar a ambos búfalos a la vez (recordemos que son americanos). Necesitaban múltiples estudios en los que se viera la disminución glucémica. Si era necesario, encargarían uno a cada servicio de Endocrinología de todos los hospitales de la Unión. Además, de esa forma, al ver estos que el azúcar en sangre bajaba empezaban a confiar en el fármaco y, de esa forma, trasladarían su experiencia al resto de sus colegas. Y, por supuesto, en manos de la empresa estaba organizar congresos y simposios sobre el tema en los mejores hoteles, con campo de golf, casino, playa y todo lo que fuera necesario para lograr una gran audiencia. Una vez allí, los integrantes de la red comercial ya se encargarían de meterles por los ojos el fármaco, con toda la parafernalia inherente a estos eventos científico-festivos. En ese aspecto los miembros de la red comercial eran buenos, pero que muy buenos.

En el asunto científico no se les debía olvidar la participación del Joslin Center de Boston. Era el ombligo de la nación en lo concerniente a la diabetes. Sabían que ya estaban trabajando con el fármaco de Lilly y que las cosas no debían

ir bien. En la competencia no se veían buenas caras. Más adelante se enterarían de que la **carbutamida** tenía un problema de aplasia medular bajando, sobre todo, los leucocitos y las plaquetas. Esto, al final, llevó a que el Laboratorio tomara la decisión de no comercializarlo en Estados Unidos (en Europa sí se haría, con la marca Nadisan®). Por ese momento y durante muchos años, Lilly se tuvo que «conformar» con ser, simplemente, uno de los grandes fabricantes de insulina del mundo.

El abordaje hacia los médicos para que pusieran un tratamiento a los pacientes que no lo tenían era algo más complicado. Sería **la primera vez** que se lograra que los galenos hicieran prescripciones de este tipo. Todavía no había llegado la época de tratar colesterolos, hipertensiones, etc. Alguien tuvo una genial idea. Se les diría que, basándose en los pacientes tratados con insulina, al bajar el azúcar en la sangre mejoraría el futuro de su retina y de sus riñones. Y, desde luego, el que bajaba la glucemia lo podían constatar con una analítica no muy costosa. Además, había que quitarles de la cabeza aquella absurda idea de las glucosurias de seguridad. Era una de las teorías de la época, que se basaba en que el diabético la producía para evitar que el exceso de azúcar dañara su organismo (es curioso que, casi 60 años después, está a punto de comercializarse una familia de fármacos que explota esta vía). Estaba claro que los pacientes mejor controlados no la tenían porque no la necesitaban, al estar casi normoglucémicos. Casi seguro que alguien del departamento médico objetó que no tenían ninguna prueba científica de que eso fuera así con este fármaco y que tardarían años en disponer de un soporte bibliográfico para tal aseveración. Pero seguro que el responsable de su sección, poniéndole la mano en el hombro y diciéndole lo importante que era para la empresa tener entre sus filas a alguien tan bien preparado como él, le recordó a quién debía que al final de cada semana hubiera un cheque en el departamento de personal a su nombre. Probablemente esta última parte de la historia se ha repetido y se repetirá muchas veces más a lo largo del tiempo, con otros medicamentos y otras farmacéuticas. ¿O

acaso no tenemos a nuestra disposición unos cuantos anti-diabéticos (y fármacos para cualquier otra patología) que no disponen de ningún respaldo científico de los efectos que producen a largo plazo?

Al final del proceso reunieron un informe de 10.580 páginas, el más abultado hasta esa fecha presentado a la FDA por una empresa farmacéutica para un medicamento. Con ello les dieron, en muy poco tiempo, la autorización. En 1957 comercializaron la **tolbutamida** bajo la marca Orinase®. En tan solo un año (1958) 320.000 del millón y medio de americanos diagnosticados de diabetes estaban en tratamiento con el fármaco. Todo un éxito comercial. Tanto era así que el Dr. Upjohn, dado el volumen de negocio del Laboratorio, decidió recoger ganancias y sacar a bolsa el 17 % de la empresa familiar. Vendió 2.410.000 acciones, a 45 \$ cada una, embolsándose la friolera de 106.450.000 \$ de hace cincuenta años. Incluso con ese dinero en el bolso seguían dirigiendo la empresa, ya que la familia seguía poseyendo el 83 % de la misma. Para tener una referencia de lo que suponen estas cifras, un Boeing 707 (el avión comercial más grande del momento) costaba 4.300.000 \$. Hoy en día, el equivalente, un Airbus A380, cuesta 320 millones de dólares. Así que basta un pequeño esfuerzo de cálculo para valorar en su punto la ingente cantidad de dinero que generó la estrategia de la empresa, a priori muy arriesgada.

No obstante, ese año no todo eran buenas noticias. La farmacéutica neoyorkina Pfizer & Co lanzaba otra sulfonilurea, la **clorpropamida**, con el nombre comercial de Diabinese®. Batiendo de nuevo otro récord, algo que ya parece habitual en este grupo farmacológico, insertó 24 páginas de publicidad sobre él en el *JAMA*, algo sin precedentes hasta el momento. Pero llegaban en segundo lugar y, comercialmente hablando, eso no es bueno. Además, visto en positivo para la Upjohn, en ocasiones no hay nada mejor que tener competencia. ¿O Coca-Cola habría llegado donde está si no existiera Pepsi? En 1961 Pfizer añadía a su catálogo la **glibencamida** (o **gliburida** en Estados Unidos), procedente también de Hoechst Alemania, a la que llamaría Glinase® (en Europa eran Daonil® y Euglucon®, aún existentes en el mercado). ¡Quién iba a decir entonces que, años después, la compañía de Nueva York compraría a la de Michigan!

El auténtico problema surgió en 1970. El *Washington Post*, yendo por delante de las publicaciones científicas propiamente dichas, plasmó los resultados del estudio del *The University Group Diabetes Program*. Este había comenzado a principios de los años 60. El análisis se realizaba tras ocho años de seguimiento. A simple vista eran demoledores y totalmente inteligibles para cualquier persona: se habían muerto un 12,7 % de los diabéticos con tolbutamida frente a un 4,9 % de los que estaban asignados al placebo. El mundo científico se enfadó sobremanera al estar los datos antes en un periódico generalista que en una publicación como el *JAMA* o *Diabetes*. Esto hizo que tanto médicos como pacientes sintieran un recelo importante hacia este grupo farmacológico. Ya se sabe, de la misma forma que, sin mucha base científica, lo que hace de positivo un fármaco de un grupo se supone que lo hacen los demás, cuando toca algo negativo también se extiende como el aceite en el agua a todo él. Según parece, en 1975, el National Institutes of Health realizó un trabajo interno que calculaba que los antidiabéticos mataban entre 10.000 y 15.000 americanos por año. Estos datos no se publicaron y el *dossier* desapareció en el maremágnum de los ficheros de la institución.

Sin embargo, en 1983 aparecieron los primeros resultados del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), donde las sulfonilureas parecen librarse de esta lacra. No obstante, la empleada mayoritariamente en el trabajo inglés era la glibenclamida. Aunque nos pese, y por muchas teorías que haya sobre la mayor seguridad de las sulfonilureas más modernas, hoy por hoy esta es el único fármaco del grupo que ha demostrado que disminuye las complicaciones macrovasculares en los pacientes diabéticos (UKPDS-80).

En 1990 cesa la comercialización de Orinase® por parte de Pharmacia-Upjohn (ambos laboratorios se habían fusionado en 1995) al vencer la patente y, con ello, se calman las aguas. Otras muchas aparecieron por el camino. Ya se sabe, se hace un poco de arte químico *et voilà*. En la actualidad, ningún laboratorio tiene interés por este grupo terapéutico. Sus patentes están agotadas y las miras de la industria van hacia otros derroteros. Únicamente Sanofi-Aventis comercializaría en 1995 la **glimepirida**, con la que, hasta hoy, se cierra la historia de las sulfonilureas.

*Continuará en el próximo número.*