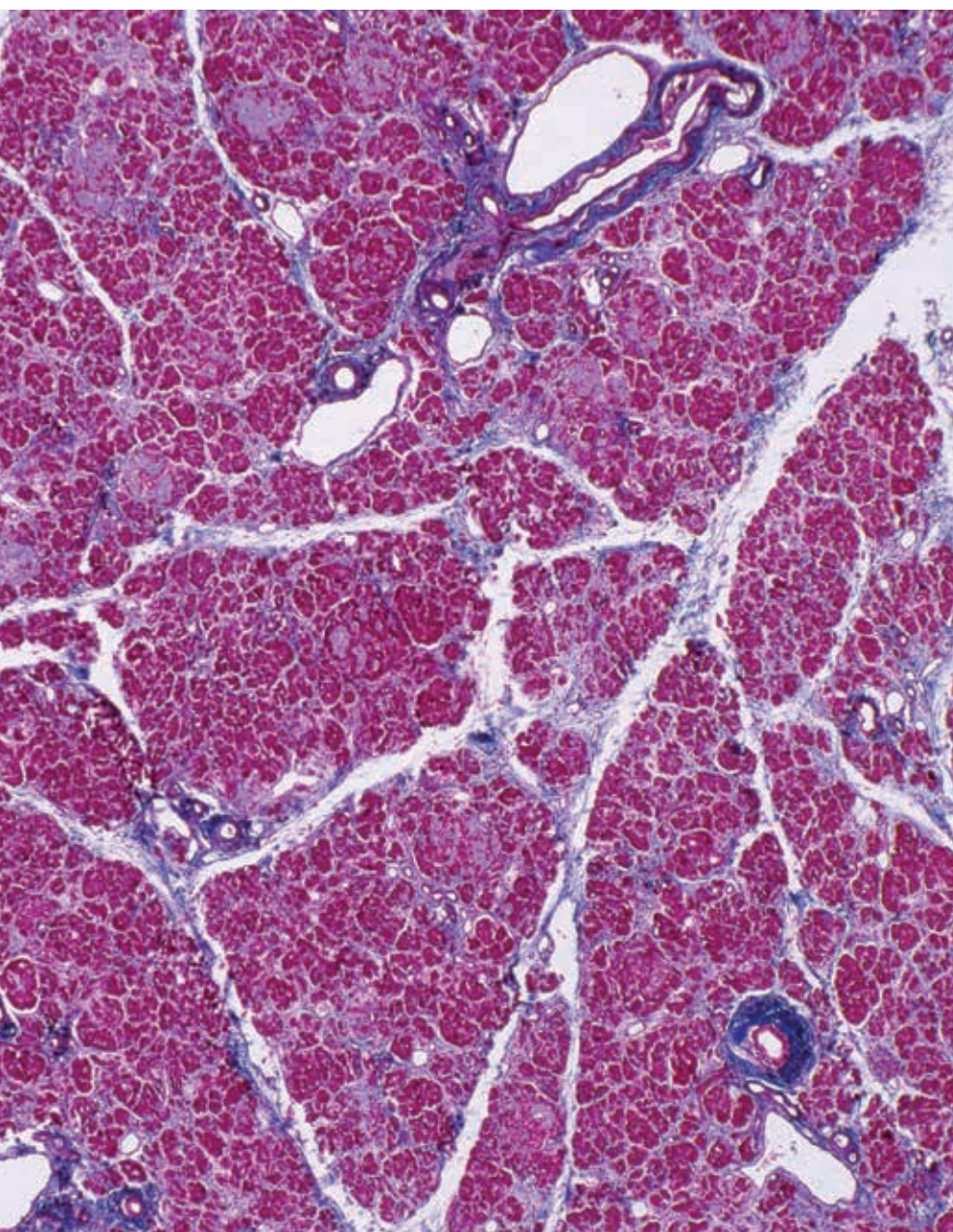


Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Volumen 06 - Número 04 - 2015
Periodicidad trimestral



01 Editorial
Respecto al trastorno mental
grave y la diabetes mellitus

Susana González Tejón

Página 146

02 Interpretación de pruebas
diabetológicas poco usuales
para la Atención Primaria

Amanda Jiménez Pineda

Página 151

03 Deprescripción en el anciano
diabético

**Nicolás Martínez Velilla,
Marta Gutiérrez Valencia,
Beatriz Larráyoz Sola**

Página 157

04 Paciente que acude a una
asociación de diabéticos

José Luis Pardo Franco

Página 165

05 Estudio SPRINT
(Systolic Blood Pressure
Intervention Trial)

José Juan Alemán Sánchez

Página 169

06 ¿Cómo encontrar una
revisión sobre diabetes
de calidad?

Jorge Navarro Pérez

Página 173

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



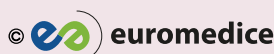
Director:
Pedro Muñoz Cacho

Secretario de redacción:
Josep Franch Nadal
Juan Martínez Candela

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



Avda. dels Vents, 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª
08917 Badalona
euromedice@euromedice.net
www.euromedice.net

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

© Copyright 2015: De los autores.

© Copyright de la edición 2015: 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 fotografía de la portada, obtenida mediante microscopía de campo brillante, observamos las células β pancreáticas, cuya capacidad de secreción de insulina puede valorarse mediante la determinación del péptido C.

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@redgdaps.org.

SUMARIO:

EDITORIAL

- Respecto al trastorno mental grave y la diabetes mellitus** 146
Susana González Tejón

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Interpretación de pruebas diabetológicas poco usuales para la Atención Primaria** 151
Amanda Jiménez Pineda

HABILIDADES PRÁCTICAS

- Deprescripción en el anciano diabético** 157
Nicolás Martínez Velilla, Marta Gutiérrez Valencia, Beatriz Larráyoiz Sola

CASO CLÍNICO

- Paciente que acude a una asociación de diabéticos** 165
José Luis Pardo Franco

ESPECIALES

- Estudio SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial)** 169
José Juan Alemán Sánchez

- ¿Cómo encontrar una revisión sobre diabetes de calidad?** 173
Jorge Navarro Pérez

Respecto al trastorno mental grave y la diabetes mellitus

Susana González Tejón

Médico de familia. EAP Raval Sud. Barcelona. Miembro del grupo de TMS de SAP Litoral

*«Porque quienes están suficientemente locos
como para pensar que pueden cambiar el mundo
son los que lo hacen»*

Steve Jobs

RESPECTO A LA SITUACIÓN

Cuando hablamos de trastorno mental grave (o severo) (TMG) nos referimos a aquellos trastornos mentales graves como esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, bipolar o depresión mayor con síntomas psicóticos, de duración prolongada y que ocasionan un grado de discapacidad y disfunción social variable¹. Esto condiciona, entre otras cosas, que los individuos con TMG sean socialmente más vulnerables, presenten mayor comorbilidad física y un exceso de mortalidad respecto a la población general.

La esquizofrenia afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo². En España se estima una prevalencia media de 3/1000 habitantes por año para los hombres y de 2,86/1000 en las mujeres³. El 50 % de los pacientes esquizofrénicos presenta alguna enfermedad comórbida que, frecuentemente, no se detecta ni se trata. Esta deficiencia en los cuidados de salud puede deducirse indirectamente del hecho de que los pacientes esquizofrénicos evidencian una esperanza de vida 15 años menor que la de la población general⁴. Este exceso de mortalidad puede atribuirse en un 60 % a enfermedades somáticas (enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico), un 28 % a suicidios y un 12 % a accidentes, por lo que, en gran parte, es una mortalidad evitable^{5,6}.

La asociación entre TMG y diabetes mellitus (DM) se conoce bien. El riesgo global de DM tipo 2 en personas con esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno esquizoafectivo es entre dos y cuatro veces mayor que en la población general, con una prevalencia aproximada del 15-18 %. El riesgo

de DM en las personas con depresión o síntomas depresivos es 1,2-2,6 veces mayor en comparación con las personas sin depresión^{7,8}. La intolerancia a la glucosa puede afectar hasta al 30 % de las personas con esquizofrenia, y los mismos resultados se han hallado en personas con trastorno bipolar^{9,10}.

Pero además, y a pesar del incremento del riesgo que presentan, los pacientes esquizofrénicos tienen menos acceso a los servicios médicos, consumen menos recursos y son peores cumplidores con los tratamientos que la población general¹¹.

RESPECTO A LAS POSIBLES CAUSAS

Las causas del aumento del riesgo de presentar DM en pacientes con TMG parecen ser múltiples e incluyen factores genéticos, de estilo de vida u obesidad y posibles efectos secundarios por tratamientos específicos. Así, parece evidenciarse que el incremento de peso observado en pacientes afectados de TMG tratados es uno de los factores determinantes en la aparición de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, aunque no todos los pacientes que desarrollan DM padecen sobrepeso.

La medicación antipsicótica y otros psicofármacos, como los antidepresivos, pueden inducir un aumento de peso y un riesgo mayor de efectos metabólicos adversos variable, según si se consideran los fármacos antipsicóticos de primera o de segunda generación. Los de segunda generación se toleran mejor, pero conllevan un mayor riesgo diabetogénico.

En 1999 se estableció la relación entre el incremento de peso y los diferentes fármacos con antipsicóticos¹². La olanzapina y la clozapina se relacionaron con un mayor incremento de riesgo de presentar DM en personas con esquizofrenia y trastorno bipolar¹³⁻¹⁵, principalmente en los seis primeros meses tras el inicio del tratamiento^{16,17}. A pesar de haberse desarrollado numerosos estudios, el mecanismo de acción aún no está claro.

Otros fármacos utilizados en psiquiatría (como el litio, el ácido valproico o la carbamazepina) también se relacionan con incremento de peso.

Estudios previos al uso de fármacos antipsicóticos ya señalaban alteraciones del metabolismo de la glucosa en pacientes esquizofrénicos, incluso en pacientes con un primer episodio psicótico y antes de iniciar el tratamiento farmacológico. En estudios descriptivos se ha demostrado un incremento significativo en la prevalencia de DM en familiares de primer grado de los pacientes con esquizofrenia (entre el 19 y el 31 %). Todo ello apoya la hipótesis de una susceptibilidad genética compartida entre la esquizofrenia y las patologías metabólicas.

No obstante, a pesar de tratarse de una población de riesgo, las tasas de detección de trastornos metabólicos en las personas con TMG siguen siendo bajas, lo que comporta un retraso en el diagnóstico y posibles períodos de mal control glucémico.

RESPECTO A LAS RECOMENDACIONES ACTUALES

Teniendo en cuenta las recomendaciones actuales, está indicado hacer un cribado precoz de DM tipo 2 en los pacientes de riesgo, entre ellos los pacientes con TMG, sobre todo en aquellos que reciben tratamiento con antipsicóticos con o sin aumento de peso.

Asimismo, es deseable la valoración del estado metabólico previo al inicio del tratamiento antipsicótico para detectar las señales de alerta (hipertrigliceridemia, aumento del perímetro abdominal, elevación de la hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}] o alteración en el test de sobrecarga oral de glucosa), que nos indicarían la necesidad de contemplar un cambio en el tratamiento antipsicótico, si ello es posible.

Se recomienda que todos los individuos con DM tipo 2 reciban educación diabetológica incluyendo intervenciones sobre el estilo de vida. En este aspecto se ha objetivado que un alto porcentaje de pacientes con TMG y DM, hasta un 48 %^{18,19}, no había recibido educación diabetológica en los últimos seis meses y que tanto los exámenes de cribado y control como las pruebas de HbA_{1c}, exámenes de fondo de ojo y el perfil lipídico no seguían las recomendaciones de las sociedades científicas^{20,21}.

Como resultado, esta población experimenta mayores tasas de hospitalización por mal control glucémico, complicaciones agudas de la DM²² (hiper o hipoglucemias) e infecciones²³⁻²⁶.

Las recomendaciones actuales en cuanto a los objetivos de control metabólico (recordando que el control metabólico no solo implica optimizar el control glucémico, sino también otros factores de riesgo como la hipertensión, la dislipemia, el tabaquismo y el sedentarismo) en la DM tipo 2 van orientadas a individualizar estos objetivos en función de las características del paciente (teniendo en cuenta su capacidad de autocuidado, su comorbilidad, etc.)²⁷.

RESPECTO A LAS POSIBLES INTERVENCIONES

El riesgo cardiovascular en los pacientes con TMG evidencia la importancia de las actividades de prevención y promoción de la salud dentro de la atención integral y multidisciplinaria (psiquiatras, médicos de Atención Primaria, enfermería, dietistas, etc.).

No obstante, al establecer medidas no farmacológicas tanto en el manejo de la DM como en el manejo del sobrepeso u otros factores de riesgo cardiovascular, debemos tener en cuenta que nos encontramos ante pacientes con unas características determinadas que pueden dificultar la obtención de resultados: la presencia de deterioro cognitivo y falta de motivación, los recursos limitados, los efectos negativos del tratamiento (pérdida de energía o aumento del apetito) y la falta de adherencia a las intervenciones.

Existen pruebas que confirman la eficacia de las intervenciones sobre los estilos de vida²⁸, como la dieta o el ejercicio físico, en pacientes esquizofrénicos con DM. También es esencial la lucha contra el tabaquismo, considerando su alta prevalencia en este grupo de pacientes y las consecuencias de su consumo²⁹.

Las estrategias que obtienen mejores resultados incluyen el estímulo positivo para hacer cambios, la introducción gradual de nuevos conceptos y habilidades relacionadas con la dieta y el ejercicio, transmitir mensajes simples e incorporar ayudas para la memoria.

En cuanto a los psicofármacos, es precisa la valoración integral del paciente al inicio del tratamiento, para indicar aquel fármaco que ofrezca el máximo beneficio sobre su patología psiquiátrica minimizando los efectos colaterales de este.

Además de una adecuada prescripción en cuanto a los psicofármacos, el tratamiento de la DM no difiere del de la población general. En todos los casos, lo recomendable es simplificar el tratamiento farmacológico propuesto teniendo

en cuenta que no existen interacciones entre los antidiabéticos y los psicofármacos^{30,31}.

Cabe recordar que los pacientes afectados de TMG presentan los mismos factores de riesgo que la población general con el agravante de que las características frecuentemente asociadas a su patología psiquiátrica (como la baja adherencia al tratamiento, el acceso limitado a la atención

sanitaria general o la escasa conciencia de enfermedad) pueden complicar su manejo.

La comunicación entre el especialista en Psiquiatría y el médico de Atención Primaria es necesaria para optimizar el tratamiento, minimizando los efectos secundarios, y evitar el retraso en el diagnóstico de las posibles comorbilidades.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Institute of Mental Health. Towards a model for a comprehensive community based mental health system. Washington DC: NIMH; 1987.
2. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva N.º 397. Septiembre de 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/es/>.
3. Ayuso-Mateos JL, Gutiérrez-Recacha P, Haro J, Chisholm D. Estimating the prevalence of schizophrenia in Spain using a disease model. *Schizophr Res* 2006;86:194-201.
4. Nasrallah HA. An overview of common medical comorbidities in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2005;66(Suppl 6):S3-4.
5. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998;173:11-53.
6. Brown S, Kim M, Mitchell C, Inskip H. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2010;196:116-21.
7. Arroyo C, Hu FB, Ryan LM, Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, et al. Depressive symptoms and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004;27:129-33.
8. Brown L, Majumdar S, Newman S, Johnson JA. History of depression increases risk of type 2 diabetes in younger adults. *Diabetes Care* 2005;28(5):1063-7.
9. Dinan T, Holt R, Kohen D, Thakore J, Haddad P, Baker R, et al. 'Schizophrenia and Diabetes 2003' Expert Consensus Meeting, Dublin, 3-4 October 2003: consensus summary. *Br J Psychiatry* 2004;184(Suppl 47):S112-4.
10. Morriss R, Mohammed FA. Metabolism, lifestyle and bipolar affective disorder. *J Psychopharmacol* 2005;19(Suppl 6):S94-101.
11. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J, Whyte S, Penny C. Effects of severe mental illness on survival of people with diabetes. *Br J Psychiatry* 2010;197(4):272-7.
12. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156(11):1686-96.
13. Nielsen J, Skadhede R, Correll C. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1997-2004.
14. Jesus C, Jesus I, Agius M. What evidence is there to show which antipsychotics are more diabetogenic than others? *Psychiatr Danub* 2015;27(Suppl 1):S423-8.
15. Hert M, Correll C, Bobes J, Cetkovich-Bakmas C, Cohen D, Asai T, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.
16. Henderson CD, Vincenzi B, Andrea NV, Ulloa M, Copeland PM. Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses. *Lancet Psychiatry* 2015;2(5):452-64.
17. Ward M, Druss B. The epidemiology of diabetes in psychotic disorders. *World Psychiatry* 2014;13:176-83.
18. Dickerson FB, Goldberg RW, Brown CH, Kreyenbuhl JA, Wohlheiter K, Fang L, et al. Diabetes knowledge among persons with serious mental illness and type 2 diabetes. *Psychosomatics* 2005;46:418-24.
19. Frayne SM, Halanych JH, Miller DR, Wang F, Lin H, Pogach L, et al. Disparities in diabetes care. *Arch Intern Med* 2005;165:2631-8.
20. Goldberg RW, Kreyenbuhl JA, Medoff DR, Dickerson FB, Wohlheiter K, Fang LJ, et al. Quality of diabetes care among adults with serious mental illness. *Psychiatr Serv* 2007;58:536-43.
21. De Hert M, Vancampfort D, Correll CU, Mercken V, Peuskens J, Sweers K, et al. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *Br J Psychiatry* 2011;199:99-105.
22. Cahoon EK, McGinty EE, Ford DE, Daumit GL. Schizophrenia and potentially preventable hospitalizations in the United States: a retrospective cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2013;13:37.
23. Becker T, Hux J. Risk of acute complications of diabetes among people with schizophrenia in Ontario, Canada. *Diabetes Care* 2011;34:398-402.
24. Jones LE, Clarke W, Carney CP. Receipt of diabetes services by insured adults with and without claims for mental disorders. *Med Care* 2004;42(12):1167-75.

25. Desai MM, Rosenheck RA, Druss BG, Perlin JB. Mental disorders and quality of diabetes care in the veterans health administration. *Am J Psychiatry* 2002;159(9):1584-90.
26. Davydow DS, Ribe AR, Pedersen HS, Fenger-Grøn M, Cerimele JM, Vedsted P, et al. Illness and risk for hospitalizations and rehospitalizations for ambulatory care-sensitive conditions in Denmark: a nationwide population-based cohort study. *Med Care* 2015. [Epub ahead of print.]
27. Ismail-Beiji F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011;154:554-9.
28. Álvarez-Jiménez M, Hetrick SE, González-Blanch C, Gleeson JF, McGorry PD. Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Psychiatry* 2008;193:101-7.
29. Foguet Boreu Q, Roura Poch P, Bullón Chia A, Mauri Martín C, Gordo Serra N, Cecília Costa R; en representación del grupo de Riesgo Cardiovascular en Trastorno Mental Severo (RISCA-TMS). Factores de riesgo cardiovascular, riesgo cardiovascular y calidad de vida en pacientes con trastorno mental severo. *Aten Primaria* 2013;45(3):141-8.
30. Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A, Yoshida K, Mimura M, Fleischhacker WW, et al. Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2014;40(6):1385-403.
31. Maayan L, Vakhrusheva J, Correll CU. Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1520-30.

Interpretación de pruebas diabetológicas poco usuales para la Atención Primaria

Amanda Jiménez Pineda

Servicio de Endocrinología y Diabetes. Hospital Clínic de Barcelona

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad altamente prevalente en nuestro medio. Los datos procedentes del único estudio de base poblacional realizado hasta la fecha señalan que alrededor de un 14 % de individuos padece DM, y que de estos la mitad desconoce el diagnóstico¹. Así, la DM constituye un problema médico muy frecuente.

Aunque el 95 % de los pacientes diabéticos presenta una DM tipo 2 (DM2) y tanto el diagnóstico como el seguimiento de la enfermedad se realizan según datos clínicos y analíticos sencillos (glucosa, hemoglobina glucosilada), un pequeño porcentaje de pacientes va a padecer otras formas de esta enfermedad, incluyendo fundamentalmente la DM tipo 1 (DM1), pero también formas más infrecuentes de causa genética (*maturity onset diabetes of de young [MODY]*)². Igualmente, la DM2 es una patología heterogénea cuya presentación y comportamiento clínico variará en función de múltiples factores como, por ejemplo, la edad o la etnia del paciente.

En casos en que la forma de presentación o la evolución de la DM sean atípicas, el uso de algunos índices o pruebas diagnósticas poco habituales puede ser de extrema utilidad en el diagnóstico etiológico de la DM y, además, una guía útil en el manejo posterior de la enfermedad.

En esta revisión se pretende acercar el significado e interpretación de algunas de estas determinaciones poco habituales en Atención Primaria. Estos índices representan aspectos fundamentales de la fisiología del metabolismo hidrocarbonado. Por ello, inicialmente se revisará brevemente la fisiología de la homeostasis de la glucosa y la fisiopatología de las formas más frecuentes de DM. Posteriormente, se revisarán los índices o pruebas que se pueden usar en la práctica clínica habitual y se ejemplificarán los escenarios clínicos en los que su uso puede aportar información al manejo del paciente diabético.

CONSIDERACIONES FISIOPATOLÓGICAS EN EL USO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN DIABETES

Homeostasis del metabolismo hidrocarbonado

El mantenimiento de una homeostasis normal de glucosa depende de una relación adecuada entre la capacidad de secreción de insulina, denominada función β celular, y el efecto de dicha hormona sobre los tejidos periféricos, sensibilidad a insulina.

Cuando la acción periférica de la insulina está disminuida (resistencia a insulina), las células β pancreáticas compensan el defecto mediante un aumento en la secreción de la hormona. El estudio de la relación entre secreción y sensibilidad a insulina en personas con tolerancia a glucosa normal refleja una relación hiperbólica. Esta relación entre sensibilidad y secreción de insulina permite, por tanto, mantener niveles normales de glucosa plasmática para un rango muy amplio de sensibilidad a insulina. Además, tal relación hiperbólica pone en evidencia que la simple presencia de resistencia a insulina no es suficiente para causar DM y que es posible que individuos con una función β levemente alterada no presenten hiperglucemia mientras mantengan una sensibilidad normal a la insulina³.

Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 1

La DM1 es una enfermedad de origen autoinmune que se produce como consecuencia de la destrucción de las células pancreáticas responsables de la secreción de insulina (células β). Al comienzo de la enfermedad, la mayor parte de células β han sido destruidas y la capacidad de secreción de insulina (función β residual) es limitada; además, esta capacidad disminuye con rapidez, de forma que, una vez transcurridos entre tres y cinco años desde el diagnóstico, la inmensa mayoría de pacientes va a presentar niveles indetectables o

extremadamente bajos de secreción de insulina. Por tanto, la alteración fundamental en la DM1 es la pérdida de la capacidad para segregar insulina (función β). Este hecho explica el comienzo abrupto con síntomas y signos asociados a un déficit profundo de insulina (pérdida de peso, cetosis o cetoacidosis diabética [CAD]) característicos de la DM1. Asimismo, en la mayor parte de pacientes con DM1, por lo menos al inicio, la existencia de un proceso de destrucción autoinmune va a reflejarse en la presencia de autoanticuerpos en sangre (anticuerpos antiglutamato decarboxilasa [anti-GAD], anticuerpos antitirosina fosfatasa 2 [nti-IA2] o anticuerpos anticélulas de los islotes pancreáticos [ICA]).

Sin embargo, la DM1 (igual que la DM2, como veremos a continuación) es una enfermedad heterogénea. Un caso particular de DM de origen autoinmune es la denominada *latent autoimmune diabetes of the adult* (LADA). Esta forma se da en adultos y se caracteriza por asociarse a la presencia de autoanticuerpos propios de la DM1. A diferencia de lo que ocurre en la DM1, la pérdida de función β es más lenta y no se requiere de tratamiento insulínico para mantener un control glucémico adecuado durante un período que, por definición, debe ser superior a seis meses desde el diagnóstico. Pese a ello, estos pacientes difieren de los pacientes con DM2 por presentar una menor capacidad de secreción de insulina desde el inicio, una pérdida más rápida de función β y, en consecuencia, requerir insulinización de forma precoz en la historia natural de la enfermedad. Aunque la prevalencia de esta forma de DM es difícil de establecer, se calcula que alrededor del 4-14 % de los pacientes con diagnóstico de DM2 presentan una DM tipo LADA. Aunque existe un importante solapamiento en el fenotipo clínico entre DM2 y DM tipo LADA, en general los pacientes con LADA muestran un menor índice de masa corporal, un menor perímetro de cintura y menos comorbilidades metabólicas (hipertensión o dislipemia) que los pacientes con DM2.

Reconocer este subgrupo de pacientes es de interés, ya que el manejo terapéutico necesario puede ser diferente del habitual en DM2. En estos casos el uso de tests diagnósticos específicos puede ayudar a clasificar mejor la enfermedad y ofrecer un pronóstico y un tratamiento más adecuados⁴.

Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2: función β celular y resistencia a insulina

La DM2 se produce como consecuencia de un defecto en los dos parámetros fundamentales que determinan la homeostasis de la glucosa: la función β celular y la sensibilidad a insulina. La hiperglucemia aparecerá cuando la capacidad pancreática para segregar insulina sea insuficiente para

superar la resistencia periférica a la acción de la hormona. Teniendo en cuenta la relación hiperbólica entre secreción y sensibilidad a insulina que se observa en individuos normales, es fácil comprender el hecho de que en pacientes con una alta resistencia a insulina se pueda producir una hiperglucemia en rango de DM2 pese a mantener una alta capacidad de secreción de insulina (función β residual).

Al comienzo de la DM2 suele predominar la resistencia a insulina y, por tanto, en los pacientes con DM2 suelen observarse niveles elevados de insulina. Desafortunadamente, con el paso del tiempo, y por mecanismos no del todo bien descritos, la capacidad pancreática para producir insulina se deteriora, el manejo del paciente se hace más complejo y en fases muy tardías se hace necesario el uso de terapias insulínicas para mantener el control glucémico. Aun así, y pese al carácter progresivo de la enfermedad, en individuos con DM2 y en contraposición a lo que ocurre en individuos con DM1, se puede detectar la persistencia de función β residual hasta décadas después del diagnóstico.

Esta capacidad residual de segregar insulina, característica de la DM2, es la que determina la presentación clínica al inicio de la enfermedad. Así, los pacientes con DM2 generalmente se encuentran asintomáticos y raramente presentan síntomas de insulinopenia (pérdida de peso, cetosis o CAD) en el momento del diagnóstico.

Una consideración importante es que, aunque el comienzo abrupto y los síntomas de insulinopenia son raros en individuos caucásicos con DM2, en algunos grupos étnicos (africanos, asiáticos) estos síntomas que tradicionalmente atribuimos a la DM1 son más frecuentes. Clásicamente, estos individuos se habían incluido en un subtipo de DM1 denominado tipo 1B, caracterizado por la ausencia de autoinmunidad y de haplotipos de riesgo para DM1. En los últimos años, sin embargo, muchos autores han sugerido que este grupo de pacientes correspondería más bien a un subtipo de DM2. En estos casos, el comienzo abrupto con insulinopenia se explicaría por el hecho de que la capacidad de secreción de insulina no solo depende de la masa de células β (número de células productoras de insulina), sino también de su funcionalidad. Estados de hiperglucemia marcada constituyen una situación de estrés para la célula β y pueden producir un deterioro reversible de la capacidad de secreción de insulina. Esta consideración es importante porque, aunque cualquier paciente que presente en el inicio síntomas de insulinopenia debe recibir tratamiento con insulina, en algunos casos este tratamiento puede ser transitorio y sustituirse, tras revertir la situación aguda, por fármacos. En este contexto las pruebas diagnósticas que se detallarán a continuación también pueden ser de utilidad en la toma de decisiones terapéuticas.

Otras formas de diabetes mellitus: *maturity onset diabetes of de young*

Dentro de este subgrupo de DM se mencionará únicamente la DM secundaria a mutaciones en el gen *HNF1A* (MODY 3). MODY 3 es una forma de DM monogénica de herencia autosómica dominante causada por mutaciones en el gen *HNF1A*. El debut en estos pacientes se produce a edades jóvenes, entre los 15 y los 40 años, y, de hecho, a los 40 años la penetrancia alcanza el 90 %. Dado el carácter autosómico dominante de la enfermedad, existe una importante agregación familiar, que incluye a varias generaciones. Al debut los pacientes suelen estar asintomáticos y es rara la presentación con insulinopenia marcada. Sin embargo, dada la edad de presentación, en ocasiones estas formas de DM pueden clasificarse erróneamente como DM1.

Aunque una adecuada historia familiar va a ser extremadamente útil, el uso de algunos tests diagnósticos puede aportar información adicional, sobre todo si los antecedentes familiares no se conocen o no son concluyentes. Establecer un diagnóstico adecuado en estos casos es fundamental, porque, a diferencia de lo que ocurre en la DM1, en pacientes con MODY 3 se conserva (igual que en la DM2) una capacidad residual de secreción de insulina y existe una alta sensibilidad a las sulfonilureas. Esto permite que este subgrupo de pacientes pueda ser tratado exitosamente (al menos durante un período de tiempo) con fármacos orales.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN DIABETES MELLITUS

Muchas de las pruebas diagnósticas utilizadas en DM tienen poca aplicabilidad e interés en la práctica clínica habitual y su uso queda circunscrito a la investigación. En esta revisión nos centraremos exclusivamente en aquellas pruebas diagnósticas que se usan en la práctica clínica habitual y que puedan aportar datos útiles en el manejo del paciente: la medición de péptido C y la determinación de autoinmunidad pancreática. Es importante señalar que ninguna de estas pruebas tiene sentido si no se contextualizan clínicamente.

Pruebas de función β celular: péptido C basal y estimulado

La insulina se produce en la célula β a partir del procesamiento enzimático de la proinsulina, que da lugar a la forma activa de insulina y al péptido C, que se produce en una proporción equimolar a la de la insulina. El péptido C se usa en lugar de la insulina para valorar la función β pancreática (ca-

pacidad de secreción de insulina) por dos razones fundamentales. En primer lugar, no está sujeto a un proceso de extracción hepática, por lo que refleja mejor la secreción portal de insulina y, en segundo lugar, permite valorar la secreción endógena de insulina en pacientes diabéticos tratados con insulina exógena, ya que esta última puede detectarse analíticamente, pudiendo interferir en la valoración de la secreción endógena. El péptido C puede medirse en condiciones basales o tras un estímulo. Existen múltiples métodos de estímulo aplicables, pero las dos pruebas más validadas son la medida de péptido C a los 6 minutos de la administración intravenosa de glucagón o a los 90-120 minutos tras un test de dieta mixta líquida. En ambos casos se genera una situación de hiperglucemia que, en condiciones normales, debería traducirse en un incremento de la secreción endógena de insulina⁵.

Aunque la medición del péptido C (sobre todo basal) es una determinación barata y de fácil acceso, su interpretación no es sencilla. La información que aporta el péptido C tiene un carácter inmediato (situación actual) y debe interpretarse teniendo en cuenta que da una información más cualitativa que cuantitativa (se produce o no se produce insulina). La excreción del péptido C es, fundamentalmente, renal; por ello, en presencia de insuficiencia renal este índice debe interpretarse con precaución. Dado que en presencia de hipoglucemia se produce una inhibición de la secreción endógena de insulina, esta determinación no tiene valor como prueba de función β si su determinación coincide con una situación de hipoglucemia.

En la tabla 1 se recogen los puntos de corte sugeridos para los contextos clínicos, que se detallarán en el apartado «Utilidad clínica de la medición de péptido C y de autoinmunidad pancreática», en los cuales la determinación de péptido C basal o estimulado podría ser de utilidad.

Valoración de autoinmunidad

Como se ha detallado previamente, la DM1 es una enfermedad autoinmune. En aproximadamente el 90 % de los pacientes el carácter autoinmune de la enfermedad quedará reflejado por la presencia de autoanticuerpos propios de la DM1 (anti-GAD, anti-IA2 o ICA) al comienzo de la enfermedad. Estos autoanticuerpos son útiles como biomarcadores de DM1. En adultos, el autoanticuerpo más frecuentemente detectado es anti-GAD (en el 90 % de los casos). Aunque los niveles de autoanticuerpos en sangre suelen disminuir conforme transcurre el tiempo desde el inicio, en algunos casos siguen siendo detectables incluso tras décadas desde el diagnóstico.

Tabla 1. Puntos de corte sugeridos en la interpretación de péptido C

| Contexto clínico | Péptido C basal (ng/ml) | Péptido C estimulado (ng/ml) |
|--|-------------------------|------------------------------|
| Deficiencia absoluta de insulina | < 0,24 | < 0,60 |
| Probable DM1/imposibilidad para alcanzar un control adecuado sin insulina | < 0,75 | < 1,80 |
| Sugestivo de DM2 u otras formas de DM en paciente clasificado como DM1 si han transcurrido > 3-5 años desde el diagnóstico | > 0,24 | > 0,60 |
| Considerar DM2 u otras formas de DM (MODY) en diabetes de presentación en pacientes jóvenes | > 1,20 | > 3,30 |

DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; MODY: *maturity onset diabetes of de young*.

UTILIDAD CLÍNICA DE LA MEDICIÓN DE PÉPTIDO C Y DE AUTOINMUNIDAD PANCREÁTICA

En general, las dos pruebas referidas en los dos apartados previos tienen un valor complementario y suelen determinarse de forma conjunta. La medición de péptido C basal o estimulado asociada a la medición de autoinmunidad es útil en los siguientes casos:

- **Clasificación de la DM al comienzo abrupto asociado a síntomas de insulinopenia.** Como se ha descrito previamente, la DM1 se caracteriza por una marcada alteración de la función β celular; por ello, los pacientes con DM1 van a presentar un debut abrupto con niveles bajos de péptido C (basal y estimulado) (tabla 1), y en aproximadamente un 90 % de los casos, autoinmunidad positiva. Por ello, la presencia de autoinmunidad positiva en un individuo con inicio abrupto de la enfermedad y función β deprimida confirma el diagnóstico de DM1 tipo 1A.

En los individuos con un comienzo abrupto que presenten características clínicas típicamente asociadas a DM2/resistencia a insulina (mayor edad, obesidad, hipertrigliceridemia, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad, acantosis nigricans, etc.) y especialmente si tienen un origen no caucásico, la determinación de péptido C y autoinmunidad puede ayudar a orientar el diagnóstico etiológico. En estos individuos, una vez corregida la situación aguda (reversión de la hiperglucemia mediante tratamiento insulínico), unos niveles relativamente elevados de péptido C basal (> 1,2 ng/ml) o estimulado (> 3,3 ng/ml) y una autoinmunidad negativa sugerirán una DM2 con comienzo atípico y apoyarán la posibilidad de lograr un buen control glucémico con terapia no insulínica (tabla 1).

- **Clasificación de la diabetes con inicio asintomático o poco sintomático en individuos jóvenes (< 40 años).** En un paciente pediátrico o joven (< 40 años) que presente un inicio asintomático o

no asociado a cetosis o CAD y que además presente niveles relativamente elevados de péptido C basal (> 1,2 ng/ml) o estimulado (> 3,3 ng/ml) y autoinmunidad negativa, deberemos plantearnos la posibilidad de DM2 o DM tipo MODY.

- **La evaluación de la necesidad de mantener un tratamiento insulínico a largo plazo en pacientes que por su forma de comienzo iniciaron tratamiento con insulina, pero en los que clínicamente se sospecha una DM2 u otras formas de DM no asociadas a un déficit absoluto de insulina.** Como se ha señalado previamente, en pacientes con DM1 hay una pérdida rápida de la función β residual y es extremadamente raro que después de 3-5 años tras el comienzo exista secreción endógena de insulina. En pacientes en tratamiento insulínico clasificados al inicio como DM1 en los que por historia familiar (alta agregación familiar) o fenotipo (edad avanzada, inicio en situación de obesidad) o comportamiento clínico (inicio asintomático) de la enfermedad se sospeche la posibilidad de otras formas de DM, la determinación de péptido C puede ser de utilidad. Así, la detección de una secreción residual relativamente elevada de péptido C basal (> 0,24 ng/ml) o estimulado (> 0,6 ng/ml) tras 3-5 años del inicio en pacientes inicialmente clasificados como DM1 es altamente sugestiva de otras formas de DM.

Si se confirma un diagnóstico alternativo, puede plantearse la posibilidad de un cambio a terapias no insulínicas, sobre todo si los niveles de péptido C basal son superiores a 0,75 ng/ml o los de péptido C estimulado son superiores a 1,8 ng/ml. Es importante tener en cuenta que ninguna decisión debe basarse de forma exclusiva en este parámetro y que hay que contemplar otros aspectos fundamentales, como la dosis total de insulina o el grado de control glucémico antes de plantear la retirada del tratamiento con insulina.

- **Detección de pacientes con DM tipo LADA.** Como se ha revisado inicialmente, estas formas de DM comienzan sin síntomas de insulinopenia y

tienen una buena respuesta inicial al tratamiento con fármacos orales; sin embargo, existe un deterioro rápido de la función β celular y suelen requerir de insulinización precoz. La presencia de autoinmunidad positiva es un factor altamente predictivo de la necesidad de tratamiento con insulina. Datos del estudio UKPDS mostraron que aproximadamente el 84 % de los pacientes GAD-positivos en comparación con el 14 % de los pacientes GAD-negativos requerían de tratamiento insulínico a los seis años del diagnóstico de la DM⁶. Detectar estas formas de DM puede ser importante en la planificación del tratamiento; por ejemplo, el tratamiento con sulfonilureas en estos pacientes parece acelerar la pérdida de función β y contribuye a adelantar la necesidad de terapia insulínica⁷. Por el contrario, en un estudio prospectivo realizado en población china, el uso de sitagliptina se asoció a una mejor preservación de la función β celular⁸. En este escenario, la determinación de autoinmunidad en pacientes adultos con inicio asintomático y buen control sin insulina que presenten un fenotipo clínico poco sugestivo de DM2 (normopeso, ausencia de alteraciones metabólicas típicamente asociadas a resistencia a insulina, poca carga familiar de DM2) y en aquellos que presenten un deterioro glucémico

rápido o inexplicado tras un período previo de buen control con fármacos orales, puede ayudar a identificar a pacientes con DM tipo LADA.

CONCLUSIONES

Las únicas pruebas diabetológicas con aplicabilidad e interés real en la práctica clínica habitual son la determinación de péptido C basal o estimulado y la evaluación de la presencia de autoinmunidad pancreática.

Los contextos clínicos en los que estas determinaciones tienen utilidad son:

- Diagnóstico etiológico de la DM con comienzo abrupto.
- Reevaluación etiológica de pacientes con diagnóstico de DM1 en tratamiento con insulina en los que por sus características clínicas o evolución se sospechen otras etiologías.
- Diagnóstico etiológico en pacientes con inicio asintomático en los que exista una baja sospecha de DM2 o en los que se produzca un deterioro rápido del control glucémico.
- Estas pruebas nunca deben interpretarse de forma aislada y deben integrarse como información adicional en el contexto clínico del paciente.

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. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl):S8-16.
3. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993;42:1663-72.
4. Laugesen E, Ostergaard JA, Leslie RD. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *Diabet Med* 2015;32:843-52.
5. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med* 2013;30:803-17.
6. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1997;350:1288-93.
7. Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, Funae O, Kasuga A, Kanatsuka A, et al. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2115-21.
8. Zhao Y, Yang L, Xiang Y, Liu L, Huang G, Long Z, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains beta-cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E876-80.

Deprescripción en el anciano diabético

Nicolás Martínez Velilla¹, Marta Gutiérrez Valencia¹, Beatriz Larráyo Solá²

¹ Servicio de Geriátría. ² Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Cuando hablamos de diabetes en ancianos corremos el riesgo de simplificar una situación clínica que puede ser realmente compleja. Además, el concepto de anciano es también muy heterogéneo y no se ciñe exclusivamente al perfil cronológico. Sea cual sea el punto de partida de dicho envejecimiento, la evolución del perfil clínico se modificará de una forma tan importante que intentar homogeneizar un tratamiento farmacológico para la misma entidad clínica será una labor casi imposible, pues el inexorable paso del tiempo modificará tanto las circunstancias individuales como las que rodean a nuestros pacientes. De hecho, cualquier decisión terapéutica debe tener en cuenta la esperanza de vida, que en muchas ocasiones es inferior a 5-10 años, lo cual limita mucho los potenciales beneficios de determinadas medidas farmacológicas que precisan de su continuidad temporal para conseguirlos. Tanto para la diabetes como para la mayor parte de enfermedades o síndromes geriátricos, las diferentes guías clínicas deberían amoldarse al contexto individual y no generalizar o transferir las evidencias adquiridas en poblaciones más jóvenes y con menos multimorbilidad.

En población mayor de 80 años (que habitualmente ha quedado excluida de los ensayos clínicos de medicamentos), no existe una medicina basada en la evidencia tradicional. ¿Debemos aplicar los mismos conocimientos que los adquiridos en poblaciones más jóvenes y menos complejas?^{1,2} Hasta que podamos obtener una respuesta afirmativa a dicha cuestión, deberemos orientarnos por aquellas guías y algoritmos que diferencien al paciente anciano y adaptarlas a la individualidad de cada uno de ellos.

POLIFARMACIA

La estructura actual de la atención sanitaria favorece la polimedición en el paciente anciano. Se estima que en los países desarrollados más del 30 % de las personas de más de 65 años tienen prescritos cinco o más medicamentos, y

el factor de riesgo individual más importante para desarrollar eventos adversos farmacológicos es el número absoluto de fármacos pautados. No hay un criterio unificado sobre el límite de medicamentos que define la polifarmacia. Desde el punto de vista cuantitativo, el criterio más extendido es cinco medicamentos durante más de tres meses. Victoria Rollason y Nicole Vogt establecen un límite diferente para pacientes ambulatorios (cuatro) o institucionalizados (diez). También se han incorporado criterios cualitativos para definir la polimedición. De esta manera, Rollason y Vogt, en una revisión sistemática, identifican tres situaciones posibles:

- Polimedición adecuada: el paciente toma muchos fármacos, pero todos ellos están indicados. El objetivo que se plantea en este caso no es reducir el número de fármacos, sino mejorar la adecuación terapéutica.
- Polimedición inadecuada: el paciente toma más medicamentos de los clínicamente necesarios. El objetivo es reducir al máximo el número de fármacos inapropiados.
- Pseudopolimedición: el tratamiento registrado del paciente no refleja los medicamentos que realmente toma, por lo que el objetivo es actualizarlo y coordinar de forma adecuada a los profesionales y niveles asistenciales implicados en su cuidado.

Son múltiples los factores que contribuyen a la polimedición en el paciente anciano:

- Factores biológicos y físicos: edad, multimorbilidad, cronicidad, envejecimiento, discapacidad, demanda de atención, automedicación, etc.
- Factores sociales: aislamiento, disponibilidad de recursos socioeconómicos, etc.
- Factores psicológicos: depresión, creencias, etc.
- Factores del sistema sanitario: deficiente comunicación entre los diferentes profesionales y niveles asistenciales, estructura basada en la atención a procesos agudos y en el medicamento como recurso terapéutico, atención por diferentes prescriptores, adopción

acrítica de las guías clínicas, ingresos hospitalarios previos, etc.

La polifarmacia tiene numerosas consecuencias³. Clínicamente, disminuye la adherencia, la calidad de vida y la función física y aumenta el riesgo de interacciones medicamento-medamento o medicamento-enfermedad, la morbimortalidad y el riesgo de hospitalizaciones. Entre el 5 y el 28 % de los ingresos están relacionados con efectos adversos de los fármacos. El porcentaje es superior en pacientes polimedcados. Además, hasta el 13 % de los ancianos con dos fármacos y el 82 % de los que toman seis o más desarrollará algún evento adverso⁴. Legalmente, tiene connotaciones de responsabilidad civil o penal. En lo que atañe a la ética, puede provocar el deterioro de la relación clínica o de la confianza en el sistema sanitario. Socialmente, puede alterar el rol y las funciones sociales del individuo, así como tener importantes consecuencias económicas tanto en costes directos como indirectos.

USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS Y PRESCRIPCIÓN APROPIADA

Según la Organización Mundial de la Salud, el uso racional de los medicamentos implica que cada paciente reciba la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en la dosis correcta, durante el período de tiempo apropiado y al coste más bajo para él y para la comunidad. Este principio básico tiene especial importancia en el paciente anciano.

Los medicamentos utilizados en geriatría deberían cumplir los siguientes criterios:

- Eficacia demostrada, toxicidad conocida y experiencia de uso.
- Baja frecuencia de reacciones adversas o interacciones con los medicamentos más habituales.
- Frecuencia de administración cómoda para favorecer el cumplimiento.
- Presentación adaptada a las dosis recomendadas en el paciente anciano.
- Forma farmacéutica adecuada a la discapacidad física.
- Evidencia de su eficacia y seguridad en la población anciana.

Con el objetivo de disminuir los problemas relacionados con los medicamentos en ancianos y lograr su uso correcto, se detallan unos principios generales para la prescripción de fármacos en el anciano:

- **Valorar** si es realmente necesaria la utilización del fármaco: considerar otras estrategias terapéuticas, definir el objetivo terapéutico considerando la esperan-

za de vida del paciente (aumento de supervivencia, mejora de la calidad de vida, control sintomático o mejora funcional).

- **Seleccionar** el fármaco más adecuado: evitar todo medicamento que no aporte beneficio real. Comenzar con dosis inferiores a las habituales para adultos e incrementar de forma progresiva según la respuesta.
- **Simplificar** la pauta de administración: debe incluir el menor número posible de fármacos, de tomas y de número de comprimidos. En caso de dificultad para tragar, puede ser necesario utilizar soluciones o suspensiones. Evitar el uso simultáneo de fármacos de efecto y toxicidad similar.
- **Evitar** las cascadas de prescripción de fármacos para tratar el efecto secundario de otro:
 - Antiparkinsoniano para tratar la reacción extrapiramidal producida por un antipsicótico.
 - Tratamiento de la gota para hiperuricemia causada por tiazidas.
 - Antihipertensivos para tratar el aumento de presión arterial de antiinflamatorios no esteroideos.
- **Informar** claramente al paciente o al familiar de la utilidad del fármaco, de la respuesta esperada y del tiempo requerido para alcanzarla, efectos secundarios posibles, qué hacer si aparecen y las instrucciones necesarias para administrarlos de forma correcta. Como refuerzo, es recomendable proporcionar información escrita y, en caso de medicamentos cuya forma de administración sea compleja (aerosoles o inhaladores), explicar al enfermo o su cuidador la forma correcta de utilización.
- **Evaluar** en cada visita la eficacia y la toxicidad del tratamiento completo, sin olvidar la posibilidad de interacciones entre los fármacos o con la enfermedad.
- **Valorar** la adherencia al tratamiento identificando los factores que la dificultan.

Se han propuesto y desarrollado diferentes estrategias para mejorar el uso racional de los medicamentos en la población anciana: selección de pacientes de riesgo, revisión de la medicación, evitar el empleo de medicamentos potencialmente inapropiados, conciliación de la medicación o valoración de la adherencia, entre otros. Los mejores resultados se obtienen cuando se combinan estrategias desde un enfoque multidisciplinar, integrando al médico especialista, médico de Atención Primaria, farmacéutico y enfermería.

Distintos estudios estiman que uno de cada cinco fármacos utilizados en el paciente anciano puede ser inapropiado y que aproximadamente la mitad de los pacientes hospitalizados o ambulatorios recibe uno o más fármacos innecesarios. Con el objetivo de reducir el uso inapropiado de los fárma-

cos en el anciano se han desarrollado varias herramientas, que pueden ser de dos tipos: implícitas y explícitas, con sus respectivas ventajas y desventajas (tabla 1).

Los *métodos implícitos* están basados en el juicio clínico que evalúa cada medicamento considerando las características del paciente y la indicación. El más utilizado es el Medication Appropriateness Index (MAI), que valora 10 aspectos de la prescripción. Cada respuesta tiene asignado un peso relativo y, en función de la valoración global, se concluye si es adecuado.

Los *métodos explícitos* están basados en listas de criterios predefinidos con el objetivo de identificar medicamentos potencialmente inapropiados. Estos criterios se desarrollan a partir de revisiones sistemáticas y opiniones de expertos, y los más utilizados son los criterios de Beers y los Screening

Tool of Older Persons' Potentially inappropriate Prescriptions-Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment (STOPP-START).

Criterios de Beers

Fueron los primeros criterios explícitos, publicados en 1991 por Mark Beers et al., y revisados posteriormente en 1994, 1997, 2003, 2012 y 2015. Han sido asumidos como oficiales por la American Geriatrics Society. Se basan en un consenso de expertos desarrollado por el método Delphi, mediante una revisión de la literatura científica y posterior evaluación de un cuestionario. Es una herramienta ampliamente validada y utilizada, y sus principales limitaciones son la falta de valoración global de aspectos de la prescripción como duplicidad, duración u omisión; la falta de evidencia del impacto en el descenso de reacciones adversas a medicamentos (RAM) o la inclusión de fármacos no utilizados en Europa, donde su aplicación ha sido limitada. Recientemente, se ha publicado una versión actualizada que incluye aspectos como la función renal e interacciones.

Criterios STOPP-START

En el ámbito europeo, Paul Gallagher et al. publicaron en el año 2008 los criterios STOPP-START, y fueron avalados por la Sociedad Europea de Geriátría y Gerontología. Recientemente, se ha publicado una actualización y su traducción al español. Se han difundido ampliamente y se han validado en muchos países y en diferentes niveles de la asistencia sanitaria. Recogen los errores más comunes de tratamiento y omisión en la prescripción en las personas mayores; son fáciles de relacionar con el diagnóstico, ya que están agrupados por sistemas fisiológicos; pueden integrarse en los sistemas informáticos de prescripción e incluyen fármacos disponibles en Europa y América. Respecto a los criterios de Beers, su principal aportación es que incluyen criterios para detectar la omisión de medicamentos que pueden estar indicados (criterios START).

Diversos estudios han comparado la eficacia de ambas herramientas y han concluido que los criterios STOPP-START parecen tener una mayor sensibilidad para detectar prescripciones potencialmente inadecuadas y para prevenir eventos adversos y RAM que los criterios de Beers. El estudio Development of CRITERIA to assess appropriate Medication use among Elderly complex patients (CRIME), realizado en pacientes hospitalizados, concluye que la utilización de los criterios STOPP para la detección de medicamentos potencialmente inadecuados se asocia de forma significativa a las

Tabla 1. Ventajas y desventajas de los métodos explícitos e implícitos

| | Métodos explícitos | Métodos implícitos |
|----------------|---|---|
| Ventajas | Fáciles de utilizar Pueden incorporarse a sistemas informáticos Reproducibles Permiten sistematizar la detección de prescripciones potencialmente inadecuadas Menor consumo de recursos | Permiten individualizar No requieren que los problemas estén predefinidos |
| Inconvenientes | No permiten individualizar Requieren de actualizaciones constantes | Dependen del conocimiento y experiencia del profesional Peor consistencia Mayor consumo de tiempo No se considera la omisión de medicamentos indicados |
| Ejemplos | Criterios de Beers Criterios STOPP-START CRIME PRISCUS (2010) NORGE (2009) Rancourt (2004) Laroche (2007) | MAI Garfinkel |

MAI: Medication Appropriateness Index; STOPP-START: Screening Tool of Older Persons' Potentially inappropriate Prescriptions-Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment.

RAM, cosa que no sucede en el caso de los criterios de Beers. La utilidad de su aplicación en la práctica clínica ha quedado demostrada por la reducción del riesgo de RAM, de atención en urgencias o de reingresos. La evidencia de su impacto en la mejora de la salud del paciente o en el ahorro de los costes sanitarios es menor de momento, aunque hay estudios que han mostrado una reducción en caídas, hospitalizaciones, riesgo de delirio o ahorro económico importante. Hace poco se ha publicado una versión actualizada de los criterios STOPP-START, que incluye 87 recomendaciones STOPP y 34 START. Un equipo de médicos geriatras y farmacéuticos especialistas ha elaborado y publicado la versión en español⁵.

Otros criterios

En los últimos años han surgido otros criterios explícitos de detección de prescripciones potencialmente inadecuadas: Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. (PRISCUS) (Holt et al.; Alemania, 2010), The Norwegian General Practice criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients: a modified Delphi study (NORGE) (Rognstad et al.; Noruega, 2009) y Rancourt et al. (Canadá, 2004), entre otros. La mayoría de ellos no han sido suficientemente validados en diversos ámbitos sanitarios y se han utilizado de forma local. Los criterios Assessing Care of Vulnerable Elders (ACOVE) establecen unos indicadores de calidad en la atención al paciente vulnerable que incluyen educación al paciente, revisión periódica del tratamiento o monitorización de la función renal y potasio en pacientes en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Incluyen condiciones geriátricas como demencia y caídas, y la mayoría son aplicables a las personas con demencia avanzada y mal pronóstico. En la actualidad está en marcha el estudio Development and clinical trials of a new Software ENGINE for the Assessment & optimization of drug and non-drug Therapy in Older persons (SENATOR), un proyecto multicéntrico europeo que tiene como finalidad desarrollar una herramienta informática para la valoración y optimización de la terapia farmacológica y no farmacológica en pacientes ancianos.

Uso racional de medicamentos en pacientes diabéticos

No hay muchos estudios dirigidos específicamente a establecer los objetivos glucémicos óptimos en pacientes ancianos. Tras los últimos estudios (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes [ACCORD], Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN MR

Controlled Evaluation [ADVANCE] y Veterans Affairs with Diabetes Trial [VADT]), se ha puesto de manifiesto que un control metabólico estricto no se asocia con un menor riesgo cardiovascular y, además, se sugiere que los episodios objetivos metabólicos de mantener la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) por debajo del 7 % se han hecho mucho más laxos en el anciano diabético. Algunos estudios han evidenciado el elevado número de ancianos que pueden estar siendo potencialmente tratados de una forma exagerada, incluyendo incluso a aquellos más vulnerables, con el alto riesgo de yatrogenia consecuente⁶.

Aunque no existe consenso entre las diferentes guías, el objetivo de HbA_{1c} oscila entre el 7 y el 9 % en ancianos. El European Diabetes Working Party for Older People aconseja un objetivo de HbA_{1c} del 7-7,5 % para pacientes ancianos sin complicaciones y del 7,6-8,5 % para pacientes frágiles. En el reciente consenso de la American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes, se recomienda que los objetivos glucémicos sean menos ambiciosos en ancianos con expectativa de vida corta, elevada morbilidad, polimedicación o alto riesgo de hipoglucemia, y se considera aceptable una HbA_{1c} entre el 7,5 y el 8 %. Estos objetivos son similares a los marcados por la American Geriatrics Society, la American Diabetes Association, la Federación Internacional de Diabetes y un consenso nacional español reciente⁷⁻⁹.

Más allá del tradicional objetivo terapéutico de curación de la enfermedad, el paciente anciano hace gala de una diversidad de factores que, cuantitativa y cualitativamente, son más importantes que la mortalidad y el control de los factores de riesgo cardiovascular o de las complicaciones micro y macroscópicas a largo plazo. En nuestra población, habitualmente con una expectativa de vida reducida, los conceptos de calidad de vida, independencia o función son los más útiles cuando intentamos desarrollar estrategias terapéuticas.

DEPRESCRIPCIÓN

La práctica clínica se basa en un proceso continuo de revisión del tratamiento del paciente planteando la prescripción y la deprescripción como un proceso sistemático de identificación y retirada de fármacos cuyo riesgo potencial supere el beneficio esperado. La prescripción de un fármaco siempre plantea un objetivo que se pretende alcanzar en un plazo de tiempo razonable, y debe suspenderse si no se consigue o no se tolera bien. Por tanto, los fundamentos de la deprescripción son la valoración del riesgo/beneficio individual, el respeto a la autonomía del paciente y la necesidad de su seguimiento¹⁰. Los estudios realizados en pacientes

ancianos prueban que es una estrategia segura y eficaz. Ha demostrado reducir los fármacos innecesarios, caídas, número de visitas a urgencias o la mortalidad, así como la mejoría en la función psicomotora y cognitiva.

Se han descrito distintas estrategias para desarrollarla, centradas en el paciente (análisis de su situación integral y revisión del tratamiento) o en el medicamento (aplicación de criterios de eficacia, seguridad o eficiencia). Entre las distintas herramientas sugeridas están el cuestionario de Hamdy o el algoritmo propuesto por la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria.

La deprescripción incluye diferentes etapas:

- **Revisar** el tratamiento farmacológico completo y los problemas de salud del paciente. Las fuentes de información pueden ser la historia clínica o entrevista donde se revise la «bolsa de medicamentos».
- **Analizar:**
 - Evaluar el riesgo global de sufrir daño.
 - Definir los objetivos terapéuticos: según la edad y la situación clínica del paciente.
 - Valorar los problemas de adherencia.
 - Analizar el tratamiento farmacológico: dosis (recomendada según edad, función renal, hepática, etc.), duración, duplicidad, posibles efectos adversos, interacciones, identificación de prescripciones potencialmente inapropiadas, etc.
- **Actuar:** plantear un tratamiento terapéutico actualizado tras definir:
 - Fármacos que se deben suspender:
 - Causantes de RAM.
 - Duplicados.
 - Falta de indicación justificada.
 - Duración de tratamiento excedida.
 - Baja utilidad terapéutica: fármacos con escasa evidencia para una indicación concreta:
 - Principios activos cuya eficacia no se ha demostrado de manera convincente en ensayos clínicos controlados.
 - Medicamentos que, debido a su composición, presentan una relación riesgo/beneficio desfavorable.
 - Fármacos que requieren una retirada gradual para evitar un efecto rebote:
 - Benzodiazepinas, zaleplón, zolpidem, zopiclona.
 - Inhibidores de la bomba de protones y anti-histamínicos H2.
 - Antidepresivos.
 - Antihipertensivos y antianginosos.
 - Opioides.
 - Gabapentina, pregabalina.

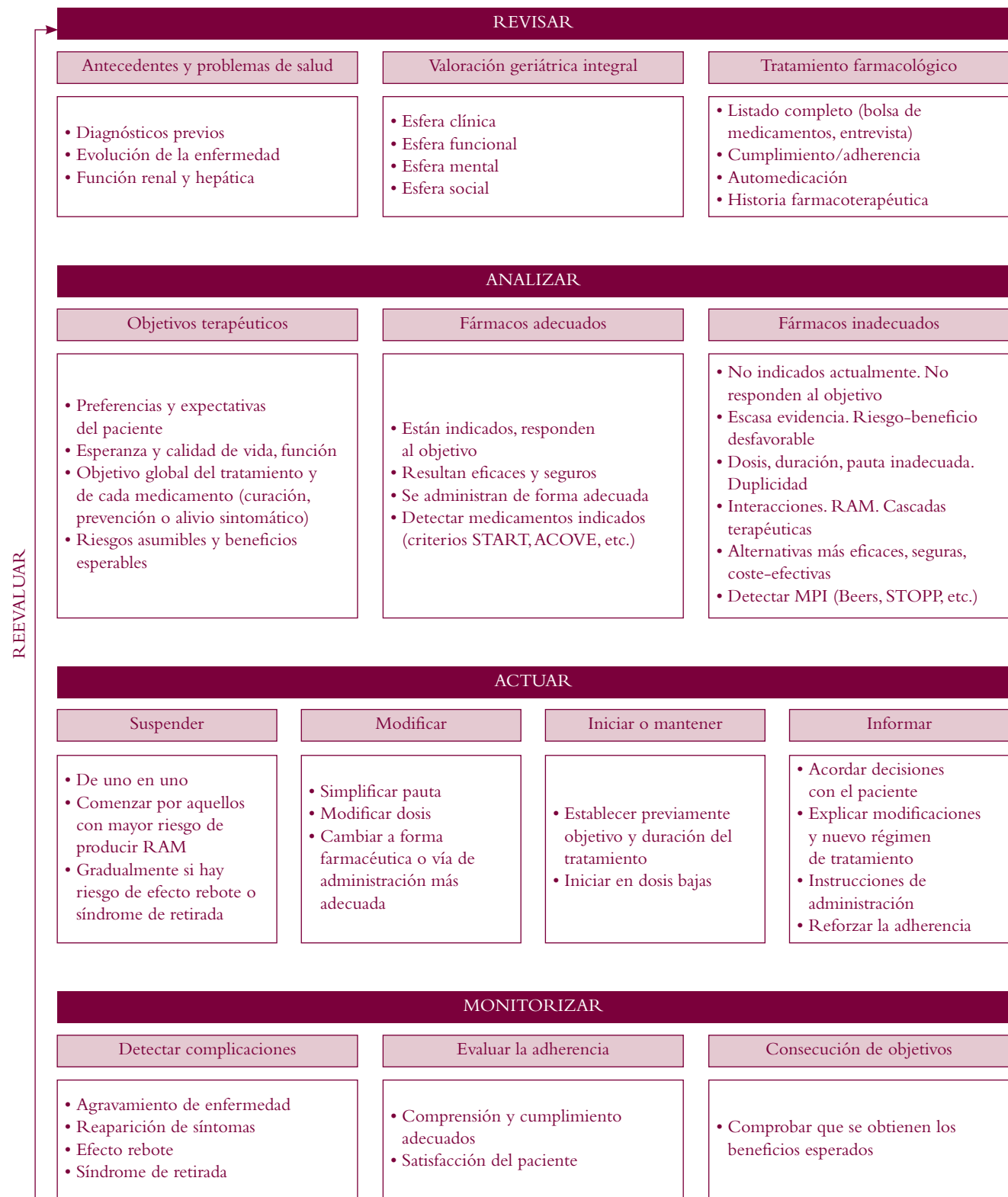
- Fármacos que se deben modificar o sustituir: por ajuste de dosis, por interacciones o por existir otras alternativas más eficaces o seguras.
- Fármacos que se deben introducir: para resolver problemas de salud no tratados.
- **Informar** al paciente y a sus cuidadores de las modificaciones del tratamiento propuesto, de sus objetivos, posibles efectos secundarios y su seguimiento.
- **Monitorizar:** seguimiento periódico de las posibles complicaciones de la deprescripción, reevaluación del balance riesgo-beneficio e introducir las modificaciones necesarias (reintroducción, sustitución o suspensión de fármacos).

Proponemos el siguiente algoritmo, que engloba los diferentes estadios desde el inicio de la prescripción hasta la optimización posterior (figura 1).

Sin embargo, tomado de forma aislada, el término queda empobrecido y puede incluso interpretarse como una actitud edadista. Se entiende su aplicación como contraposición al proceso de prescripción, que incluye solo la adición de nuevos medicamentos al tratamiento; pero deprescribir no debe limitarse a retirar fármacos. Deberíamos entender este término dentro del concepto de optimización del tratamiento farmacológico en el anciano, que comprende una visión amplia y compleja. Aunque el número total de fármacos quizá sea el principal factor de yatrogenia farmacológica, con una retirada exclusiva y no razonada de fármacos corremos el riesgo de privar a nuestros pacientes de determinados efectos beneficiosos de algunos fármacos. No hay que olvidar que la edad avanzada y la polifarmacia son también factores relacionados con la infrautilización de medicamentos con beneficios probados. Por tanto, «la labor de los clínicos no es determinar si están tomando demasiados o escasos fármacos, sino determinar si el paciente está tomando los fármacos correctos». Esto requiere buscar un equilibrio que consiga reconciliar la expectativa de vida, el impacto de las comorbilidades, los objetivos de los cuidados y las preferencias del paciente respecto a los riesgos y beneficios. El manejo debe ser global y multidisciplinar, de manera que abarque tanto factores médicos como funcionales, cognitivos y sociales. Las medidas no farmacológicas pueden también ser cruciales y permitir importantes disminuciones del número de fármacos con una mejora paralela de la calidad de vida.

La deprescripción supone un nuevo desafío. Puede añadir más complejidad al ya difícil proceso de aplicar las guías clínicas en ancianos y cuenta todavía con poca evidencia científica que la avale, por lo que puede llevar a cierto escepticismo. Sin embargo, la enorme prevalencia de problemas relacionados con medicamentos en los ancianos y la

Figura 1. Algoritmo para la optimización de la prescripción (elaboración propia)



ACOVE: Assessing Care of Vulnerable Elders; MAI: Medication Appropriateness Index; MPI: medicamentos potencialmente inapropiados; RAM: reacciones adversas a medicamentos; START: Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment; STOPP: Screening Tool of Older Persons' Potentially inappropriate Prescriptions.

gravedad de sus consecuencias en todos los aspectos ponen de manifiesto la necesidad de implementar estrategias que afronten esta problemática. Cada día hay mayor evidencia que apoya la utilización de una evaluación estructurada para valorar al paciente de forma global y el uso de cada uno de

los fármacos que está tomando. Los resultados de las experiencias realizadas hasta el momento son prometedores, y animan a adoptar esta nueva visión del manejo farmacológico como un proceso continuo de reconstrucción que busca alcanzar los mejores beneficios esperables para cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Velilla N, Vilches Moraga A. Consensus conference: treatment of type 2 diabetes in the elderly. *Med Clin (Barc)* 2014;142:89-90.
2. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 2005;294:716-24.
3. Gavilán-Moral E, Villafaina-Barroso A, Jiménez-de Gracia L, Gómez Santana MC. Polypharmacy in frail elderly patients: is deprescribing the answer? *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2012;47:162-7.
4. Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR, Rothschild J, DeBellis KR, Seger AC, et al. Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1349-54.
5. Delgado Silveira E, Montero Errasquín B, Muñoz García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano Montoya I, Sánchez-Castellano C, et al. Improving drug prescribing in the elderly: a new edition of STOPP/START criteria. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2015;50:89-96.
6. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND, Lee SJ, Steinman MA. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med* 2015;175:356-62.
7. Gómez Huelgas R, Diez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, et al. Treatment of type 2 diabetes in the elderly. *Med Clin (Barc)* 2013;140:134. e1-12.
8. American Geriatrics Society Expert Panel on Care of Older Adults with Diabetes Mellitus, Moreno G, Mangione CM, Kimbro L, Vaisberg E. Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 update. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:2020-6.
9. Sinclair A, Morley JE, Rodríguez-Manas 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.
10. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med* 2015;175:827-34.

Paciente que acude a una asociación de diabéticos

José Luis Pardo Franco

Médico de Atención Primaria. Centro de Salud Orihuela I. Orihuela (Alicante)

Asesor médico. Asociación de Diabéticos de Orihuela y Comarca

Paciente de 68 años, mujer.

Antecedentes personales: sin hipertensión arterial, diabetes mellitus ni dislipemia. No tiene hábitos tóxicos. No padece cardiopatía ni nefropatía o retinopatía conocida. Osteoporosis. Histerectomía por un mioma uterino.

Situación basal: independiente para las actividades básicas de la vida diaria. Vida activa.

Tratamiento: ácido ibandronico mensual.

Antecedentes familiares: sin diabetes.

Ingreso en el hospital: ingreso al ser llevada por la familia por encontrarla más confusa y desorientada. En la anamnesis refería sintomatología sugestiva de poliuria y polidipsia de 1-2 días de evolución. Con descenso de peso no cuantificado de semanas de evolución. No presentaba fiebre ni otra clínica acompañante. Un mes antes en la analítica de rutina mostró una glucemia de 115 mg/dl.

Exploración física: paciente confusa, con cierta deshidratación. Sin hallazgos patológicos en el resto de la exploración.

Analítica:

- Glucemia: 375 mg/dl; urea: 35 mg/dl; creatinina: 0,70 mg/dl; Na: 135 mEq/l; K: 3,8 mEq/l; proteína C reactiva: 0,49.
- Gasometría, pH: 7,06. Tras fluidoterapia e insulina intravenosa, pH: 7,30. Bicarbonato: 3,4 → 21 mEq/l.
- Orina: cuerpos cetónicos, sedimento: 2-4 hematíes/campo.
- Tomografía axial computarizada craneal, radiografía de tórax y electrocardiograma sin hallazgos patológicos.
- Al alta, hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}): 9,6 %.

Orientación diagnóstica: cetoacidosis diabética.

Tratamiento: insulina glargina, metformina (1-0-1).

ASOCIACIÓN DE DIABÉTICOS DE ORIHUELA Y COMARCA

La paciente acudió a la Asociación de Diabéticos de Orihuela y Comarca a las pocas semanas. Se encontraba muy nerviosa y preocupada por su nueva enfermedad.

Consulta médica en la Asociación de Diabéticos de Orihuela y Comarca:

- Mujer de 68 años. Altura: 155 cm. Peso: 66 kg. Índice de masa corporal: 27,4 kg/m².
- Sin bocio. No presenta acantosis nigricans ni estrías rojovinosas.
- Sin hallazgos patológicos en el resto de la exploración física.

La paciente mostró el informe de Medicina Interna del hospital comarcal, donde no constaba estudio de autoinmunidad, que se sugirió con una nota a su médico.

Ese día, tras una punción en el dedo para determinación de química seca, presentó una cifra de HbA_{1c} del 6,8 % (al alta un mes antes: 9,6 %).

La pauta de insulina era glargina (14-0-0), y 850 mg de metformina (1-0-1).

Dado que presentaba cifras de glucemia elevadas, antes de la comida del medio día se le recomendó 2 UI de insulina, análogo de acción rápida, en el desayuno.

Actividades de la educadora de la asociación con la paciente:

- La educadora de la asociación (con experiencia de más de 25 años atendiendo a pacientes con inicio de diabetes, así como a los crónicos) le explicó los conceptos básicos de esta enfermedad.
- Le resolvió las diversas dudas con respecto a las inyecciones de insulina (áreas de inyección, rotación, etc.).

- Le describió los síntomas de hipoglucemia y la instruyó en los alimentos con hidratos de carbono (HC) de absorción rápida más apropiados, con la comprobación de las cifras de glucosa a los 15 minutos y la pauta que debía seguir.
- En sucesivas visitas le expuso la dieta del Hospital Clínic de Barcelona de 1600 kcal.

Durante los primeros 10 días la paciente realizó diversas llamadas telefónicas a la educadora, que trabaja en la asociación mañana y tarde. Esta resolvió sus dudas y disminuyó solo en parte su incertidumbre.

Dado el estado de ansiedad que persistía, se le recomendó acudir a la consulta de la psicóloga de nuestra asociación.

Las personas a las que se les notifica el diagnóstico de una enfermedad grave o crónica suelen pasar por una serie de etapas o procesos psicológicos que van desde la negación (pasando por fases de rabia, ira, depresión, etc.) hasta la convivencia o aceptación de la enfermedad.

Su médico de cabecera le remitió a los dos meses a la consulta de Endocrinología, donde se le prescribió una pauta de insulina basal y tres dosis de insulina, análogo rápido según autocontroles, manteniendo la metformina.

Se hallaron cifras elevadas de tirotrópina, por lo que se instauró un tratamiento sustitutivo con tiroxina.

La paciente presentó en los siguientes meses varios episodios de hipoglucemia confirmados, en torno a 50 mg de glucemia.

Los sucesivos controles metabólicos se han mantenido, respecto a la HbA_{1c}, en torno al 7 %.

No obstante, siguió con episodios de hipoglucemia de difícil explicación, dado que es una paciente colaboradora y consciente de su dieta; además, «no se salta ninguna comida».

Realiza ejercicio físico de forma regular (30 minutos de bicicleta estática, a la misma hora de cada día, sin sobreesfuerzos).

En una de las visitas a la asociación, aportó los resultados de algunos anticuerpos: anticuerpo antiglutamato decarboxilasa (GAD); antitirosina fosofatasa (IA2) y péptido conector de insulina (péptido C):

- GAD: > 120 u/ml (N < 5).
- IA2: < 5 u/ml (0-10).
- Péptido C: 0,2 ng/dl.

Orientación diagnóstica: diabetes mellitus de inicio en el anciano con clara predisposición a la cetoacidosis, dependiente de insulina, con autoinmunidad positiva.

Diagnóstico diferencial:

- Diabetes mellitus tipo 2 con cetoacidosis.
- Diabetes autoinmune latente del adulto (LADA).
- Diabetes mellitus tipo 1.

La cetoacidosis diabética puede ser la forma de presentación de una diabetes mellitus tipo 2, pero, dada la positividad de los autoanticuerpos GAD, se descarta¹.

La mayoría de los ancianos padecen diabetes mellitus de tipo 2, pero la de tipo 1 puede aparecer con la misma incidencia entre los 30 y los 80 años^{2,3}.

La diabetes tipo LADA se denomina latente por la lenta evolución hasta la insulinopenia. Inicialmente, se puede controlar con antidiabéticos orales y al menos a los seis meses puede necesitar insulinización. Algunos la denominan diabetes 1.5. Suele cursar con anticuerpos GAD positivos.

La diabetes mellitus tipo 1 puede tener su comienzo a cualquier edad, en nuestra paciente a los 68 años. La paciente es GAD positiva y la evolución ha sido rápida, menor de seis meses.

La determinación de autoanticuerpos⁴ es válida para realizar el diagnóstico diferencial de la diabetes mellitus tipo 1 como la de esta paciente con otros tipos de diabetes cuando hay dudas diagnósticas.

EVOLUCIÓN

El sobrepeso de la paciente disminuyó debido a su interés en la dieta y el ejercicio.

Los controles metabólicos siguieron siendo aceptables, pero las hipoglucemias moderadas (corregidas sin la ayuda de otras personas) no eran raras. Por ello, en la asociación pensamos en la conveniencia de calcular las dosis de insulina según sus autocontroles glucémicos y las unidades necesarias para cada comida que vaya a consumir, según las raciones de HC.

La educadora le explicó la dieta, según raciones de HC, y le entregó un librito con fotografías de diferentes alimentos que mostraba el número de raciones que contienen.

El médico le calculó la sensibilidad a la insulina (cálculo del descenso de miligramos de glucemia por cada unidad de

insulina, de acción rápida inyectada) y la ratio insulina/HC (unidades de insulina necesarias para controlar una ración de HC)⁵.

La paciente comprendió las explicaciones y las siguió con entusiasmo.

En la actualidad las hipoglucemias se han hecho muy esporádicas, y la paciente mantiene la HbA_{1c} en torno al 7 %.

ASOCIACIONES DE PACIENTES DIABÉTICOS

Definición

En España, las asociaciones de pacientes diabéticos están principalmente centradas en la ayuda a pacientes, familiares de pacientes y cuidadores. Si además añadimos que estas entidades también ofrecen atención personalizada, tanto por parte de personal sanitario y no sanitario como por parte de pacientes y familiares de pacientes, la función de estas entidades se podría definir como integral. De esta manera, los ciudadanos asumen responsabilidades que antes eran propias del entorno sanitario.

Las asociaciones de diabetes se crean sin ánimo de lucro, son de interés público y poseen estatutos propios: en ellas se reúnen los pacientes afectados y sus familiares con el objetivo fundamental de mejorar la calidad de vida de sus integrantes.

Desde las asociaciones también se potencia la educación diabetológica para que los pacientes diabéticos conozcan y participen de manera activa en todo su proceso. Otro objetivo principal de las asociaciones de diabetes es hacer que la sociedad se sensibilice frente a la enfermedad y fomentar hábitos de vida saludables: para ello se realizan charlas y talleres para promover la concienciación de la diabetes, se distribuyen folletos y revistas periódicas para dar a conocer las asociaciones y, cómo no, se acude a centros de educación (colegios e institutos) u otras asociaciones y entidades para que los alumnos y profesores aprendan más sobre esta enfermedad y todo lo que la rodea: prevención, tratamiento y cuidados.

Además, se organizan actividades fuera del centro asociativo muy interesantes, como excursiones, visitas culturales y educativas, etc.

Así pues, las asociaciones de diabetes son una referencia para la sociedad: están abiertas a pacientes diabéticos y a sus familiares, apoyan a los profesionales de la sanidad

en docencia e investigación y sirven de puente entre todos estos colectivos y la Administración u otras empresas relacionadas⁶.

Otra función de las asociaciones es representar a los pacientes ante las instituciones de Gobierno de las comunidades autónomas o el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

En algunas de estas instituciones tienen representación permanente, como ocurre en el Consejo Asesor sobre Diabetes de Cataluña⁷.

¿El asociacionismo puede mejorar los parámetros metabólicos?

En un estudio realizado en Francia, mejoraron los del tipo 1 y algunos parámetros de los del tipo 2⁸.

¿Qué quieren saber los pacientes de las asociaciones de diabéticos?

Fragmento de una entrevista, en una revista de ámbito comarcal⁹:

- *¿Qué funciones o trabajos desarrolla la asociación con los enfermos o asociados?*
- *A todas aquellas personas que pasan por nuestra asociación y lo solicitan se les puede realizar determinaciones de glucemia capilar, de colesterol, de HbA_{1c} (es un valor medio de glucemia de los últimos tres meses), toma de presión arterial, consulta médica y, sobre todo, educación en cualquier tema relacionado con la diabetes: alimentación, técnicas de inyección, cuidado de los pies, ejercicio físico, consejos para prevenir y actuar frente al aumento o el descenso de los niveles de glucosa en sangre, consejos para prevenir o retrasar las complicaciones crónicas de la diabetes, etc. Y para ello, programamos y organizamos charlas y conferencias, enviamos a nuestros asociados la revista Diabetes cada dos meses, realizamos campamentos de verano y viajes de convivencia que permiten compartir experiencias a las personas con diabetes y a su familia.*
- *¿Qué diferencia hay para un diabético entre acudir a esta asociación o hacerlo a la Seguridad Social o a su médico de cabecera?*
- *Los servicios que nuestra asociación ofrece a la persona con diabetes son complementarios a los que presta la Seguridad Social. Hay una persona que realiza educación en diabetes sin tiempo controlado, con la disponibilidad que el paciente necesita. Ofrecemos consulta psicológica individualizada una vez a la semana y consulta médica cada 15 días. De esta manera, la consulta con el médico especializado*

se puede adaptar a las necesidades del paciente y con la frecuencia que él elija.

¿Qué nos piden los pacientes?

Las siguientes afirmaciones están extraídas de una propuesta de The Patients Association (una asociación de pacientes con diabetes del Reino Unido)¹⁰ al National Institute for Health and Care Excellence (NICE):

Piden ser tratados como personas individuales, ya que frecuentemente se sienten como datos estadísticos.

A menudo sienten que los profesionales de la salud tratan su enfermedad, pero que no ven a la persona que hay detrás. Los profesionales han de ser capaces de comprometerse y comunicarse con los pacientes como individuos, siendo conscientes del largo período de tiempo que estas personas van a sufrir la enfermedad. The Patients Association cree que el cuidado debería estar siempre centrado en las necesidades y requerimientos del paciente.

Los pacientes deberían estar en el centro del Sistema de Salud y deberían estar involucrados en todas las decisiones que afecten a su cuidado.

Necesitan una información adaptada a cada paciente que les permita actuar en las diferentes situaciones en las que se van a encontrar en el desarrollo de su enfermedad.

Muchas veces los pacientes tienen miedo de preguntar a su médico por temor a ser reprendidos; solicitan un diálogo que les ayude a comprender el tratamiento de su enfermedad que evite este problema.

Reclaman que sus tratamientos no estén basados prioritariamente en el coste.

Se quejan a menudo de la deficiente coordinación entre los diferentes profesionales que les atienden, hecho que perjudica la calidad asistencial que perciben.

CONCLUSIÓN

Las asociaciones son un complemento del Sistema Nacional de Salud que puede mejorar notablemente la calidad de vida de nuestros pacientes.

En ellas los pacientes se sienten entre iguales y cuentan con un apoyo limitado, por los medios insuficientes, pero de una gran accesibilidad.

Los pacientes tienen derecho a crear o participar en una organización representante de pacientes y buscar apoyo de los cuerpos sanitarios o relacionados y la sociedad civil para su organización¹¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boix E, Pardo C, López A, Pico A. Cetoacidosis diabética en diabetes mellitus tipo 2: a propósito de un caso. *Endocrinología y Nutrición* 2002;49(01):20-1.
2. Melton LJ 3rd, Palumbo PJ, Chu CP. Incidence of diabetes mellitus by clinical type. *Diabetes Care* 1983;6(1):75-86.
3. Rathmann W, Martin S, Haastert B, Icks A, Holle R, Löwel H, et al.; KORA Study Group. Performance of screening questionnaires and risk scores for undiagnosed diabetes: the Kora Survey 2000. *Arch Intern Med* 2005; 165(4):436-41.
4. Huici Moreno MJ, Herrera del Rey MT, Álvarez Ríos AI, Domínguez Pascual I, Infante Fontán R, León-Justel A, et al. Estudio de autoanticuerpos en el inicio de la diabetes autoinmune en nuestro medio mediante ELISA. *Revista de Laboratorio Clínico* 2011;4(2):77-83.
5. Tejera Pérez C, Carramiñana F. Medidores de la glucemia y calculadoras del bolo de insulina. *Diabetes Práctica* 2014;05(01):1-48.
6. Camona Simarro JV. Asociaciones de diabéticos: una referencia para la sociedad. *Autocontrol es vida. Boletín Bayer*, número 4. 20 Enero 2015:1.
7. Departament de Sanitat i Seguretat Social. *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya*. DOGC núm. 3085-24/02/2000.
8. Selvais PL, Amoussou-Guenou KD, Hermans MP. Belonging to a diabetes patients' association is predictive of better metabolic control. *Diabetes Metab* 2008;34(3):279-82.
9. Zaragoza A. La Asociación de Diabéticos de Orihuela y Comarca celebra sus bodas de plata. *Portada Vega Baja* 2012;536:12-3.
10. The Patients Association. Disponible en: URL: <http://www.patients-association.com/>. Último acceso: 23/11/2015.
11. Carta internacional de derechos y responsabilidades de las personas con diabetes. Disponible en: URL: <http://www.idf.org>. Último acceso: 21/11/2015.

Estudio SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial)

José Juan Alemán Sánchez

Médico de familia. Centro de Salud de Tacoronte. Unidad de Investigación, Hospital Universitario Nuestra Señora Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

La hipertensión arterial (HTA) se considera la principal causa de muerte y discapacidad en los países desarrollados¹. Los tratamientos farmacológicos actuales han demostrado una gran efectividad para reducir las cifras de presión arterial (PA) y las tasas de eventos vasculares. Hasta hace escasos años (en algunos casos hasta el año 2013), las principales guías de HTA recomendaban como cifras objetivo de PA niveles de PA sistólica (PAS)/PA diastólica (PAD) de 130/80-85 mmHg para pacientes de alto riesgo, en particular para pacientes con enfermedad cerebrovascular, enfermedad coronaria, enfermedad renal y diabetes; sin embargo, estas mismas guías han modificado estas recomendaciones para establecer como cifras objetivo 140/90 mmHg en estas poblaciones de pacientes²⁻⁴. Actualmente existe un consenso mayoritario en establecer la cifra objetivo de PAS en 140 mmHg; no obstante, existen controversias sobre los posibles efectos beneficiosos y el balance riesgo/beneficio en reducir las cifras de PAS por debajo de este umbral. Diversos estudios han observado beneficios residuales, pero significativos, en reducir las cifras de PAS a niveles próximos a 120 mmHg, mostrando especialmente una reducción en la incidencia de ictus, demencia y progresión de enfermedad renal crónica (ERC).

Con la pretensión de dilucidar estos extremos, las instituciones estadounidenses National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) y National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) del National Institutes of Health (NIH) acordaron diseñar y llevar a cabo con fondos propios un ensayo clínico ex profeso: el Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT), cuya fase de reclutamiento se inició en noviembre de 2010. Este estudio sería el primero en explorar el efecto de una estrategia de intervención antihipertensiva intensiva en pacientes sin diabetes o ictus. El estudio ACCORD-HTA (publicado el mismo año en que se inicia el reclutamiento del SPRINT), aunque aportó resultados negativos en la variable principal de estudio en pacientes diabéticos, no descartó beneficios sustanciales en determinados sub-

grupos, si bien mostró un incremento del riesgo de efectos adversos secundarios a los fármacos hipotensores⁵. Efectivamente, el estudio ACCORD exploraba si una estrategia terapéutica dirigida a la reducción de la PAS a < 120 mmHg es más eficaz en la reducción de eventos cardiovasculares (ECV) que una estrategia dirigida a lograr una PAS < 140 mmHg en pacientes diabéticos. El estudio encontró una reducción no significativa de ECV en el grupo tratado intensivamente (*hazard ratio* [HR]: 0,88 [0,73-1,06]), aunque hay que recordar que la menor tasa de eventos ocurridos frente a la tasa esperada contribuyó a no lograr la significancia estadística. Estos resultados contrastan con los observados en estudios previos, donde una terapia más intensiva frente a otra menos intensiva ha mostrado beneficios significativos (UKPDS, HOT-DM, SHEP, Syst-Eur), si bien es importante destacar que ninguno de estos ensayos probó el mismo nivel de intensidad de la reducción de la PA empleado en el ACCORD. Por contra, y de forma consistente con resultados de ensayos anteriores, el ACCORD sí halló una reducción significativa en la incidencia de accidente cerebrovascular en el grupo tratado intensivamente (HR: 0,59 [0,39-0,89]), aunque la incidencia de efectos adversos graves fue significativamente mayor.

Por otro lado, en el estudio INVEST (exclusivamente de prevención secundaria en cardiopatía isquémica en pacientes diabéticos y publicado también en 2010), los pacientes que lograron una PAS entre 130 y 140 mmHg tuvieron mejores resultados que aquellos que lograron una PAS > 140 mmHg, pero aquellos con PAS < 130 mmHg no obtuvieron ningún beneficio y presentaron una mayor tasa de mortalidad⁶.

A finales de 2010 comenzó el ensayo SPRINT, y la primera noticia surgió el pasado mes de septiembre, cuando se anunció que el estudio había sido detenido antes de concluir el período de tiempo establecido según protocolo, motivado por razones éticas ante los beneficios obtenidos

en la rama de intervención intensiva. Se avanzó entonces que el estudio ya había podido comprobar que el tratamiento de PAS basado en un objetivo de 120 mmHg (comparado con un objetivo de 140 mmHg) reduce en un 30 % el riesgo de muerte y de enfermedad cardiovascular, incluidas la insuficiencia cardíaca y el infarto de miocardio. Además, el estudio había demostrado que, en general, es menor el riesgo de muerte en el grupo cuyo tratamiento se basa en una meta de PAS de 120 mmHg. En función de estos nuevos hallazgos, la parte de este estudio relacionada con la investigación de los objetivos de PA no siguió adelante.

Posteriormente, el pasado día 9 de noviembre se realizó la presentación oficial del estudio en el congreso anual de la American Heart Association (AHA), celebrado en Orlando y donde fue considerado el estudio de mayor impacto en esta edición. De forma simultánea, y como ya empieza a ser habitual, se publicaron los resultados del estudio SPRINT en el *The New England Journal of Medicine*, junto con dos editoriales y un artículo de comentario («Perspective»), lo que nos orienta acerca de la importancia que el editor y su equipo de redacción han otorgado a este estudio⁷⁻¹⁰. Al día siguiente, como era previsible, ningún foro médico dejó de abordar con importantes titulares la noticia y, como también era previsible, *The New York Times* se hizo eco de los resultados del estudio unas horas después de su presentación en el congreso de la AHA¹¹, al cual le siguieron otros medios de comunicación periodísticos.

La importancia de la noticia, que trasciende más allá de la comunidad científica, radica en que los efectos observados con la intervención intensiva sobre la PA en sujetos hipertensos hace que se replanteen nuevamente las cifras de PA objetivo, apuntando, pues, la necesidad de modificar sustancialmente las actuales recomendaciones de las cifras objetivo de PA en los pacientes con HTA, en particular en aquellos de alto riesgo vascular, incluyendo a aquellos con enfermedad cardiovascular previa, ERC y mayores de 75 años.

El estudio SPRINT es un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado doble ciego que explora el efecto de reducir las cifras de PAS por debajo de las actuales recomendaciones, comparando la incidencia de ECV de una estrategia de intervención intensiva (PAS < 120 mmHg) frente una estrategia estándar (PAS < 140 mmHg). La hipótesis primaria era que la tasa de incidencia de ECV es menor en la rama de intervención intensiva. La muestra final de pacientes fue de 9361 pacientes, reclutados en Estados Unidos y Puerto Rico entre los meses de noviembre de 2010 y marzo de 2013. Los criterios de inclusión y exclusión fueron los que se detallan a continuación.

Criterios de inclusión:

- Edad \geq 50 años.
- PAS:
 - 130-80 mmHg con ninguno o con un fármaco.
 - 130-170 mmHg con más de dos fármacos.
 - 130-160 mmHg con más de tres fármacos.
 - 130-150 mmHg con más de cuatro fármacos.
- Riesgo vascular (uno o más de los siguientes):
 - Presencia de enfermedad vascular clínica o subclínica (excepto ictus).
 - ERC, definida como filtrado glomerular (FG) estimado): 20-59 ml/min/1,73 m².
 - Framingham Risk Score (FRS) estimado a 10 años de ECV \geq 15 % (no necesario con ECV o ERC establecida).
- Edad \geq 75 años.

Criterios de exclusión: ictus, diabetes, insuficiencia cardíaca (síntomas o fracción de eyección < 35 %), proteinuria > 1 g/día, ERC con FG estimado < 20 ml/min/1,73 m² (MDRD [Modification of Diet in Renal Disease]) y mala adherencia.

Las variables de estudio fueron:

- Variable principal: combinada de infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo y muerte vascular.
- Otras variables de estudio:
 - Resultados renales:
 - Con ERC: combinado de ERC terminal o disminución del 50 % del FG.
 - Sin ERC: progresión a ERC, ERC terminal o disminución del 30 % del FG hacia un valor < 60 ml/min/1,73 m².
 - Resultados cerebrales:
 - Incidencia de demencia, modificaciones cognitivas y cambios en la estructura cerebral.

Hay que recordar que se trata de un estudio independiente, financiado con fondos públicos del NHLBI y del NIDDK-NIH.

Los participantes elegibles se asignaron a un objetivo de PAS < 140 mmHg (grupo de tratamiento estándar) o < 120 mmHg (grupo de tratamiento intensivo). Para los participantes del grupo de tratamiento estándar, los medicamentos se ajustaron para alcanzar una PAS de 135 a 139 mmHg, con reducción de dosis si la PAS era < 130 mmHg en una sola visita o < 135 mmHg en las visitas consecutivas realizadas en dos años.

Todos los principales fármacos antihipertensivos se incluyeron en el estudio y se proporcionaron sin coste algu-

no para los participantes. Los investigadores también podían prescribir otros medicamentos antihipertensivos no proporcionados por el estudio. El protocolo recomendaba, sin imponerlo, el uso de los fármacos con mayor evidencia en la reducción de ECV, incluidos los diuréticos tiazídicos (recomendados como agentes de primera línea), diuréticos del asa (para participantes con ERC avanzada) y β -bloqueantes (para las personas con enfermedad coronaria).

En un año, la PAS media fue de 121,4 mmHg en el grupo de tratamiento intensivo y de 136,2 mmHg en el grupo de tratamiento estándar. La intervención se detuvo después de una mediana de seguimiento de 3,26 años, debido a una significativa menor tasa de la variable primaria combinada en el grupo de tratamiento intensivo frente a la del grupo de tratamiento estándar (el 1,65 % por año frente al 2,19 % por año; HR con el tratamiento intensivo: 0,75; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,64-0,89; $p < 0,001$). La mortalidad total también fue significativamente menor en el grupo de tratamiento intensivo (HR: 0,73; IC del 95 %: 0,60-0,90; $p = 0,003$). Eventos adversos graves de hipotensión, síncope, alteraciones electrolíticas y disfunción o fracaso renal agudo fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento intensivo.

Los números necesarios a tratar para evitar un evento primario, muerte por cualquier causa y muerte cardiovascular durante la mediana de 3,26 años del ensayo fueron 61, 90 y 172, respectivamente.

¿QUÉ IMPLICACIONES CLÍNICAS PUEDE TENER EL ESTUDIO SPRINT EN NUESTRA PRÁCTICA CLÍNICA?

Aunque la evidencia epidemiológica sugiere que la reducción de la PAS reduce los ECV en casi todos los adultos con riesgo incrementado, por razones de salud pública y de práctica clínica es más eficiente el tratamiento antihipertensivo en los sujetos de alto riesgo, población que, por otro lado, es la más estudiada y en la que la intervención se ha mostrado mucho más eficaz. Esta población se beneficiará en mayor medida en el sentido de que un mayor número de eventos pueden evitarse por individuo tratado.

Por otra parte, y a modo de presunción, los resultados obtenidos en una población heterogénea de alto riesgo presentan una mayor posibilidad de tener validez externa, al menos en términos de reducción de riesgos relativos.

El estudio SPRINT se ha centrado en tres grupos de alto riesgo cardiovascular: sujetos con ECV clínica (excluyendo ictus), con ERC (FG estimado: 20-59 ml/min/1,73 m²) y

sujetos sin ECV clínica pero con alto riesgo cardiovascular estimado según el FRS (atendiendo a factores como el tabaquismo, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad, niveles altos de lipoproteínas de baja densidad, etc.) o edad. Por contra, se excluyen tres grupos de alto riesgo: pacientes con diabetes, pacientes con poliquistosis renal y pacientes que han sufrido un ictus. Los pacientes con diabetes se han estudiado en el ACCORD, y los pacientes con ictus previo y poliquistosis renal son objeto de ensayos actualmente en marcha.

El diseño metodológico y ejecución del estudio ha sido perfectamente apropiado para el propósito que se persigue, y la suspensión precoz de la intervención no parece que sobrestime los beneficios dado el gran número de eventos observados.

Algunas variables del perfil de paciente y los procedimientos de toma de PA y seguimiento no son las habituales en el «mundo real», pero los resultados observados son razonablemente aplicables a la población hipertensa de alto riesgo cardiovascular. Se ha de recordar que la fracción de mortalidad cardiovascular atribuible a la HTA multiplica por más de tres la de otros factores, como el tabaco o el sedentarismo¹², y es materialmente imposible disponer de un ensayo clínico aleatorizado o metaanálisis específico para cada perfil de paciente. La intervención de la HTA ha sido de las más exitosas en las últimas décadas, con una clara repercusión positiva en la salud pública. Los resultados mostrados son congruentes con la fisiopatología mecánica de la HTA (aunque se echa en falta conocer los resultados de las variables clínicas ajustados por presión aórtica central, pero el diseño del estudio no permite este análisis).

Por otro lado, los resultados del estudio SPRINT son, en cierto modo, congruentes con los resultados de un reciente metaanálisis realizado al otro lado del Atlántico y publicado en la revista *The Lancet* unos días antes de la publicación de los resultados del SPRINT¹³. Este metaanálisis tenía por objetivo conocer los efectos cardiovasculares y renales de una intervención antihipertensiva intensiva frente a una intervención menos intensiva. Se incluyeron datos de 19 ensayos clínicos con 44 989 participantes y 2496 ECV mayores, y se demostró que la reducción intensiva de la PA se asocia con un menor riesgo de la variable combinada de ECV mayores (reducción del riesgo relativo del 14 % [IC del 95 %: 4-22]), así como de accidente cerebrovascular (22 % [de 10-32]) e infarto de miocardio (13 % [de 0-24]). La PA media alcanzada en el grupo de tratamiento intensivo fue 133/76 mmHg, en comparación con 140/81 mmHg en el grupo de tratamiento menos intensivo. Los autores concluyen que existen beneficios adicionales en una reducción de PA más intensiva, incluso para aquellos con PAS por debajo de 140 mmHg.

Tendremos que esperar para ver el impacto del SPRINT en las principales guías de HTA, pero algunas «acreditadas figuras» avanzan que muy probablemente se modifiquen las cifras objetivo de PAS en la población hipertensa de alto riesgo

cardiovascular a un nivel de 130 mmHg (la mayoría de los pacientes del SPRINT no lograron el objetivo de 120 mmHg, cifra que, por otro lado, exige la utilización de un mayor número de fármacos y, por ende, mayores efectos adversos)¹⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224-60.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press* 2013;22:193-278.
3. National Institute for Health and Care Excellence. The clinical management of primary hypertension in adults: clinical guideline 127. London: NICE; 2011.
4. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311(5):507-20.
5. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
6. Mitka M. Aggressive lipid, hypertension targeting yields no benefit for some with diabetes. *JAMA* 2010;303:1681-3.
7. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
8. Drazen JM, Morrissey S, Campion EW, Jarcho JA. A SPRINT to the Finish. *N Engl J Med* 2015;373:2174-5.
9. Perkovic V, Rodgers A. Redefining Blood-Pressure Targets-SPRINT Starts the Marathon. *N Engl J Med* 2015;373:2175-8.
10. Chobanian AV. Time to reassess blood-pressure goals. *N Engl J Med* 2015. [Epub ahead of print.]
11. The New York Times. Data on benefits of lower blood pressure brings clarity for doctors and patients. Disponible en: URL: <http://www.nytimes.com/2015/11/10/health/data-on-benefits-of-lower-blood-pressure-brings-clarity-for-doctors-and-patients.html>. Último acceso: 17 de diciembre de 2015.
12. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:143-52.
13. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015. pii: S0140-6736(15)00805-3. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00805-3. [Epub ahead of print.]

¿Cómo encontrar una revisión sobre diabetes de calidad?

Jorge Navarro Pérez

Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA. Universitat de València. CIBERESP

INTRODUCCIÓN

Los proveedores, los usuarios y pacientes, los investigadores y todas aquellas personas que elaboran políticas sanitarias se enfrentan a cantidades inmanejables de información relativa a evidencia en investigación sanitaria. Es poco probable que todos dispongan del tiempo, las habilidades y los recursos para identificar, evaluar e interpretar esta evidencia e incorporarla a las decisiones sanitarias. Las revisiones responden a este reto identificando, evaluando y sintetizando la evidencia basada en la investigación y presentándola en un formato accesible.

El principal objetivo de una revisión es aportar la mejor evidencia disponible y más actualizada sobre los efectos de las intervenciones para que pueda ser utilizada por los usuarios, los clínicos y los responsables de las políticas de salud a fin de que se puedan tomar decisiones sanitarias bien informadas.

¿Revisión, revisión sistemática o metaanálisis? Por revisión entendemos el término general para todo intento que sintetice los resultados y las conclusiones de dos o más publicaciones relacionadas con un tema dado.

El término «metaanálisis» no es sinónimo de revisión sistemática, es solo una parte de la revisión. La revisión es sistemática cuando una revisión se esfuerza en la identificación exhaustiva, a través de toda la literatura de un tema dado, valorando su calidad y sintetizando sus resultados. Metaanálisis es cuando una revisión sistemática incorpora una estrategia estadística específica para reunir los resultados de varios estudios en una sola estimación; es una técnica estadística que combina los resultados de diversos estudios individuales para lograr sintetizar sus resultados y dar una estimación global. Algunas publicaciones llamadas metaanálisis no son revisiones sistemáticas.

Una revisión tradicional o «narrativa» no puede ser más que la estimación subjetiva de un experto, que usa un grupo

selecto de estudios para apoyar su conclusión. En contraste, la revisión sistemática procura ser sistemática en la identificación y la evaluación de estudios, objetiva en su interpretación y reproductiva en sus conclusiones.

¿QUÉ ES UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA?

Las revisiones sistemáticas son investigaciones científicas en las cuales la unidad de análisis son los estudios originales primarios. Constituyen una herramienta esencial para sintetizar la información científica disponible, incrementar la validez de las conclusiones de estudios individuales e identificar áreas de incertidumbre donde sea necesario realizar investigación. Además, son imprescindibles para la práctica de una medicina basada en la evidencia y una herramienta fundamental en la toma de decisiones médicas.

Una revisión sistemática tiene como objetivo reunir toda la evidencia empírica que cumple unos criterios de elegibilidad previamente establecidos, con el fin de responder una pregunta específica de investigación. Utiliza métodos sistemáticos y explícitos, que se eligen con el fin de minimizar sesgos, aportando así resultados más fiables a partir de los cuales se puedan extraer conclusiones y tomar decisiones. Los elementos fundamentales de una revisión sistemática son:

- Un conjunto de objetivos claramente establecidos, con criterios de elegibilidad de estudios previamente definidos.
- Una metodología explícita y reproducible.
- Una búsqueda sistemática que identifique todos los estudios que puedan cumplir los criterios de elegibilidad.
- Una evaluación de la validez de los resultados de los estudios incluidos, por ejemplo, mediante la evaluación del riesgo de sesgos.
- Una presentación sistemática y una síntesis de las características y resultados de los estudios incluidos.

Etapas de una revisión sistemática

- Definición de la pregunta clínica de interés y los criterios de inclusión y exclusión de los estudios.
- Localización y selección de los estudios relevantes.
- Extracción de datos de los estudios primarios.
- Análisis y presentación de los resultados.
- Interpretación de los resultados.

Existen varias estrategias para buscar los estudios primarios:

- Bases de datos electrónicas: Medline, Embase, Central, etc.
- Bases de datos no indexadas: AMED, CINAHL, BIOSIS, etc.
- Búsqueda manual en sumarios de revistas, actas y sumarios de reuniones científicas y libros.
- Listas de referencias y citaciones: Science Citation Index y similares.
- Registros de estudios en curso (por ejemplo, clinicaltrials.gov).
- Contacto con compañías farmacéuticas.
- Contacto con colegas expertos en el tema de interés.

Una estrategia de búsqueda para localizar revisiones sistemáticas o metaanálisis sobre diabetes en Medline sería: “Diabetes Mellitus”[Majr:NoExp] AND (systematic review[PT] OR meta-analysis[PT]).

Recientemente, se ha desarrollado un nuevo sistema para cuantificar la calidad metodológica de los estudios incluidos, llamado Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Este sistema, desarrollado y consensuado por un grupo de líderes internacionales en realización de guías de práctica clínica, ofrece algunas ventajas interesantes frente a otros (tabla 1). Fundamentalmente:

- La calidad de la evidencia, clasificada como alta, moderada, baja y muy baja, se comunica separada del grado de recomendación (recomendación fuerte o débil).
- Se reconoce y se pondera por los valores y preferencias de los pacientes.
- Ofrece una interpretación clara y pragmática del grado de recomendación (fuerte o débil) para clínicos, pacientes y gestores.
- Evalúa explícitamente la importancia para los pacientes de las variables de resultado de las alternativas terapéuticas consideradas.

Tabla 1. Resumen de las recomendaciones y de los niveles y calidad de la evidencia aplicando el sistema Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) para la detección y manejo de la prediabetes

| Recomendación | Grado/fuerza | Calidad de la evidencia | Observaciones |
|---|------------------------|--|---|
| Se sugiere utilizar como puntos de corte para definir prediabetes: 110 mg/dl como glucemia basal plasmática y 6 % como HbA _{1c} (según el método DCCT/NGSP) | A favor/débil ☺/↑ | Baja (1) Baja (2) | (1) Incidencia/prevalencia de retinopatía diabética para HbA _{1c} (2) Incidencia/prevalencia de retinopatía diabética para GB |
| Se sugiere utilizar la estrategia actual de cribado oportunista con GB cada cuatro años en mayores de 45 años, dentro del contexto de detección de otros factores de riesgo cardiovascular | A favor/débil ☺/↑ | Baja (1) | (1) Eficacia morbimortalidad cribado frente a no cribado |
| Se sugiere el cribado en dos etapas mediante el test de FINDRISC cada 4 años a partir de los 40 años y la GB cuando la puntuación obtenida sea mayor o igual a 15 | A favor/débil ☺/↑ | Baja (1) Moderada (2) Moderada (3) | (1) Eficacia morbimortalidad cribado frente a no cribado (2) Validez de FINDRISC para cribado (3) Cribado mediante FINDRISC para retrasar/disminuir la incidencia de DM2 |
| Se recomienda la modificación de estilos de vida (dieta y ejercicio) a las personas con prediabetes | A favor/fuerte ☺/↑↑ | Moderada (1) Moderada (2) Alta (3) | (1) Dieta frente a nada (2) Ejercicio frente a nada (3) Dieta ejercicio frente a varios |
| Se sugiere no prescribir fármacos de forma rutinaria en las personas con prediabetes | A favor/débil ☺/↑ | Baja (1) | (1) Fármacos frente a placebo |
| Se sugiere utilizar metformina en personas con prediabetes que han fracasado con dieta y ejercicio y que presentan obesidad de grado 2 (IMC > 35 kg/m ²) o historia de diabetes gestacional y edad menor de 60 años | A favor/débil ☺/↑ | Moderada (1) | (1) Metformina frente a placebo. La metformina no tiene indicación en prediabetes. Los fármacos tienen efectos adversos. La prevención primaria con fármacos promueve la medicalización |

DM2: diabetes mellitus tipo 2; FINDRISC: Finnish Diabetes Risk Score; GB: glucemia basal; IMC: índice de masa corporal.

¿QUÉ ES UN METAANÁLISIS?

Aunque la revisión sistemática es una herramienta de síntesis de información, no siempre es posible presentar resumidamente los resultados de los estudios primarios. Cuando estos no se combinan estadísticamente, la revisión se denomina revisión sistemática cualitativa. Por el contrario, una revisión sistemática cuantitativa, o metaanálisis, es una revisión sistemática que usa métodos estadísticos para combinar los resultados de dos o más estudios. Muchas de las revisiones sistemáticas contienen metaanálisis. El metaanálisis consiste en la aplicación de métodos estadísticos para resumir los resultados de estudios independientes. Al combinar la información de todos los estudios relevantes, el metaanálisis puede obtener estimaciones más precisas de los efectos sobre la atención sanitaria que las derivadas de los estudios individuales incluidos en una revisión. También permite investigar la consistencia de la evidencia entre estudios y explorarlas diferencias entre estudios.

Habitualmente, el metaanálisis reúne datos agregados procedentes de los estudios publicados, pero en ocasiones puede combinar datos individualizados de los pacientes que han participado en varios estudios. Es el llamado metaanálisis con datos individuales de pacientes (*individual patient data meta-analysis*), considerado patrón de referencia de las revisiones sistemáticas.

Una revisión o metaanálisis de calidad debería contestar con facilidad a las siguientes preguntas:

- ¿La revisión se enfocó hacia una pregunta clínica concreta?
- ¿Fueron apropiados los criterios utilizados para la selección e inclusión de artículos?
- ¿Es probable que se hayan perdido estudios relevantes o importantes?
- ¿Se valoró la validez y calidad de los estudios incluidos?
- ¿Son reproducibles las valoraciones de los estudios?
- ¿Son similares los resultados, entre unos y otros trabajos, en esta revisión sistemática?

REGISTROS Y BUSCADORES

Registro internacional PROSPERO

El primer registro internacional de protocolos de revisiones sistemáticas se ha publicado con el nombre de PROSPERO (www.crd.york.ac.uk/prospero).

Biblioteca Cochrane Plus o Iberoamericana

La Biblioteca Cochrane Plus (www.cochrane.es) proporciona acceso, entre otras fuentes, a la base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas y a su texto completo en castellano de forma gratuita. Actualmente España tiene un concierto con la Colaboración Cochrane y existe una clave de acceso gratuita a todas sus bases de datos (Cochrane Library Plus en español: www.bibliotecacochrane.com).

The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR, community.cochrane.org/editorial-and-publishing-policy-resource/cochrane-database-systematic-reviews-cdsr)

Las revisiones que se encuentran aquí están altamente estructuradas y sistematizadas, especificando qué evidencias fueron incluidas o excluidas y por qué, y cuales fueron los criterios seguidos en cada selección. Dichas revisiones son puestas al día en respuesta a nuevas evidencias, comentarios o críticas que puedan aparecer.

The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE, community.cochrane.org/editorial-and-publishing-policy-resource/database-abstracts-reviews-effects-dare)

En esta base de datos podemos disponer de resúmenes estructurados procedentes de revisiones sistemáticas de todo el mundo. DARE es, en realidad, una base de datos de sinopsis de síntesis (evaluación o lectura crítica de revisiones sistemáticas, para establecer la calidad de estas). Cuando accedemos a estos *abstracts*, podemos leer un pequeño comentario sobre la calidad de la revisión sistemática («CDR summary», muy útil), un comentario un poco más largo («CRD commentary», superinteresante) e incluso un análisis completo de dicha revisión y unas breves conclusiones e implicaciones para la práctica. Finalmente, nos darán acceso al texto que origina el análisis a través del PubMedID. Así es como podremos encontrar nuevos metaanálisis de los que conoceremos de antemano su calidad.

The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL/CCTR, community.cochrane.org/editorial-and-publishing-policy-resource/cochrane-central-register-controlled-trials-central)

La CCTR es una base bibliográfica de más de 200 000 trabajos controlados, extraídos de la literatura médica mundial, que han sido identificados por los colaboradores de la Co-

laboración Cochrane como resultado de un esfuerzo de búsqueda, muchas veces médico, creando de esta forma una fuente de datos para revisiones sistemáticas futuras lo menos sesgada y más útil posible. En la CCTR se incluyen también conferencias de congresos y trabajos procedentes de muchas otras fuentes, a las cuales no podemos acceder en la actualidad a través de Medline u otras bases de datos clásicas.

[Epistemonikos \(www.epistemonikos.org/es\)](http://www.epistemonikos.org/es)

Es un buscador de revisiones sistemáticas y de resúmenes basados en la evidencia de este tipo de estudios, creado por la Unidad de Medicina Basada en la Evidencia (UMBE) de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

[Portal de Evidencias \(evidences.bvsalud.org/php/index.php?lang=es\)](http://evidences.bvsalud.org/php/index.php?lang=es)

El Portal de Evidencias de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) reúne, organiza y ofrece acceso integrado a fuentes de información en salud de mejor nivel de evidencia, como revisiones sistemáticas.

Es el metabuscador de la Organización Panamericana de la Salud-BIREME. Es muy potente e incluye las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, sumarios de la evidencia, evaluaciones económicas en salud y directrices para la práctica clínica.

[PubMed/Medline \(www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

Base de datos especializada en Ciencias de la Salud elaborada por la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos. A través de la base de datos Medline podemos recuperar revisiones sistemáticas siguiendo una determinada estrategia.

[PubMed Health \(www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth)

Plataforma creada para recopilar la literatura que hace referencia a las revisiones de eficacia clínica, elaborada por la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos. Incluye resúmenes fáciles de leer, así como las revisiones sistemáticas completas.

[Systematic Reviews Journal \(www.systematicreviewsjournal.com\)](http://www.systematicreviewsjournal.com)

Esta revista de acceso abierto tiene como objetivo publicar revisiones sistemáticas, protocolos de revisiones sistemá-

ticas y metodología de la investigación relacionada con este tipo de publicaciones.

[TripDatabase \(www.tripdatabase.com\)](http://www.tripdatabase.com)

Buscador dedicado a la búsqueda de la evidencia que explora recursos médicos y permite acceder a literatura médica buscando al mismo tiempo en una amplia gama de fuentes. Proporciona acceso a las referencias, y en ocasiones al texto completo, de revisiones sistemáticas elaboradas por diferentes instituciones de todo el mundo.

[Excelencia Clínica \(www.mssi.gob.es/\)](http://www.mssi.gob.es/)

Herramienta diseñada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para identificar de manera rápida información de calidad y fiable para apoyar la práctica clínica y la toma de decisiones. Obtiene resultados ordenados por relevancia, priorizando los recursos de síntesis de la literatura (revisiones sistemáticas, revistas secundarias, guías de práctica clínica, etc.). Contiene enlace de preguntas frecuentes y enlace de consejos de búsqueda.

[Exploraevidencia \(www.easp.es/exploraevidencia\)](http://www.easp.es/exploraevidencia)

Metabuscador de evidencias en Salud Pública creado por José Miguel Morales Asensio (Escuela Andaluza de Salud Pública) destinado a profesionales con recursos para la búsqueda de información basada en la mejor evidencia. Permite realizar la búsqueda de manera sencilla, buscar guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, metabuscadores, bases de datos bibliográficas e información para pacientes y toma de decisiones compartidas.

[Health Evidence \(www.healthevidence.org/#\)](http://www.healthevidence.org/#)

Es uno de los recursos más potentes para buscar revisiones sistemáticas en salud pública y promoción de salud de la actualidad.

[Evidence for Policy and Practice Information \(eppi.ioe.ac.uk/cms\)](http://eppi.ioe.ac.uk/cms)

El Evidence for Policy and Practice Information and Co-ordinating Centre (EPPI-Centre) es parte de la Unidad de Investigación en Ciencias Sociales en el Instituto de Educación de la Universidad de Londres. Llevan a cabo re-

visiones sistemáticas y desarrollan métodos de revisión en ciencias sociales y políticas públicas.

Bandolier (www.medicine.ox.ac.uk/bandolier)

Es un recurso sanitario para médicos, basado en la evidencia, disponible a través de Internet y en papel impreso, como revista mensual, fundamentalmente en el Reino Unido. La riqueza de información basada en la evidencia que contiene Bandolier aparece sobre todo en forma de artículos cortos y revisiones sistemáticas acerca de distintas afecciones e intervenciones médicas. La información se presenta de forma concisa y ya interpretada, principalmente en forma de número de pacientes que será necesario tratar. Desde julio de 1999 se han traducido algunas partes de Bandolier al español (Bandolera), que están accesibles en la web de Rafa Bravo: www.infodoctor.org/rafabravo/mbe.htm.

JBICOnNECT+ (es.connect.jbicconnectplus.org)

Clinical Online Network of Evidence for Care and Therapeutics-Red Clínica de Evidencia online sobre Cuidados (JBICOnNECT+) ofrece acceso a recursos y herra-

mientas basados en la evidencia, diseñados para ayudar en el proceso de toma de decisiones clínicas.

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

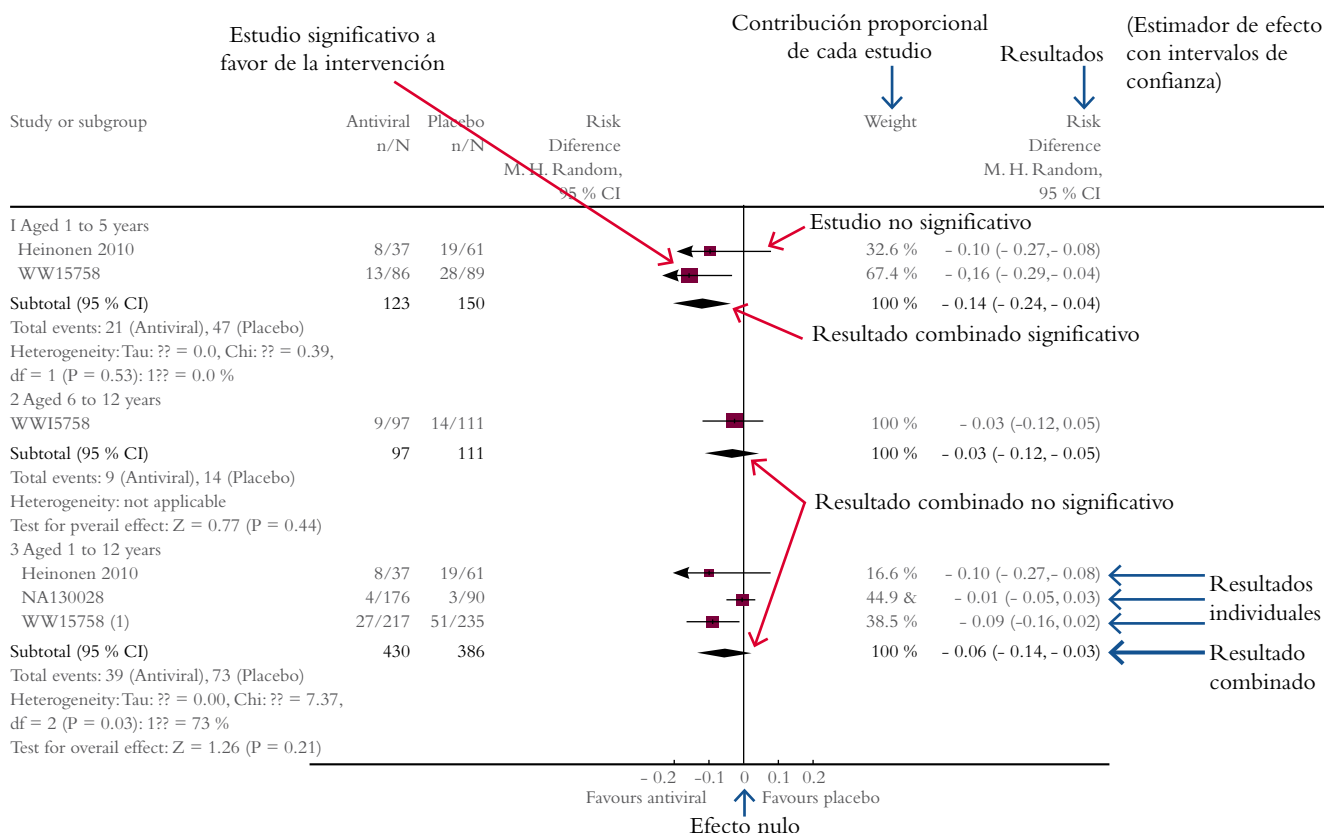
Para la presentación gráfica de los resultados del metaanálisis se emplea el diagrama de árbol (*blobbogram* o *forest plot*). Este tipo de gráfico muestra los datos de los estudios individuales junto con una representación del peso estadístico de cada estudio en relación con los intervalos de confianza y el error estándar de la media (figura 1).

La Cochrane Collaboration recomienda estructurar el *forest plot* en cinco columnas bien diferenciadas. En la columna 1 se listan los estudios primarios o los grupos o subgrupos de pacientes incluidos en el metaanálisis. Habitualmente, se representan por un identificador compuesto por el nombre del primer autor y la fecha de publicación.

La columna 2 nos muestra los resultados de las medidas de efecto de cada estudio tal como las refieren sus respectivos autores.

La columna 3 es el *forest plot* propiamente dicho, la parte gráfica del asunto. En él se representan las medidas de efecto de

Figura 1. Descripción de un diagrama de árbol (disponible en www.cienciasinseso.com/tag/forest-plot/)



cada estudio a ambos lados de la línea de efecto nulo, que ya sabemos que es el cero para diferencias de medias y el uno para *odds ratios*, riesgos relativos, *hazard ratios*, etc. Cada estudio se representa por un cuadrado cuya área suele ser proporcional a la contribución de cada uno al resultado global. Además, el cuadrado está dentro de un segmento que representa los extremos de su intervalo de confianza.

Estos intervalos de confianza nos informan sobre la precisión de los estudios y nos dicen cuáles son estadísticamente significativos: aquellos cuyo intervalo no cruza la línea de efecto nulo. Por último, en el fondo del gráfico encontraremos un diamante que representa el resultado global del metaanálisis. Su posición respecto a la línea de efecto nulo nos informará sobre la significación estadística del resultado global, mientras que su anchura nos dará una idea de su precisión (su intervalo de confianza). Además, en la parte superior de esta columna encontraremos el tipo

de medida de efecto, el modelo de análisis de datos que se ha utilizado (efectos fijos o efectos aleatorios) y el valor de significación de los intervalos de confianza (habitualmente el 95 %).

Suele completar este gráfico una cuarta columna con la estimación del peso de cada estudio en tantos por ciento y una quinta columna con las estimaciones del efecto ponderado de cada uno. Y en algún rincón de todo este bosque estará la medida de heterogeneidad que se ha utilizado, junto con su significación estadística en los casos en que sea pertinente.

Para finalizar la exposición de los resultados, PRISMA recomienda un sexto apartado con la evaluación que se haya hecho de los riesgos de sesgo del estudio y un séptimo con todos los análisis adicionales que haya sido necesario realizar: estratificación, análisis de sensibilidad, metarregresión, etc.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bravo R. Búsqueda de revisiones sistemáticas [vídeo en Internet]. En: Medicina Basada en la Evidencia 2.0. [Sevilla]: Escuela Andaluza de Salud Pública; 2009. Disponible en: URL: <http://si.easp.es/mbe/?p=134>. Último acceso: enero de 2012.
- Cefalu WT. The «evidence» is in! It does get better! *Diabetes Care* 2015;38:3-5.
- Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 (versión en español) [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en: URL: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.
- Ferrería I, Urrutía G, Alonso-Coello P. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(8):688-96.
- Forest plot. Disponible en: URL: www.cienciasinseso.com/tag/forest-plot/.
- Grant RW, Kirkman MS. Trends in the Evidence Level for the American Diabetes Association's «Standards of Medical Care in Diabetes» from 2005 to 2014. *Diabetes Care* 2015;38:6-8.
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 (versión inglesa) [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponible en: URL: www.cochrane-handbook.org.
- Mata-Cases M, Artola S, Escalada J, Ezkurra-Loyola P, Ferrer-García JC, Fornos JA, Girbés J, et al.; en nombre del Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. *Aten Primaria* 2015;47(7):456-68.
- Muñoz Guajardo I, Salas Valero M. Cómo buscar (y encontrar) evidencia científica en salud: revisiones sistemáticas. *Nure Investigación* 2012;55:1-8.