

# S U P L E M E N T O E X T R A O R D I N A R I O

## Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

### Jornadas de actualización terapéutica. Diabetes tipo 2

Sitges

17 y 18 de octubre de 2014

**Coordinador:**

José Manuel Millaruelo Trillo

**Autores:**

María Grau Magaña  
Antonieta Vidal Tolosa  
Sergi Gòdia López  
Francisco Javier del Cañizo Gómez  
Julio Lóizaga Hipólito  
Manuel Antonio Ruiz Quintero  
Gabriel Coll de Tuero  
Francisco Javier Sangrós González  
José Juan Alemán Sánchez  
José Luis Torres Baile  
Francisco Javier García Soidán  
Antonio Rodríguez Poncelas  
Luis Ávila Lachica  
Pilar Buil-Cosiales  
Dídac Mauricio Puente

# SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



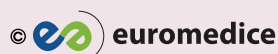
**Director:**  
José Manuel Millaruelo Trillo

**Secretario de redacción:**  
Josep Franch Nadal

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

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

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



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

Depósito legal: B-21312-2012  
ISSN: 2013-9071

© Copyright 2014: De los autores.  
© Copyright de la edición 2014: EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.  
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

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

Como ilustración general de la temática tratada en esta publicación, la portada muestra glucosa en el torrente sanguíneo junto con las células rojas de la sangre.

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

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

## SUMARIO:

### MESA ACTUALIZACIONES

**Causas de mortalidad en la diabetes mellitus tipo 2** 2  
María Grau Magaña

**Diabetes en la nube** 6  
Antonieta Vidal Tolosa, Sergi Gòdia López

**Proyecto Isletin. Algoritmo de ayuda para el tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2** 11  
Francisco Javier del Cañizo Gómez, Julio Lóizaga Hipólito

### CASOS CLÍNICOS

**Hipoglucemia grave en paciente con comorbilidad** 14  
Manuel Antonio Ruiz Quintero

**Diabetes mellitus y accidente vascular cerebral** 18  
Gabriel Coll de Tuero

### MESA REDONDA: NUEVO ALGORITMO DE TRATAMIENTO

**Algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2. Objetivos** 22  
Francisco Javier Sangrós González

**Tratamiento según el grado de control glucémico** 26  
José Juan Alemán Sánchez

**Tratamiento de la hiperglucemia según el condicionante clínico predominante** 29  
José Luis Torres Baile

### MESA REDONDA DE INVESTIGACIÓN

**Nuevos datos del estudio PREDAPS** 33  
Francisco Javier García Soidán

**Elaboración de una ecuación para predecir el riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2** 36  
Antonio Rodríguez Poncelas

**Pacientes diabéticos ancianos en España (ESCADIANE)** 38  
Luis Ávila Lachica, Francisco Javier Sangrós González

**Las Actitudes, Diferencias Y manejo de la mujer con DIABetes (LADYDIAB)** 41  
Pilar Buil-Cosiales

### CLAUSURA

**Las otras diabetes: las diabetes monogénicas y la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA)** 44  
Dídac Mauricio Puente

## Causas de mortalidad en la diabetes mellitus tipo 2

María Grau Magaña

Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Doctora en Salud Pública y Metodología de la Investigación Biomédica. Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM). Barcelona

Diversas razones hacen de la diabetes mellitus (DM) un problema de salud pública en todo el planeta<sup>1</sup>. En primer lugar, su prevalencia era del 8,3 % en el año 2013, es decir, la DM afectaba a 382 millones de adultos en el mundo. Además, se estima que sufrirá un rápido incremento en los próximos 20 años y llegará a ser del 10,1 % en el año 2035 (592 millones de personas afectadas en todo el mundo)<sup>2</sup>. Este aumento presentará, en términos relativos, mayor magnitud en los países en desarrollo en comparación con los países desarrollados (el 69 frente al 20 %)<sup>3</sup>. En España, el 13,8 % de los individuos mayores de 18 años padece DM<sup>4</sup>, y es más común en hombres (16 %) que en mujeres (11 %) de 35 a 74 años<sup>5</sup>. En segundo lugar, la elevación crónica de los valores de glucosa en la sangre se asocia con un buen número de complicaciones, entre ellas, las micro y macroangiopatías son las más frecuentes<sup>6</sup>. Presentan especial vulnerabilidad los pequeños vasos de la retina, los riñones y los nervios periféricos. De hecho, la DM se ha convertido en una de las principales causas de ceguera, enfermedad renal terminal y amputaciones en los países desarrollados<sup>1</sup>. Por otra parte, la afectación de los grandes vasos hace que los diabéticos presenten el doble de riesgo que la población general de padecer enfermedades cardiovasculares tales como la cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica de las extremidades inferiores<sup>7</sup>. Finalmente, los diabéticos experimentan mayor riesgo de muerte prematura que la población general<sup>8</sup>. Se ha estimado que una persona con DM y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular tiene una esperanza de vida a los 50 años seis años menor que una persona sin DM<sup>9</sup>.

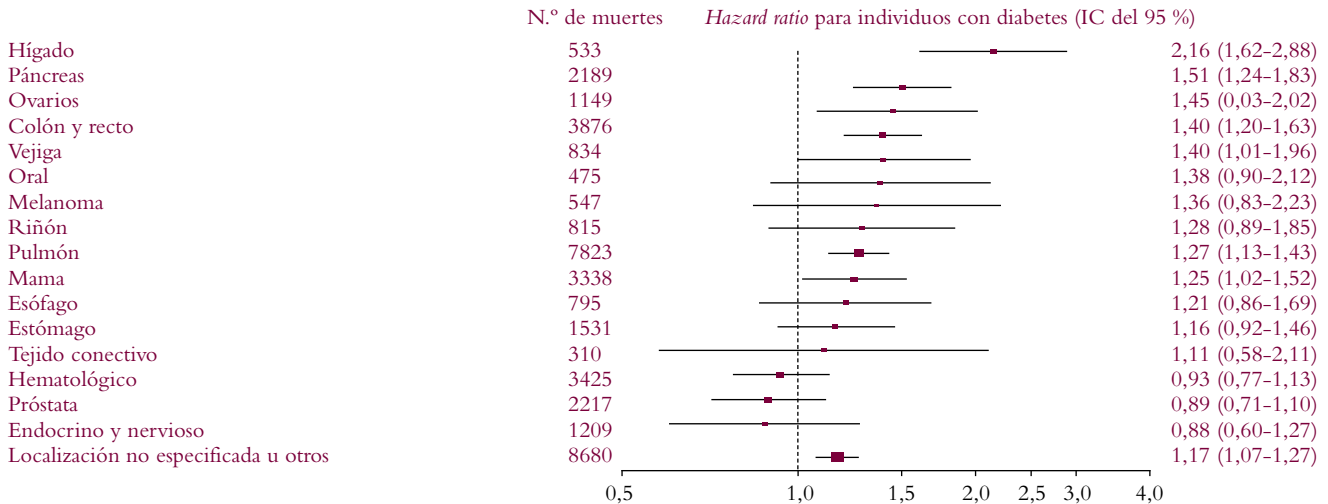
El análisis de las causas de muerte desarrollado en más de 40 000 diabéticos en comparación con casi 675 000 individuos de la población general mostró que los primeros tenían un riesgo significativamente mayor no solo de muerte por causa cardiovascular (*hazard ratio* [intervalo de confianza del 95 %]: 2,32 [2,11–2,56]), sino también por cáncer (*hazard ratio*: 1,25 [1,19–1,31]) y por cualquier otra causa diferente de la cardiovascular y el cáncer (*hazard*

*ratio*: 1,73 [1,62–1,85]). Los tipos de cáncer que evidenciaron mayor fuerza de asociación con la DM se localizaban en el hígado, el páncreas, los ovarios, el colon y recto, el pulmón, la vejiga y las mamas (figura 1A). Por su parte, las muertes no atribuidas al cáncer y a la enfermedad cardiovascular estaban causadas por enfermedad renal, infecciones (excluida la neumonía), enfermedad hepática, enfermedades del aparato digestivo (excluida la enfermedad hepática), caídas, neumonía, enfermedades mentales, autolisis, causas externas, enfermedades del sistema nervioso y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (figura 1B). En resumen, se ha estimado que el 40 % de los años perdidos debido a la DM se atribuyen a enfermedades de causa no cardiovascular. Esta cifra incluye el 10 % que son atribuibles al cáncer<sup>9</sup>. Estos hallazgos subrayan la necesidad de entender y prevenir las consecuencias multisistémicas de la DM. En el ámbito científico, es también necesario ampliar las variables de resultado que actualmente se consideran en los ensayos clínicos de los tratamientos para esta enfermedad<sup>10</sup>.

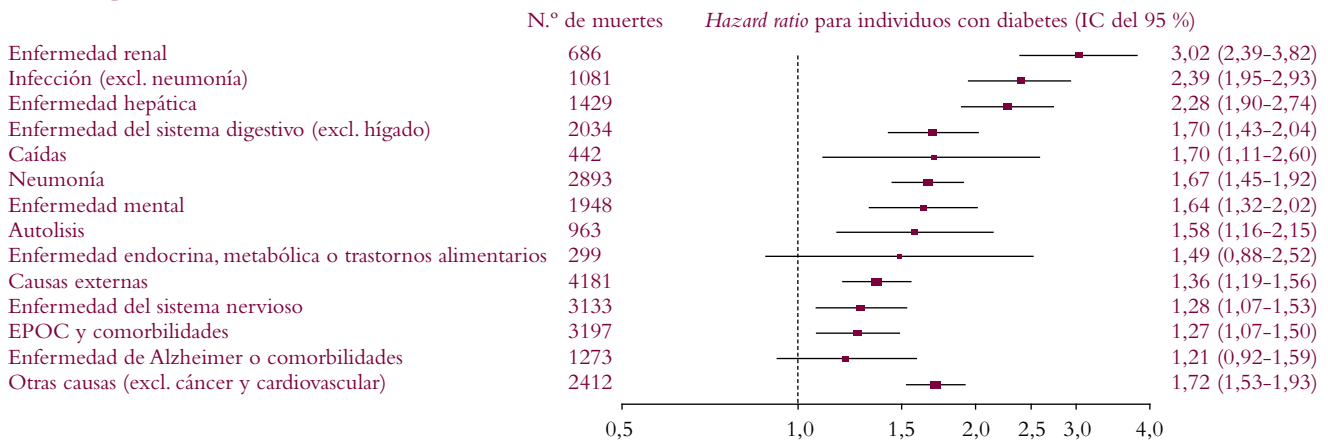
Diversos estudios han mostrado que el curso de la DM se puede ver alterado por la combinación de cambios en las políticas de promoción de la salud (por ejemplo, cribado y apoyo a los pacientes para conseguir la modificación de estilos de vida), el manejo clínico (por ejemplo, control intensivo de los factores de riesgo cardiovascular), en el sistema de salud (por ejemplo, organización de unidades funcionales multidisciplinares) y en la sociedad (por ejemplo, políticas de control del consumo de tabaco)<sup>11–15</sup>. Es probable que este abordaje integral de la enfermedad explique parte del descenso del 3 % anual observado en las tasas de mortalidad cardiovascular en individuos con DM en la última década, aunque conviene destacar que el patrón en población sin esta enfermedad ha sido similar<sup>16–19</sup>. Respecto a las complicaciones asociadas a la DM, el análisis de la incidencia de cinco de ellas, utilizadas como centinelas (amputación de la extremidad inferior, infarto agudo de miocardio, accidente vascular cerebral, enfermedad renal crónica terminal y muerte por crisis hiperglucémica: ce-

**Figura 1.** Hazard ratios para muerte por cáncer (panel A) o muerte por causa diferente al cáncer y a la enfermedad cardiovascular (panel B) en individuos con diabetes en comparación con individuos sin diabetes

**A. Muerte por cáncer**



**B. Muerte por causa diferente de cáncer o enfermedad cardiovascular**



EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: intervalo de confianza.

Adaptado de Seshasai et al.<sup>9</sup>

Todos los análisis se han ajustado por estudio de origen, sexo, grupo de intervención (si existía), edad al reclutamiento, consumo de tabaco (fumador frente al resto de categorías) e índice de masa corporal. Las *hazard ratios* para las diferentes localizaciones del cáncer y para las muertes por causa diferente al cáncer y a la enfermedad cardiovascular presentaban heterogeneidad ( $p < 0,001$ ) entre estudios. Se excluyó a los participantes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. El tamaño de los cuadrados es proporcional a la inversa de la varianza del log<sub>e</sub> de la *hazard ratio* correspondiente.

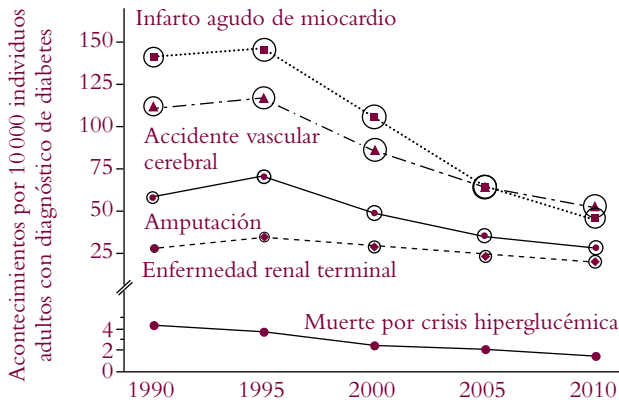
toacidosis diabética o síndrome hiperglucémico hiperosmolar), mostró un descenso significativo entre 1990 y 2010 en población diabética de Estados Unidos (figura 2A), mientras que los resultados en población general no fueron tan llamativos (figura 2B). Como resultado, en este mismo período de tiempo el riesgo relativo de complicaciones asociadas a la DM según el diagnóstico previo de la enfermedad disminuyó sustancialmente para las amputaciones (del 18,8 al 10,5), la enfermedad renal crónica terminal (del 13,7 al 6,1), el infarto de miocardio (del 3,8 al 1,8) y el accidente vascular cerebral (del 3,1 al 1,5)<sup>20</sup>. Si bien estas observaciones son prometedoras, no parecen suficientes para atajar sus consecuencias sociales y reducir la cantidad de recursos

económicos consumidos debido al continuo incremento en la prevalencia de la enfermedad<sup>2</sup>.

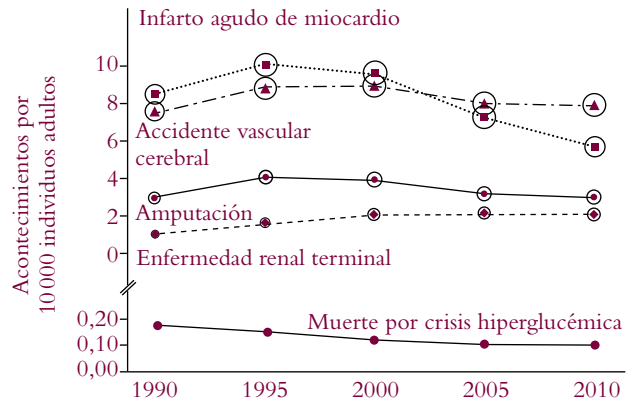
En España, a pesar de las mejoras observadas en el control de los factores de riesgo cardiovascular, todavía existe un amplio margen de mejora en la prevención y manejo de la DM<sup>21-23</sup>; sin embargo, llama la atención la ausencia de estudios desarrollados en población diabética de nuestro entorno. Es preciso conocer la evolución en las tasas de incidencia y mortalidad y en la prevalencia de la DM y sus complicaciones asociadas. De esta manera se conseguirá una planificación y priorización en la asignación de recursos más eficiente.

**Figura 2.** Tendencias en la incidencia ajustada por edad de complicaciones asociadas a la diabetes en adultos de Estados Unidos (1990–2010) con diagnóstico de diabetes (panel A) y sin diagnóstico de diabetes (panel B)

**A. Población con diabetes**



**B. Población con o sin diabetes**



Los círculos son proporcionales al número absoluto de casos.

Adaptado de Gregg et al.<sup>20</sup>.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet* 2011;378:169–81.
- International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas*. 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2013. Disponible en: URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:4–14.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es study. *Diabetologia* 2012;55:88–93.
- Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Cardiovascular risk factors in Spain in the first decade of the 21st Century, a pooled analysis with individual data from 11 population-based studies: the DARIOS study. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:295–304.
- Huang ES, Laiteerapong N, Liu JY, John PM, Moffet HH, Karter AJ. Rates of complications and mortality in older patients with diabetes mellitus: the diabetes and aging study. *JAMA Intern Med* 2014;174:251–8.
- Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215–22.
- Taylor KS, Heneghan CJ, Farmer AJ, Fuller AM, Adler AI, Aronson JK, et al. All-cause and cardiovascular mortality in middle-aged people with type 2 diabetes compared with people without diabetes in a large U.K. primary care database. *Diabetes Care* 2013;36:2366–71.
- Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829–41.
- Dormandy J, Bhattacharya M, Van Troostenburg de Bruyn AR; PROactive investigators. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf* 2009;32:187–202.
- Kahn R, Alperin P, Eddy D, Borch-Johnsen K, Buse J, Feigelman J, et al. Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2010;375:1365–74.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–93.
- Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD008143.
- Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, Moher D, Turner L, Galipeau J, et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2252–61.
- Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999–2010. *N Engl J Med* 2013;368:1613–24.

16. Dale AC, Vatten LJ, Nilsen TI, Midthjell K, Wiseth R. Secular decline in mortality from coronary heart disease in adults with diabetes mellitus: cohort study. *BMJ* 2008;337:a236.
17. Gregg EW, Cheng YJ, Saydah S, Cowie C, Garfield S, Geiss L, et al. Trends in death rates among U.S. adults with and without diabetes between 1997 and 2006: findings from the National Health Interview Survey. *Diabetes Care* 2012;35:1252-7.
18. Lind M, García-Rodríguez LA, Booth GL, Cea-Soriano L, Shah BR, Ekeröth G, et al. Mortality trends in patients with and without diabetes in Ontario, Canada and the UK from 1996 to 2009: a population-based study. *Diabetologia* 2013;56:2601-8.
19. Færch K, Carstensen B, Almdal TP, Jørgensen ME. Improved survival among patients with complicated type 2 diabetes in Denmark: a prospective study (2002-2010). *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E642-6.
20. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 2014;370:1514-23.
21. Martínez-Hervas S, Carmena R, Ascaso JF, Real JT, Masana L, Catalá M, et al. Prevalence of plasma lipid abnormalities and its association with glucose metabolism in Spain: the Di@bet.es study. *Clin Investig Arterioscler* 2014;26:107-14.
22. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* 2012;35:774-9.
23. Baena-Díez JM, Félix FJ, Grau M, Cabrera de León A, Sanz H, Leal M, et al. Risk factor treatment and control in relation to coronary disease risk in the Spanish population of the DARIOS Study. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:766-73.



## Diabetes en la nube

Antonieta Vidal Tolosa<sup>1</sup>, Sergi Gòdia López<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médico de familia. EAP Almenar-Alfarràs. Àmbit Lleida

<sup>2</sup> Médico de familia. Cap d'Àrea de Gestió Clínica d'Atenció Primària, Àmbit Lleida. Responsable d'integració mèdica i de comunicació, Medkia/Smart Medical Solutions

### INTRODUCCIÓN

Las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) no constituyen una moda pasajera, sino que están ya plenamente integradas en múltiples aspectos de nuestra práctica diaria, y su uso crece paralelamente al aumento global de la diabetes, lo que permite una socialización de esta.

La revolución tecnológica no solo implica su incorporación a la clínica, sino también un cambio sustancial de esta que atañe al modo de atención y valoración del paciente. Como profesionales de cualquiera de los campos de la salud, corremos el riesgo de asistir como espectadores pasivos al cambio, cambio marcado por los propios pacientes o, en el mejor de los casos, a un ritmo más lento que estos. El personal sanitario tiene la responsabilidad de liderar realmente el camino virtual hacia la «e-salud» o «salud 2.0», aparcando el concepto «web 1.0» y conduciendo a una medicina más efectiva, productiva y eficiente.

Partiendo del hecho de que el 5,2 % de la población mundial (o el 30 % de los jóvenes) se consideran nativos digitales, las responsabilidades son mayores y la convivencia intergeneracional es obligada.

España se sitúa en el puesto 59 con el 8,3 % de nativos digitales («la población de jóvenes conectados de 15 a 24 años de edad, con cinco o más años de experiencia en línea» entre la población total del país) (figura 1), equivalente a 3,9 millones de jóvenes<sup>1</sup>. En el año 2013 el 75,6 % de la población de 16 a 74 años había usado alguna vez internet (el 73,3 % el año anterior), mientras que el porcentaje que lo ha utilizado en los últimos tres meses asciende al 71,6 % (el 69,8 % un año antes), esto es, 1,8 puntos de incremento interanual. La comunidad con mayor porcentaje de internautas es Madrid, con un 80,1 %. Le siguen Ceuta (76,9 %), el País Vasco (76,6 %), Baleares (75,8 %) y Cataluña (74,9 %).

### ¿QUÉ ES Y QUÉ FORMA LA E-SALUD?

Por e-salud se entiende la aplicación de las TIC en todos aquellos aspectos que afectan al cuidado de la salud, incluyen-

**Figura 1.** Distribución de los nativos digitales por países (cifras absolutas) en 2012



do la educación sanitaria, el diagnóstico, el seguimiento y la monitorización de pacientes y la gestión organizativa. Aporta un gran número de oportunidades, mejorando la asistencia sanitaria y reduciendo su coste.

Incluye conceptos como la salud móvil o *m-health*, las aplicaciones en salud, la telemedicina, la historia clínica electrónica, la receta digital, el análisis de ingentes cantidades de datos sanitarios (BigData), los sistemas digitales de cribado de pacientes, las citas *online*, las plataformas de gestión clínica compartida, los juegos para educar en salud (gamificación), las redes sociales (salud 2.0) y la tecnología en la nube, entre otros aspectos.

Una encuesta europea, en la que han participado pacientes españoles, revela que a más del 40 % de la población le gustaría disponer de una aplicación de salud que le ayudara a elegir su alimentación y le contara las calorías, o a monitorizar su salud o recordar las tomas de la medicación<sup>2</sup>, entre otras.

¿Pero qué usar en cada caso? ¿Cómo funcionan y cómo las aplicaremos para cada paciente o para la gestión de cada

proceso? Para hacer posible la respuesta a estas y muchas otras cuestiones es clave la formación de los profesionales sanitarios, lo que permitirá pautar recomendaciones con la «posología» adecuada en cada caso y situación.

### e-salud entre profesionales

Ante el cada vez mayor número de e-pacientes, actores principales del movimiento de cambio en la e-salud, la pregunta es la siguiente: ¿están los profesionales sanitarios preparados para afrontar este cambio?

Definitivamente, sí, aunque con matices. Muchos son los profesionales que han dado ya el salto a la incorporación de recursos digitales en su consulta o en su actividad asistencial diaria, pero otros muchos todavía no se han atrevido a dar el paso.

¿Y cuál es el objetivo de aplicar las TIC a la actividad asistencial diaria? El objetivo final es bien simple: dar **mejor asistencia al paciente de la forma más eficiente y organizada** posible. Las TIC no deben verse como elemento sustitutivo de ninguna de las herramientas de las que ya se goza actualmente en las consultas, sino que se han de considerar herramientas de soporte para las ya utilizadas; para reorganizar el espacio de trabajo y poder dedicar a cada situación el tiempo y recursos que precisen, para mejorar la comunicación entre distintos profesionales y ámbitos sanitarios, para empoderar al paciente, etc. (tabla 1).

**Tabla 1.** Sitios web de interés para profesionales

	Sitios web	Enlaces
redGDPS	Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud	<a href="http://www.redgdps.org">www.redgdps.org</a>
ADA	American Diabetes Association	<a href="http://www.diabetes.org">www.diabetes.org</a>
IDF	International Diabetes Federation	<a href="http://www.idf.org">www.idf.org</a>
EASD	European Association for the Study of Diabetes	<a href="http://www.easd.org">www.easd.org</a>
SED	Sociedad Española de Diabetes	<a href="http://www.sediabetes.org">www.sediabetes.org</a>
SEEN	Sociedad de Endocrinología y Nutrición	<a href="http://www.seen.es">www.seen.es</a>
ACD	Associació Catalana de Diabetis	<a href="http://www.acdiabetis.org">www.acdiabetis.org</a>

### Herramientas para la implementación de la e-salud en la actividad asistencial

Las principales herramientas para los profesionales son el blog (web), las redes sociales y las plataformas de gestión.

**Blog (comunicación, difusión):** permite la creación de una marca personal, marca que debe relacionarse con el

profesional y que debe generar contenidos e información útil para el paciente (figuras 2 y 3).

**Figura 2.** El blog del doctor Salvador Casado ([www.doctorcasado.es](http://www.doctorcasado.es))



**Figura 3.** El blog de la enfermera Rosa Pérez ([www.elblogderosa.es](http://www.elblogderosa.es))



**Redes sociales (comunicación, difusión):** son la mejor herramienta para informar, difundir, aconsejar, redirigir contenido al blog, motivar, crear grupos de trabajo o de soporte, promocionar, escuchar y aproximarse a la comunidad: Twitter, Facebook (tabla 2), YouTube, Google+ y Pinterest.

**Tabla 2.** Ejemplos de redes sociales

Twitter	Facebook
@redGDPS	redGDPS
@AmerDiabetesESP	American Diabetes Association
@Pharma_20	Pharma 2.0
@MiDiabetes	MiDiabetes.cl

**Plataformas de gestión clínica (gestión de tiempo y actividad asistencial):** la reorganización del tiempo y de los recursos en consulta es el otro pilar de la e-salud y la asistencia y comunicación no presencial con los pacientes, tal y como permiten herramientas como Medkia ([www.medkia.com](http://www.medkia.com)).



Los profesionales de la salud deben adelantarse a las necesidades de sus pacientes, acercarse todavía más a ellos gracias a las ventajas que ofrecen las TIC y adaptarse al cambio de época que se está viviendo en el mundo de la salud, cambio al que los pacientes ya se han adaptado y respecto al que están solicitando cada vez con más fuerza su adaptación al trabajo diario.

## e-salud y los e-pacientes

En la encuesta del Instituto Nacional de Estadística (INE) en enero de 2012, el 69,8 % de los españoles tenía acceso a internet; de estos, el 72 % accede diariamente a la red.

Según un estudio del Observatorio Nacional de las Telecomunicaciones y de la Sociedad de la Información (ONTSI)<sup>3</sup>, el 48,3 % de los internautas usan la red como medio de información sobre temas de salud. Los e-pacientes provocan un cambio más radical al tomar un papel activo en el cuidado de la salud; mayor capacitación y compromiso con su salud y la de su entorno.

Si hablamos de beneficios para los pacientes de la aplicación de la tecnología en su salud, estos son claros: reducción de estancias hospitalarias, disminución de desplazamientos, mayor accesibilidad a recursos sanitarios, universalización de la asistencia y mayor autonomía y empoderamiento.

¿Cuál es la definición de «e-paciente»? Según el *British Medical Journal*, es el consumidor de salud que utiliza internet para consultar información sobre una condición médica de interés para él y emplea herramientas electrónicas de comunicación para afrontar diversas condiciones médicas.

¿Y qué es lo que piden los pacientes actualmente en la red? Cada vez que entran en internet los pacientes buscan información y herramientas de control de sus problemas de salud que les otorgue esa autonomía que están reclamando (*empowerment* o empoderamiento), buscan participar de forma activa en la toma de decisiones sobre sus patologías y recursos digitales para poder controlar y monitorizar su salud.

Asimismo, buscan una accesibilidad a los recursos que pueda mejorar su salud y, sobre todo, piden a gritos la prescripción de recursos digitales para gestionar la información.

Los profesionales de la salud deben saber adaptarse y aceptar que el paciente solicita y consulta información en internet, tanto antes como después de la consulta realizada con su profesional de salud de confianza, y deben saber convivir con la existencia del *Dr. Google*, donde se aloja la **totalidad de la información sanitaria**, pero **sin ningún filtro** ni orden. Precisamente ese es uno de los cometidos principales de todos los sanitarios a partir de ahora: saber redirigir, ordenar y reconducir a los pacientes para que encuentren esa información que están buscando de forma fiable y en fuentes de confianza<sup>4</sup> (tabla 3).

Gana enteros en la red la función de *creador de contenidos de salud* de todos los profesionales, así como el de *curador* de esos contenidos, minimizando al máximo los errores informativos que pueden generar los motores de búsqueda generalistas como Google, Bing o Yahoo, entre otros.

## Comunidades de pacientes

Otro aspecto en el que el paciente cambia su visión y actitud en la red con la incorporación de las TIC en su día a día es la creación de comunidades de pacientes. Estas han aumentado de forma exponencial desde la aparición de las redes sociales debido a la gran facilidad de conectividad entre personas que ofrecen.

Cuando antiguamente un paciente sufría una enfermedad, no tenía más información sobre ella que la que su médico le facilitaba, aspecto que da una vuelta radical en el siglo XXI, cuando los pacientes conectan entre ellos a través de la red y comparten experiencias, diagnósticos, tratamientos, oportunidades e incluso opiniones sobre profesionales.

Los e-pacientes son la auténtica revolución en el cambio de modelo, que produce el avance hacia una asistencia más personalizada, preventiva, participativa y proactiva → medicina 4P. Todos estos cambios se han visto materializados en

**Tabla 3.** Sitios web de interés para pacientes y profesionales de la salud

Sitios web	Enlaces	Definición
Diabetes Research Institut	<a href="http://www.diabetesresearch.org">www.diabetesresearch.org</a>	
Guía Metabólica	<a href="http://www.guiametabolica.org">www.guiametabolica.org</a>	Espacio para profesionales, familiares y pacientes con errores congénitos del metabolismo del Hospital Sant Joan de Déu
Médicos y Pacientes	<a href="http://www.medicosypacientes.com">www.medicosypacientes.com</a>	Página de la Organización Médica Colegial (OMC)
Alto a la Diabetes	<a href="http://stopdiabetes.diabetes.org/site/PageServer?pagename=SD_es_home">stopdiabetes.diabetes.org/site/PageServer?pagename=SD_es_home</a>	Versión en castellano para pacientes de la American Diabetes Association
Medkia	<a href="http://www.medkia.com">www.medkia.com</a>	Portal de salud en línea
Red Social Pharma 2.0	<a href="http://redsocal.pharma20.es">redsocal.pharma20.es</a>	Equipo de farmacéuticos

el *empowerment* o empoderamiento del paciente<sup>5</sup>. El principal argumento es la necesidad de ofrecer una atención sanitaria eficiente y sostenible, basada en la prevención, el autocuidado y la autonomía del paciente, en la que el individuo toma un interés y protagonismo creciente para estar informado y poder hacerse con el control de sus decisiones sanitarias.

Esto lleva a la necesidad, debido a la gran cantidad de contenidos existentes en la red, de seleccionar, curar y gestionar de manera correcta la fiabilidad de dichos contenidos. Es justo aquí donde el personal sanitario adquiere un importante papel, en la curación de los contenidos para hacerlos de calidad y lograr que el paciente confíe en ellos sin miedo a que lo que está leyendo venga de una fuente no fiable (figura 4, tabla 4). La confianza que tienen los pacientes en los contenidos propios de sus médicos habituales en la red es muy alta. Todos los estudios indican que la fuente de mayor confianza para los pacientes son sus propios médicos. El 73 % de los encuestados en el estudio del ONTSI querría que su médico le recomendara recursos de internet, y el 72 % que este gestionara su propio blog<sup>3</sup>, siempre partiendo de la premisa de que realizar cualquier actividad en la red tiene que ir asociado a unas normas de seguridad y confiabilidad, con contenido de confianza y de interés<sup>6</sup>.

**Figura 4.** Página de inicio en Facebook de la American Diabetes Association (<https://www.facebook.com/AsocAmericanaDiabetes>)



## APLICACIONES MÓVILES O APP

El mundo de las aplicaciones para teléfonos inteligentes orientado a la salud es otro de los puntos fundamentales en la e-salud, o en este caso hablaríamos de «m-salud», con énfasis en «movilidad». Es el ejemplo más claro de la apuesta por la movilidad de los datos e información de salud.

Las *app* son una de las mejores herramientas colaborativas entre pacientes y profesionales, ya no solo por su facilidad de manejo, sino también por la conectividad de estas con las plataformas de gestión (por ejemplo, Medkia [[www.medkia.com](http://www.medkia.com)]). Con estas aplicaciones, y gracias a la tecnología de base de las plataformas de gestión, el paciente lleva su salud, sus datos y sus profesionales de confianza dentro de su dispositivo móvil. Y no solo eso, los profesionales tienen a su disposición todo el conocimiento y herramientas útiles para llevar a cabo con mayor efectividad, agilidad y eficiencia su actividad asistencial diaria, tales como bases de datos médicos y farmacológicos, calculadoras clínicas, etc.

La existencia de las aplicaciones significa un aumento del empoderamiento del paciente, una modificación de los hábitos saludables y un cambio en las relaciones personales y profesionales y en los procesos de atención, monitorización constante de las actividades y parámetros clínicos, además de un almacenamiento inteligente de datos de salud.

Existen en la actualidad alrededor de 100 000 aplicaciones móviles relacionadas con la salud<sup>7</sup> y, en 2013, hubo más de 300 millones de descargas. El aumento de estas es exponencial en la gran mayoría de países, donde se espera un crecimiento de casi un 25 % anual en cinco años.

El 65 % de las aplicaciones móviles se orienta a la monitorización de patologías crónicas y a mejorar la atención de

**Tabla 4.** Portales web de interés para pacientes

Portal web	Enlace	Definición
Corto de Azúcar	<a href="http://www.cortodeazucar.com">www.cortodeazucar.com</a>	Federación de Diabéticos españoles (FEDE)
EsTuDiabetes	<a href="http://www.estudiabetes.org">www.estudiabetes.org</a>	Comunidad de personas afectadas por la diabetes
PatientsLikeMme	<a href="http://www.patientslikeme.com">www.patientslikeme.com</a>	Comunidad de pacientes
Diabéticos 3	<a href="http://www.diabeticos3.es">www.diabeticos3.es</a>	Blog de y para pacientes diabéticos
Pacientes Online	<a href="http://www.pacientesonline.org">www.pacientesonline.org</a>	Blog de y para pacientes
Escuela de pacientes	<a href="http://www.escueladepacientes.es">www.escueladepacientes.es</a>	Proyecto de la Escuela Andaluza de Salud Pública
FEDE	<a href="http://www.fedesp.es">www.fedesp.es</a>	Federación de Diabéticos Españoles
Diabetes al Día	<a href="http://www.diabetesaldia.com">www.diabetesaldia.com</a>	Comunidad de personas con diabetes y sus familiares
Diabetes Hands Foundation	<a href="http://diabeteshandsfoundation.org">diabeteshandsfoundation.org</a>	Comunidad de pacientes con diabetes
Foodinterest	<a href="http://www.foodinterest.es">www.foodinterest.es</a>	Red social para compartir experiencias gastronómicas
Mi Diabetes	<a href="http://www.midiabetes.cl">www.midiabetes.cl</a>	La diabetes en primera persona

estas, mientras que el 15 % está enfocado al diagnóstico y un 10 % al tratamiento de dichas patologías a día de hoy.

Los campos más tratados en aplicaciones móviles de salud son los relacionados con los factores de riesgo cardiovascular, sobre todo la diabetes mellitus (tabla 5).

## LA DIABETES EN LA RED

La diabetes es una de las patologías que destacan en cuanto al grado de participación e implicación de los colectivos de pacientes.

A pesar de la elevada participación de los pacientes en estas iniciativas, integrándolas en su día a día, aún son escasos los profesionales sanitarios que dan el paso de colaborar en las redes sociales aportando su conocimiento y su visión<sup>8</sup>.

Con el uso correcto de las diferentes plataformas y aplicaciones disponibles es posible crear un vínculo más estrecho entre pacientes y equipo sanitario, con lo que se abre la puerta a un registro, análisis automático de datos y comunicación *online* que permita un modelo de continuidad asistencial basado en el autocuidado.

Actualmente, la presencia de los pacientes en el mundo digital supera como en muchas otras especialidades a la de los profesionales, y se han llegado a realizar jornadas específicas de diabetes e internet (por ejemplo, Diadialclick → Hospital Sant Joan de Déu).

Es importante, sobre todo para los pacientes diabéticos, tener en cuenta las TIC para poder potenciarse tal como marcan las nuevas corrientes: en educación surge el término «TAC» (tecnologías del aprendizaje y el conocimiento) y desde las ciencias sociales el de «TEP» (tecnologías del empoderamiento y la participación).

**Tabla 5.** Aplicaciones móviles o *app* relacionadas con la diabetes

PARA PACIENTES		PARA PROFESIONALES	
Social Diabetes	Sistema de autogestión de la diabetes	Workstation Diabetes	Conjunto de utilidades para los profesionales en relación con la diabetes
FoodMeter	Para saber qué comes y de qué está compuesto	Diabetes Risk	Riesgo de padecer diabetes en el futuro
Diguan (www.diguangame.es)	Juego para aprender a controlar la diabetes mellitus tipo 1	Diabetes Pharma	Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 según la ADA/EASD
Diabetes Forum for Diabetics	Gran comunidad <i>online</i> para diabéticos de todo el mundo	Nurse Test	Cuestionarios, tests e índices validados para la valoración de necesidades y problemas de salud de las personas que atendemos y cuidamos en nuestra práctica asistencial diaria
Diabetes Hypoglycemia	Colabora en reconocer hipoglucemias y aplicar las medidas oportunas	Miniatlas Diabetes Mellitus	Un atlas para explicar a los pacientes todo lo que envuelve a su enfermedad
Glucose Buddy	Herramienta de organización de datos para las personas con diabetes	Insulin Dosing Algorithm	Inicio y ajuste de dosis de insulina según algoritmos de la ADA y la EASD
Diabetes Companion by mySugr	Divertido diario donde se debe «machacar» al monstruo de la diabetes	Cálculo de Riesgo Cardiovascular	Para realizar el cálculo de riesgo cardiovascular con el iPhone

ADA: American Diabetes Association; EASD: European Association for the Study of Diabetes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ONTSI. La Sociedad en red. Informe anual 2013. Madrid: Ministerio de Industria, Energía y Turismo; 2014. Disponible en: URL: [http://www.ontsi.red.es/ontsi/sites/default/files/informe\\_anual\\_la\\_sociedad\\_en\\_red\\_2013\\_ed.\\_2014.pdf](http://www.ontsi.red.es/ontsi/sites/default/files/informe_anual_la_sociedad_en_red_2013_ed._2014.pdf).
2. <http://mhealthwatch.com/more-than-40-of-europeans-approve-of-mobile-health-apps-22409/>.
3. [http://www.ontsi.red.es/ontsi/sites/default/files/informe\\_ciudadanos\\_esanidad.pdf](http://www.ontsi.red.es/ontsi/sites/default/files/informe_ciudadanos_esanidad.pdf).
4. [http://www.guiasinfosalud.es/doc/guia\\_diptico.pdf](http://www.guiasinfosalud.es/doc/guia_diptico.pdf).
5. Las redes sociales y el empoderamiento del paciente con diabetes. Espacio Diabetes 2013;1(3):92-3.
6. [www.genecat.cat/xarxessocials/pdf/guia\\_usos\\_xarxa\\_cat.pdf](http://www.genecat.cat/xarxessocials/pdf/guia_usos_xarxa_cat.pdf).
7. <http://madrid.theappdate.com/wp-content/uploads/2014/03/Informe-TAD-50-Mejores-Apps-de-Salud.pdf>.
8. Las TIC en el sistema nacional de salud. El programa Sanidad en Línea. Disponible en: URL: <http://b16900.cdn.telefonica.com/16900/informe.pdf>.

## Proyecto Isletin. Algoritmo de ayuda para el tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2

Francisco Javier del Cañizo Gómez<sup>1</sup>, Julio Lóizaga Hipólito<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

<sup>2</sup> Departamento I+D. Grupo Backup. Madrid

### LA PLATAFORMA ISLETIN

Isletin es una plataforma formada por varios componentes cuya finalidad consiste en servir de ayuda a profesionales médicos relacionados con la diabetes mellitus (DM), como médicos de Atención Primaria, internistas y endocrinólogos, aunque también puede ayudar en su trabajo a diplomados en Enfermería encargados de la educación diabetológica.

El objetivo principal de la plataforma consiste en ayudar a los profesionales médicos a seleccionar el mejor tratamiento para sus pacientes de acuerdo con diferentes perfiles. Otros objetivos son el ahorro de tiempo y dinero que supone la reducción de visitas de los pacientes a los endocrinólogos de referencia y el ahorro en costes médicos y humanos que supone un buen control de la DM.

### COMPONENTES DE LA PLATAFORMA ISLETIN

La plataforma Isletin está formada por varios componentes, intrínsecamente ligados entre sí:

- **Algoritmo de recomendaciones de tratamientos.** Incluye recomendaciones de tratamientos para la DM tipo 2 (DM2), con antidiabéticos orales e insulinas basales, en cualquier escalonamiento terapéutico (monoterapia, terapia dual o triple terapia).
- **Algoritmo de cálculo de dosis inicial y ajuste de dosis para tratamientos de insulínoterapia intensiva.** Incluye tratamientos basal, basal plus, bolo basal y mezclas.
- **Isletin Diabetes Management.** Es una aplicación web que es manejada fundamentalmente por los profesionales médicos encargados de la atención de pacientes con DM2. Posibilita el seguimiento de pacientes y sus tratamientos y permite priorizar el

tratamiento de aquellos que se considere tienen peor pronóstico (glucemias medias más elevadas, hemoglobina glucosilada [HbA<sub>1c</sub>] más alta, porcentaje alto de hipoglucemias, etc.). Presenta recomendaciones de tratamientos y facilita su seguimiento y evolución. Fomenta la comunicación médico-paciente, evitando un gran número de consultas presenciales. En definitiva, dota a los médicos de una serie de herramientas que van a proporcionar una mejora en el control de la DM de sus pacientes y, por ende, una mejora en su calidad de vida y en el pronóstico de su enfermedad.

- **Isletin Mobile.** Es la aplicación que va a ser manejada por el paciente, bien desde un *smartphone*, una tableta o un ordenador con conexión a internet. Envía perfiles de glucemia al sistema de tal forma que pueden ser visibles para el médico a los pocos segundos de haber sido introducidos. Establece alarmas en el dispositivo móvil para avisar de las mediciones que el médico considere apropiadas para un buen control del tratamiento. Permite el envío de mensajes entre el paciente y el médico, mejorando, en definitiva, la adherencia del paciente al tratamiento.

En este artículo nos centraremos fundamentalmente en el algoritmo de recomendación de tratamientos.

### ALGORITMO DE RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTOS

Para el tratamiento de la DM2, contamos actualmente con una extensa lista de fármacos que, además, va en aumento según salen al mercado nuevos medicamentos. La dificultad principal estriba en que, para que el tratamiento sea efectivo y eficaz, en muchos casos hay que recurrir a combinaciones de dos o tres fármacos distintos. Si tenemos en cuenta que existen varias características y parámetros que hay que valorar a la hora de seleccionar

un fármaco u otro, y que además el paciente puede tener otras patologías que también van a influir en la elección del tratamiento, comprobamos que en ciertos casos puede resultar complicado acertar con el tratamiento idóneo para cada paciente.

Periódicamente van apareciendo guías de actuación para el tratamiento de la DM2<sup>1-4</sup>, en las que se observa que la tendencia actual sigue dos pautas principales:

- **Individualizar** el objetivo de la HbA<sub>1c</sub> para cada paciente. No tiene sentido, por ejemplo, intentar que un paciente con más de 70 años y con más de 10 años de evolución consiga una HbA<sub>1c</sub> objetivo < 7 %.
- **Personalizar** el tratamiento para cada paciente en función de una serie de parámetros en relación con la acción de dichos fármacos (eficacia, efecto sobre el peso, producción de hipoglucemias, efectos secundarios y coste) y con la situación del paciente (obesidad, insuficiencia renal, grado de control metabólico, edad y patologías concomitantes). Las guías recomiendan varias combinaciones de fármacos, y es responsabilidad del médico que prescribe el tratamiento encontrar, de entre todas las combinaciones posibles, aquellas que sean más beneficiosas de acuerdo con los parámetros y características comentadas previamente.

## Fundamentos del algoritmo de recomendación de tratamientos de Isletin

Para la realización del algoritmo, nos hemos basado tanto en la guía de consenso de la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD)<sup>1</sup> como en la guía de la redGDPS<sup>2</sup>.

Fundamentalmente, el algoritmo se basa en un sistema de votaciones. Generaremos todas las combinaciones posibles de fármacos, estableceremos el estado de un paciente tomando como base ciertas medidas clínicas y puntuaremos cada tratamiento con respecto a esas medidas clínicas. El tratamiento que posea un mejor balance de efectos positivos/negativos será el que aparezca dentro de las recomendaciones el primero de la lista.

Los actores que van a intervenir en el algoritmo son:

- **Fármacos y familias de fármacos.** El algoritmo permite la introducción y mantenimiento de familias de medicamentos y sus fármacos correspondientes. Esto nos va a proporcionar información sobre los tratamientos y va a simplificar las puntuaciones que asignemos a los fármacos.

- **Medidas.** Con este término hemos denominado cualquier característica que puede influir a la hora de elegir un determinado fármaco para un determinado paciente. Las medidas las hemos dividido en **globales** (si es una medida que afecta a la puntuación de un fármaco, con independencia del estado del paciente) o **particulares** (si depende del estado de paciente). Por ejemplo, el coste de un fármaco o el número de tomas diarias son medidas globales, mientras que el grado de insuficiencia renal medida por el filtrado glomerular (FG) o la osteoporosis son medidas particulares. Por otra parte, de las medidas particulares hemos extraído un grupo al que hemos llamado **patologías**, que nos indica la existencia o no de una determinada condición patológica en un paciente. Dichas patologías las hemos agrupado por órganos: cardíacas, digestivas, renales, pulmonares, endocrinas, metabólicas, etc.).
- **Indicaciones.** Este es el verdadero motor del algoritmo. Aquí puntuaremos, para cada una de las medidas, su influencia en cada una de las familias o fármacos individuales. Dicha puntuación puede ser positiva (el fármaco o familia de fármacos tiene una influencia beneficiosa para la medida que estamos tratando) o negativa (el fármaco o familia de fármacos tiene una influencia perniciosa para la medida que estamos tratando). Por convenio, si a un determinado fármaco o familia de fármacos le asignamos de puntuación -100 con respecto a una medida, entenderemos que esta asignación es eliminatoria. Es decir, si se cumple la condición que impone una medida a ese fármaco, se eliminarán todos los tratamientos que contengan dicho fármaco.
- **Intolerancias.** Puede ocurrir que un determinado paciente tenga intolerancia a un determinado fármaco o familia de fármacos. El algoritmo permite introducir este hecho y eliminará de los tratamientos recomendados cualquier tratamiento que tenga alguno de los fármacos marcados en «Intolerancias».
- **Escalonamiento terapéutico.** El algoritmo deja en manos del médico elegir el tipo de escalón terapéutico sobre el que se quieren obtener las recomendaciones (monoterapia, terapia dual, triple terapia o insulino terapia intensiva) y sobre la elección del fármaco/fármacos del listado de recomendaciones. El algoritmo no recomienda el paso de un escalón terapéutico a otro, y solamente en el caso de que se solicite una recomendación en monoterapia y la HbA<sub>1c</sub> sea > 8 % el algoritmo avisará de que es recomendable iniciar tratamiento con terapia dual.



**Ejemplos de comportamiento del algoritmo en diferentes casos**

Aunque el algoritmo da recomendaciones para cualquier tipo de situación en la que necesitemos una recomendación terapéutica para los pacientes con DM2, se exponen unos ejemplos de las situaciones que se dan con más frecuencia:

- **Paciente con HbA<sub>1c</sub>: 8 %, FG: 70 ml/min, índice de masa corporal (IMC): 25 kg/m<sup>2</sup>, edad: 60 años. En monoterapia sin patologías concomitantes ni intolerancias.** El tratamiento con más puntuación es, evidentemente, la metformina, seguida de inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4), glinidas, sulfonilureas, tiazolidinedionas, inhibidores de la α-glucosidasa y, por último, inulinas basales.

Fármaco 1	Total
Metformina	87
Sitagliptina (inhibidor de dipeptidil peptidasa 4)	42
Vildagliptina (inhibidor de dipeptidil peptidasa 4)	41
Linagliptina (inhibidor de dipeptidil peptidasa 4)	40
Saxagliptina (inhibidor de dipeptidil peptidasa 4)	40

- **Paciente con HbA<sub>1c</sub>: 8 %, FG: 28 ml/min, IMC: 25 kg/m<sup>2</sup>, edad: 60 años. En monoterapia sin otras patologías concomitantes (salvo la insuficiencia renal) ni intolerancias.** El algoritmo elimina aquellos fármacos que no pueden administrarse con insuficiencia renal grave (FG < 30 ml/min). Elimina, por tanto, la metformina, los inhibidores de la α-glucosidasa y las sulfonilureas. El tratamiento con más puntuación es iDPP4, seguido de glinidas, tiazolidinedionas e insulinas basales. Dentro de los iDPP4 se recomienda la linagliptina en primer lugar, al no precisar ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal. El resto de iDPP4 también pueden ser utilizados reduciendo su dosis.

Fármaco 1	Total
Linagliptina (inhibidor de dipeptidil peptidasa 4)	90
Sitagliptina (inhibidor de dipeptidil peptidasa 4)	82
Vildagliptina (inhibidor de dipeptidil peptidasa 4)	81
Saxagliptina (inhibidor de dipeptidil peptidasa 4)	78
Repaglinida (glinidas)	64
Pioglitazona (tiazolidinedionas)	58
Determir (INSB)	42
Glargina (INSB)	42
NPH (INSB)	29

- **Paciente con HbA<sub>1c</sub>: 8 %, FG: 70 ml/min, IMC: 38 kg/m<sup>2</sup>, edad: 60 años. En doble terapia sin otras patologías (salvo obesidad grado 2 [IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>]) ni intolerancias.** En este caso, el algoritmo recomienda asociar a metformina los fármacos que inducen pérdida de peso (péptido similar al glucagón tipo 1 [GLP-1] o cotransportador de sodio-glucosa 2).

Fármaco 1	Fármaco 2	Total
Metformina	Liraglutida (GLP-1)	204
Metformina	Exenatida (GLP-1)	203
Metformina	Exenatida LAR (GLP-1)	202
Metformina	Lixisenatida (GLP-1)	201
Metformina	Dapagliflozina (SGLT2)	181

GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa 2.

Si además marcamos que predomina la hiperglucemia basal, el algoritmo nos recomendará en primer lugar los GLP-1 con más acción basal como la liraglutida y la exenatida LAR; sin embargo, si marcamos que predomina la hiperglucemia posprandial, nos recomendará en primer lugar los GLP-1 con más acción posprandial, como la lixisenatida o la exenatida.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Diabetes Care 2012;35:1364-79.
2. RedGDPS. Algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. 2014. Disponible en: URL: [http://www.redgdps.org/gestor/upload/file/Algoritmo\\_redGDPS\\_marzo2014.pdf](http://www.redgdps.org/gestor/upload/file/Algoritmo_redGDPS_marzo2014.pdf).
3. Documento de consenso. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes

- tipo 2. Av Diabetol 2010;26:331-8; Endocrinol Nutr 2011. doi: 10.1016/j.endonu.2010.07.005; Semergen 2011. doi: 10.1016/j.semerg2010.11.002; Clin Invest Arterioscl 2011. doi: 10.1016/j.arteri.2011.01.007; Rev Clin Esp 2011. doi: 10.1016/j.rce.2010.11.006.
4. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement—executive summary. Endocr Pract 2013;19:536-57.

# Hipoglucemia grave en paciente con comorbilidad

Manuel Antonio Ruiz Quintero

Centro de Salud de Agost, Alicante. Miembro de la redGDPS

## CASO CLÍNICO

Nos trae la familia informe de alta (abril de 2014) de nuestro hospital de referencia, en el que consta que se activó un código ictus mediante llamada al 112 en la madrugada del día previo por haber encontrado inconsciente a nuestra paciente. A la paciente, a su llegada al hospital, se le detectó una glucemia de 38 mg/dl y, tras valoración hospitalaria, sale con diagnóstico de hipoglucemia grave resuelta y pasa al cuidado de su médico de familia.

Se trata de una paciente de 77 años edad. De los datos de su historia recopilamos la siguiente información: presentó glucemia basal alterada en 1992; diabetes mellitus tipo 2 (DM2) conocida desde abril de 1994 (20 años de evolución); hipertensión conocida desde el año 2003; en tratamiento con estatinas por prevención secundaria por cardiopatía isquémica con bloqueo de rama izquierda; hipertrofia ventricular izquierda ligera desde el año 2002; disfunción diastólica ventricular izquierda; insuficiencia mitral y tricuspídea ligeras; presentó en el año 2014 arritmia cardíaca por fibrilación auricular, por lo que recibe tratamiento con anticoagulantes orales (acecumarol).

Muestra estudio retinográfico normal, índice de tobillo/brazo de 1,12 (izquierdo) y 1,09 (derecho). Neuropathy Disability Score

< 6 y sensibilidad con monofilamento normal. Ha superado una neoplasia de mama (1984) y, actualmente, está libre de enfermedad.

Historial farmacológico de su DM2: tras un período con tratamiento dietético desde el diagnóstico hasta diciembre de 1997, con buen control metabólico, se inició tratamiento con glipizida en dosis de 5 mg/día, manteniéndose hasta enero de 2001; debido a un predominio de glucemias posprandiales elevadas, se pasó a la repaglinida (0,5 mg/8 h), escalando dosis progresivamente según valores de glucemias posprandiales, hasta 2 mg/8 h (abril de 2001). En mayo de 2001 se constató en la historia su primera hipoglucemia. A la paciente se le dio instrucciones de bajada de dosis, pero la paciente suspendió el tratamiento *motu proprio* por miedo. En septiembre de 2001, tras un control de seguimiento con hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) del 7,5 %, se reintrodujo la repaglinida en dosis bajas (0,5/8 h). En el año 2003 se aumentó la dosis a 1 mg/8 h con buena tolerancia y buen control de la HbA<sub>1c</sub> durante todo ese período. En febrero de 2003, por repunte de la HbA<sub>1c</sub> (7,8 %), se introdujo tratamiento combinado con metformina (850 mg/2 h) y se mantuvo hasta julio de 2013. Fue necesario retirar la metformina y empezar con insulina por clínica de intolerancia (diarrea crónica) en el contexto de un cuadro de diverticulosis de colón y episodios de diverticulitis (tabla 1).

Tabla 1. Datos clínicos evolutivos

Fecha	HbA <sub>1c</sub> (%)	cLDL (mg/dl)	Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Hemoglobina plasmática (g/dl)	Creatinina/microalbuminuria (mg/g)
08/01/2010	6,4	78	72	12	4,6
19/07/2010	6,4	63		11,2	
20/01/2011	6,1	65	59,1	11,9	3,3
29/07/2011	5,9	67	61,1	10,8	1
23/01/2012	6,4	70	60,4	10,3	1
24/09/2012	7,4	98	61,7	10,8	No calculable
14/12/2012	7,5	95	–	12,2	–
17/07/2013	7,8	73	50,3	11,7	No calculable
05/02/2014	7,7	45	60,8	11,3	–
27/03/2014	8,2	41	36,3	11,7	6,6

cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada.

Su tratamiento en el momento del ingreso era insulina glargina (0-0-20 UI) subcutánea; repaglinida (1 mg/8 h); telmisartán (40 mg/día); bisoprolol (2,5 mg/12 h), acecumarol según pauta de Hematología; furosemida (40 mg/día) y atorvastatina (10 mg/día).

## INTRODUCCIÓN

En el paciente diabético es recomendable el buen control glucémico desde el diagnóstico de la enfermedad, a fin de evitar tanto la aparición de patología microvascular como macrovascular, como demostraron estudios clásicos.

Disponemos de múltiples terapias que pueden ayudarnos a conseguir este objetivo; sin embargo, las hipoglucemias se han identificado como la barrera principal para un control diabetológico óptimo.

La intensificación de las terapias puede asociarse con un aumento en la aparición de hipoglucemias de repetición leves, moderadas y graves, con la morbilidad neurológica, cardiovascular y el riesgo de accidentes que estas comportan.

En la práctica habitual existe un infradiagnóstico y un infraregistro de los episodios de hipoglucemia. En los ensayos clínicos se describe una prevalencia de hipoglucemias en torno al 30 % de los pacientes con DM2<sup>1</sup>. No obstante, en la práctica clínica suele describirse en no más de un 10 % de pacientes.

La detección y el conocimiento de la hipoglucemia puede ayudar a los pacientes a promover cambios para evitar hipoglucemias y aprender a corregirlas.

Con la evolución de la diabetes mellitus (DM) a lo largo de los años, los pacientes con DM2 (en especial los tratados con insulina y secretagogos) adquieren un perfil de comportamiento frente a las hipoglucemias similar al de los diabéticos tipo 1, experimentando un cambio en los síntomas de alarma ante las hipoglucemias, con una reducción en la intensidad de estos. El aumento de las hipoglucemias inadvertidas se asocia con seis veces mayor frecuencia de hipoglucemias graves<sup>2</sup>.

La identificación de individuos con hipoglucemias inadvertidas es importante en tanto que permite modificar diarias glucémicas y ajustar la terapia para minimizar el riesgo de hipoglucemias.

Médicos y pacientes expresan su temor a la hipoglucemia, y esta es la principal barrera para conseguir los objetivos de control glucémico de la DM<sup>1</sup>.

Para evitar la hipoglucemia, algunos pacientes mantienen de forma intencionada una situación de hiperglucemia, y el miedo a la hipoglucemia se extiende a cuidadores y familiares<sup>2</sup>. La hipoglucemia se asocia a una satisfacción significativamente menor con el tratamiento.

## DEFINICIÓN E IMPORTANCIA CLÍNICA

Clásicamente, se considera que la confirmación de hipoglucemia viene dada por la tríada de Allen Whipple<sup>3</sup>: valores bajos de glucosa en plasma que producen síntomas neuroglucopénicos o neurogénicos/vegetativos que se alivian al incrementar la concentración plasmática de glucosa.

En sentido estricto, estaríamos hablando de cifras de glucemia por debajo de 50 mg/dl ( $\leq 2,5$  mmol/l) en no diabéticos, aunque se sabe que ante valores inferiores a 68-70 mg/dl ya se empiezan a activar los mecanismos neurovegetativos<sup>4</sup>.

En diabéticos, de acuerdo con un planteamiento práctico, se ha modificado el punto de corte, y se ha establecido como cifra diagnóstica 70 mg/dl ( $\leq 3,9$  mmol/l), que permite un tiempo de reacción para su corrección<sup>5</sup>.

La respuesta orgánica a la hipoglucemia está sujeta a variabilidad interpersonal e intrapersonal, pero pacientes no evolucionados presentan una reacción gradual y lógica dependiendo del nivel de glucemia en sangre; así, en un punto cercano a 70 mg/dl se produce la supresión endógena de insulina (esto, por tanto, no afecta a la insulina exógena si el paciente está en tratamiento insulínico). Posteriormente, con la progresión del descenso glucémico se produce la respuesta hormonal con secreción de glucagón, somatotropina (hormona del crecimiento), neurotransmisores adrenérgicos y colinérgicos responsables de los síntomas. Así, el temblor, las palpitaciones o la ansiedad son síntomas adrenérgicos; en cambio, la sudoración, la sensación de hambre o las parestesias son colinérgicos.

Si la bajada sigue progresando (en torno a los 45 mg/dl) aparecen los síntomas neuroglucopénicos: cefalea, confusión, somnolencia, incoordinación, dificultad de expresión y alteración del comportamiento y hasta de la conciencia.

Si bien todo esto es importante, mucho más importante es la pérdida de orden en esta cascada, como puede ocurrir en la DM2 de larga evolución, en la que no son infrecuentes las hipoglucemias inadvertidas que pueden comenzar con síntomas neuroglucopénicos sin los síntomas previos; asimismo, la presencia de hipoglucemias de repetición e inadvertidas (muchas de ellas nocturnas y durante el sueño) se asocian a la posibilidad de hipoglucemia grave<sup>6</sup>.

## CLASIFICACIÓN CLÍNICA

En 2013 el grupo de trabajo de la American Diabetes Association y la Endocrine Society recomendaron la siguiente clasificación de la hipoglucemia en la DM<sup>7</sup>:

### Hipoglucemia grave

Es un evento que requiere ayuda de otra persona para administrar activamente los hidratos de carbono o el glucagón, o para tomar otras medidas correctivas. Puede que no se disponga de concentraciones plasmáticas de glucosa durante el evento, pero la recuperación neurológica tras el regreso de la glucosa plasmática a la normalidad se considera prueba suficiente de que el evento lo indujo una baja concentración de glucosa en plasma.

### Documentación de hipoglucemia sintomática

Es un evento durante el cual los síntomas típicos de la hipoglucemia se acompañan de una concentración de glucosa plasmática medida  $\leq 70$  mg/dl ( $\leq 3,9$  mmol/l).

### Hipoglucemia asintomática

Es un evento que no va acompañado de síntomas típicos de hipoglucemia, pero evidencia una concentración de glucosa en plasma medida  $\leq 70$  mg/dl ( $\leq 3,9$  mmol/l).

### Hipoglucemia sintomática probable

Es un evento durante el cual los síntomas típicos de la hipoglucemia no se acompañan de una determinación de glucosa en plasma, pero que fue presumiblemente causada por una concentración de glucosa en plasma  $\leq 70$  mg/dl ( $\leq 3,9$  mmol/l).

### Pseudohipoglucemia

Es un evento durante el cual la persona diabética informa de alguno de los síntomas típicos de la hipoglucemia con una concentración de glucosa plasmática medida  $> 70$  mg/dl ( $> 3,9$  mmol/l), pero se acerca a ese nivel.

## ANTIDIABÉTICOS ORALES E HIPOGLUCEMIA

Dos trabajos son clínicamente importantes a la hora de decidir sobre el manejo de los antidiabéticos orales dependiendo de las situaciones basales de cada paciente: por un

lado, saber el efecto esperado en cuanto a riesgo y posibilidad de producción de hipoglucemias, que se puede ver en Phung et al.<sup>8</sup> (figura 1)<sup>8,9</sup>; por otro lado, la decisión individualizada de qué tratamiento es el más oportuno, o menos inoportuno, depende de las comorbilidades asociadas (una clara relación nos la manifiestan Tschöpe et al.<sup>10</sup> en la tabla 2).

## RESOLUCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Nuestra paciente presentaba múltiples condicionantes que justifican lo ocurrido: la edad avanzada, que acorta los dinteles entre la aparición de hipoglucemia y los síntomas neuroglucopénicos; la presencia de fármacos que pueden agravar la hipoglucemia, en nuestro caso la posible interacción de las sulfonilureas con acecumarol o bisoprolol, y la presencia de insuficiencia renal de reciente progresión por estar reducida la eliminación de fármacos secretagogos y porque comporta una reducción de los requerimientos de insulina.

Se retira la repaglinida y se introduce un iDPP4 en monoterapia.

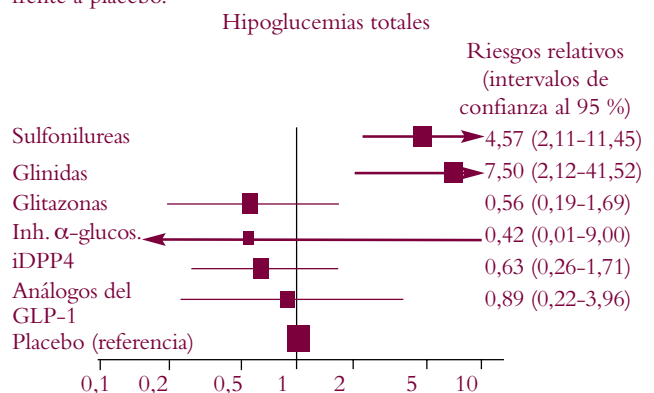
Se mantiene igual el resto de la medicación y se indica una reafirmación de la educación diabetológica, así como seguimiento y ajuste de insulina según perfiles. Se plantea un objetivo de HbA<sub>1c</sub> del 7,5 %.

## PUNTOS CLAVE

- La hipoglucemia es uno de los principales factores limitantes del tratamiento farmacológico de la DM2.

**Figura 1.** Metaanálisis del riesgo de hipoglucemia de los antidiabéticos orales añadidos a metformina. 27 ensayos clínicos ( $n = 11,198$ )

Resultados del metaanálisis mixto de comparaciones; diferencias frente a placebo.



Inh.  $\alpha$ -glucos.: inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; GLP-1: péptido similar al glucagón 1. Phung et al.<sup>8</sup>.

Reproducido con permiso del autor<sup>9</sup>.

**Tabla 2.** Elección de antidiabéticos tomando como base las comorbilidades asociadas a la diabetes<sup>9</sup>

Comorbilidad	Metformina	aGLP1	iDPP4	Insulina	Acarbosa	Glitazonas	SU	Glinidas
Obesidad (IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> )	A	A	A	C	A	C	C	C
Albuminuria (> 20 mg/g)	C	C	C	C	C	C	C	C
Insuficiencia renal (FG < 60 ml/min)	F	D1	D1	A	D1	A	D1	A
Retinopatía	C	C	C	C	C	C	C	C
Enfermedad cardiovascular	B2	B3	B3	B2	A	B3	C	C
ACV	B4	B3	B3	B2	A	B3	C3	C
Insuficiencia cardíaca (FE < 50 %; Escala de la NYHA ≥ II)	B5	E6	B3	B3	D2	A	F	C
Insuficiencia hepática	B7	E8	C	C	C	C	F	F
Hipoglucemia grave	A	B3	B3	C	A	A	C	C
Hospitalización	C9	C	C	A	C	C	C9	C
Edad > 65 años	A	B3	B3	B2	C	C	C	C

A: muy recomendado; B: recomendado; C: neutral; D: neutral menos; E: contraindicado; F: muy contraindicado.

aGLP1: agonista del péptido similar al glucagón 1; ACV: accidente cerebrovascular; FE: fracción de eyección; FG: filtrado glomerular; iDPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; IMC: índice de masa corporal; NYHA: New York Heart Association; SU: sulfonilureas.

1. Contraindicado con FG reducido (ml/min): acarbosa (< 25), iDPP4 (< 50), exenatida (< 30), liraglutida (< 60), SU (< 30). 2. Solo en los que no tienen hipoglucemias. 3. No hay suficiente consenso. 4. Metformina contraindicada las dos semanas siguientes al ACV. 5. Metformina indicada en la insuficiencia cardíaca clase I-II de la escala de la NYHA. 6. Metformina contraindicada en la insuficiencia cardíaca clase III-IV de la escala de la NYHA. 7. Metformina indicada en la hepatopatía sin insuficiencia hepática. 8. Metformina contraindicada en la insuficiencia hepática. 9. La metformina y las SU deben suspenderse en períodos de ayuno o con uso de contrastes radiológicos.

- La frecuencia de hipoglucemias es mayor y menos reconocible por el paciente cuanto más larga es la evolución de la DM2 y en los pacientes de edad avanzada o con complicaciones (neuropatía, nefropatía, etc.) de la DM2.
- Afecta a la calidad de vida de los pacientes y también a su supervivencia, ya que se ha relacionado la presencia de hipoglucemias graves con un incremento de la morbimortalidad cardiovascular.
- La sospecha y detección activa de hipoglucemias de repetición, en especial las asintomáticas, evitaría la presencia de hipoglucemias graves y recuperaría los síntomas defensivos.
- Los costes materiales, de calidad de vida y psíquicos del paciente son altos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cryer PE. Hypoglycemia in diabetes: pathophysiology, prevalence, and prevention. 2.<sup>a</sup> ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2012.
2. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007;50:1140.
3. Whipple AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir* 1938;3:237.
4. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008;57:3169.
5. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:709-28.
6. Chico A, Vidal-Ríos P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognised hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care* 2003;26:1153-7.
7. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1845-59.
8. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303:1410-8.
9. Mata Cases M. Antidiabéticos orales e hipoglucemias. Artículo de revisión. *Diabetes Práctica* 2011;2(3):111-21. Disponible en: URL: [http://www.diabetespractica.com/pdf/num5/1\\_antidiabeticos.pdf](http://www.diabetespractica.com/pdf/num5/1_antidiabeticos.pdf).
10. Tschöpe D, Hanefeld M, Meier JJ, Gitt AK, Halle M, Bramlage P, et al. The role of co-morbidity in the selection of antidiabetic pharmacotherapy in type-2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 2013;12:62.



# Diabetes mellitus y accidente vascular cerebral

Gabriel Coll de Tuero

CAP Anglès. Girona

Francisco tiene 67 años. Desde hace unos 10 años presenta cifras elevadas de hipertensión y criterios de diabetes mellitus (DM) desde hace cuatro años. Además, tiene dislipemia. La prescripción farmacológica, aparte de las modificaciones del estilo de vida, es: 20 mg de lisinopril por la mañana y por la noche, indapamida retard por la mañana, 1700 mg al día de metformina en dos tomas, 20 mg de simvastatina por la noche y 100 mg de ácido acetilsalicílico (AAS) por la noche. La adherencia al tratamiento no es buena, según refiere el paciente al aplicar el test de Haynes. Consulta por un episodio de pérdida de visión bilateral que se recupera espontáneamente después de 5 minutos. No refiere ningún otro síntoma, como disartria, disfagia, vértigo, parestias o parestesias. Ha sucedido esta mañana, hace unas 4 horas.

En la exploración física, incluyendo una exhaustiva evaluación neurológica, solo destaca la presencia de un soplo carotídeo izquierdo.

Los síntomas que refiere el paciente son compatibles con un accidente isquémico transitorio (AIT). En los últimos años se ha modificado la definición de este cuadro. Clásicamente, el criterio diagnóstico operativo mayor era una duración inferior a 24 horas. Sin embargo, atendiendo a que una proporción importante de pacientes que cumplen este criterio presentan alguna lesión cuando se practica una exploración por neuroimagen, la definición actual exige, además de una duración inferior a 24 horas, la ausencia de lesión en la tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM) cerebral<sup>1</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LOS ACCIDENTES VASCULARES CEREBRALES EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Los pacientes con DM tipo 2 (DM2) tienen entre dos y cuatro veces más riesgo de presentar un accidente vascular cerebral (AVC) que la población sin DM. Los subtipos de AVC son distintos de la población general: en los pacientes

con DM2 predominan especialmente los AVC tipo lacunar, en primer lugar, seguidos de los aterotrombóticos, mientras que los cardioembólicos o indeterminados tienen un porcentaje muy inferior<sup>2</sup>. Se ha descrito que la alteración metabólica constituye un factor de riesgo claro para la incidencia de AVC junto con el resto de factores de riesgo<sup>3</sup>.

Los pacientes con DM2 y AVC tienen un promedio de más días de hospitalización tras ictus, una recuperación más lenta y una mayor mortalidad en los primeros tres meses<sup>4</sup>.

## ESTUDIO INICIAL DE UN PACIENTE CON ACCIDENTE ISQUÉMICO TRANSITORIO Y TOMA DE DECISIONES

Ante la sospecha de un AVC en general y de un AIT en particular, se debe valorar si procede el ingreso en un centro o si se puede efectuar el estudio de forma ambulatoria. Los criterios ABCD pueden resultar de ayuda para esta decisión (tablas 1 y 2). En todo caso, todos los pacientes en esta situación deben tener realizadas las siguientes exploraciones en un plazo máximo de 48 horas: exploración de los troncos supraórticos mediante ultrasonido (eco-Doppler), técnica de neuroimagen (RM o TAC), electrocardiograma y análisis<sup>5</sup>.

Se solicitan las siguientes exploraciones en menos de 48 horas: analítica que incluya tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial (TTP) y prueba de reagina plasmática rápida (RPR), eco-Doppler de carótida con medición del grosor de la íntima-media (GIM) y RM cerebral sin contraste. El paciente tiene una puntuación en la escala ABCD de 1.

## SÍNDROME LACUNAR

La etiología principal es por oclusión de las arterias perforantes terminales secundaria a lipohialinosis, aunque se han descrito otras etiologías, como la infrecuente cardioembólica o por vasculitis sistémica<sup>6</sup>. El síndrome lacunar que

**Tabla 1.** Escala ABCD

A (edad)	≥ 60 años	1 punto
B (presión arterial)	> 140 mmHg o ≥ 90 mmHg	1 punto
C (cuadro clínico)	Paresia unilateral	2 puntos
	Trastorno del habla	1 punto
	Otros	0 puntos
D (duración)	≥ 60 minutos	2 puntos
	10 a 59 minutos	1 punto
	< 10 minutos	0 puntos

**Tabla 2.** ¿Cómo valorar la escala ABCD?

- Si la puntuación ABCD es ≥ 3, se debe ingresar al paciente
- Si la puntuación ABCD es de 0 a 2, se debe garantizar la realización de las exploraciones complementarias de forma ambulatoria antes de 48 horas. Si no se pueden garantizar en este plazo de tiempo, se recomienda ingresar al paciente
- Si la puntuación ABCD es de 0 a 2 y existen otras evidencias que indiquen que los síntomas son causados por isquemia focal, también debe considerarse el ingreso

Easton, et al.<sup>1</sup>.

curso con paresia y parestesia/hipoestesia simultáneas es el que tiene mayor probabilidad de asociarse a una etiología distinta del infarto lacunar. Los factores de riesgo asociados al infarto lacunar son la edad, la hipertensión arterial y la DM<sup>7</sup>. El infarto lacunar se define como una lesión isquémica profunda de tamaño habitualmente inferior a 1 cm de diámetro, aunque se acepta un tamaño de hasta 1,5 cm.

Los resultados de la analítica son: glucemia, 87 mg/dl; colesterol total, 207 mg/dl; triglicéridos, 117 mg/dl; colesterol ligado a proteínas de alta densidad, 48 mg/dl; colesterol ligado a proteínas de baja densidad, 136 mg/dl; creatinina, 1 mg/dl; sodio, 139 meq/L; potasio, 3,5 meq/L; RPR: negativa; índice de Quick, 95 %; TTP activada, normal.

El eco-Doppler de carótida (figura 1) muestra un pico de velocidad sistólica de 350 cm/s, que corresponde a una estenosis muy grave, superior al 90 %. El GIM es de 1,2 mm y 1,1 mm en la carótida primitiva derecha e izquierda, respectivamente. La RM (figura 2) muestra varias lesiones de sustancia blanca de tamaño inferior a 1,5 cm compatibles con lesiones isquémicas lacunares.

**Figura 1.** Eco-Doppler carotídeo



**Figura 2.** Resonancia magnética craneal



## CONTROL METABÓLICO

### Glucemia

Se ha señalado anteriormente que la glucemia basal se relaciona claramente con un mayor riesgo de ictus<sup>3</sup>. Por lo tanto, parece lógico insistir en la importancia de un adecuado control metabólico con el objetivo en función de los años de evolución de la DM y la situación clínica del paciente<sup>8</sup>.

Menor evidencia existe respecto al control de la glucemia en la fase aguda del ictus. Las principales guías (European Stroke Organization<sup>9</sup>, American Heart Association y American Stroke Society<sup>10</sup>) coinciden en sus recomendaciones de administrar insulina endovenosa si la glucemia supera los 180 mg/dl y mantenerla entre 140 y 180 mg/dl. Un control glucémico más allá de lo indicado anteriormente en la fase aguda no ha evidenciado ningún beneficio adicional.

### Dislipemia

Probablemente el argumento fundamental para tratar la dislipemia se encuentra en la asociación del ictus con la cardiopatía isquémica. Por lo tanto, en los pacientes que hayan padecido un ictus, se deben recomendar estatinas en dosis suficientes para reducir el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad por debajo de 100 mg/dl<sup>10</sup>, tanto si presentan DM2 como si no (puede ser beneficioso intentar reducciones por debajo de 70 mg/dl en pacientes de riesgo muy alto). En prevención primaria se deberían seguir las recomendaciones del documento de consenso de la redGDPS<sup>11</sup> que ayuda a estratificar el riesgo en los pacientes con DM2 teniendo en cuenta la afectación vascular subclínica en estos pacientes y a situar el objetivo de reducción del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (o del colesterol no ligado a lipoproteínas de alta densidad) en función de lo anterior.

## TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE

### Resistencia al ácido acetilsalicílico o, mejor dicho, fallo en el tratamiento con ácido acetilsalicílico<sup>12</sup>

El fallo en el tratamiento con AAS se refiere a la aparición de un episodio cardiovascular o cerebrovascular a pesar del tratamiento, aunque la definición no es suficientemente clara. En el caso que se discute la falta de adherencia probablemente ha sido la causa. El propio paciente reconoce que no toma AAS de forma regular. Una vez descartada la falta de adherencia al tratamiento, el clínico puede adoptar una de las siguientes opciones:

- Incrementar la dosis de AAS sin sobrepasar los 325 mg/día, a partir de la cual aumenta el riesgo gastrointestinal sin obtener mayor beneficio antiagregante. Los pacientes con DM u obesidad, las mujeres y los fumadores son los que pueden presentar con mayor probabilidad un fallo en el tratamiento con AAS. En estos casos el incremento de dosis debe establecerse según el criterio del clínico responsable.
- Sustituir el AAS por otro antiagregante con otro mecanismo de acción como clopidogrel o ticagrelor. También se han descrito fallos en el tratamiento con estos fármacos y los resultados no son superiores a los obtenidos con el AAS solo<sup>1</sup>.
- Efectuar doble agregación con AAS + clopidogrel. Esta estrategia solo debe recomendarse durante un mes en aquellos pacientes con angioplastia reciente<sup>1</sup>. También se puede recomendar en los tres meses posteriores a un AVC aterotrombótico, aunque con un nivel de evidencia muy inferior<sup>9</sup>.
- Administrar la combinación de AAS con dipiridamol de liberación lenta. Esta asociación es discretamente superior a la administración de AAS solo, y la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) la recomienda como primera opción<sup>13</sup>.
- Anticoagulación. Esta opción debe reservarse para aquellos pacientes con los criterios establecidos por la American Heart Association<sup>14</sup>. Especialmente se debe tener en cuenta la puntuación del CHADS<sub>2</sub>Vasc<sub>2</sub> en los pacientes con fibrilación auricular.

### INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN SUMINISTRADA POR LA EXPLORACIÓN DE LA CARÓTIDA MEDIANTE ULTRASONIDOS

La exploración de la carótida mediante eco-Doppler nos facilita información acerca de tres aspectos de gran interés. Primero, aporta el GIM, que ha mostrado una asociación con la incidencia de enfermedad cardiovascular; segundo, muestra la presencia de placas de ateroma en la carótida primitiva, bifurcación o carótida interna e informa de las características de estas

placas (calcificadas, ulceradas, homogéneas, heterogéneas, etc.); y, tercero, permite conocer si la presencia de placas de ateroma tiene repercusión hemodinámica por estenosis de la luz arterial.

Se cree que la interpretación fisiopatológica de ambos tipos de lesión es distinto. El GIM aumentado se debe a un proceso de arteriosclerosis y se relaciona con la hipertrofia del ventrículo izquierdo y con el riesgo de ictus, mientras que las placas denotan aterosclerosis y se asocian a un mayor riesgo coronario<sup>15</sup>. Este hecho podría explicar por qué los pacientes con DM2 muestran un riesgo incrementado de ictus, especialmente los que se producen en los vasos pequeños (infartos lacunares), teniendo en cuenta que estos pacientes presentan mayor incidencia de hipertrofia ventricular izquierda y mayor GIM.

### ESTENOSIS DE CARÓTIDA. ENDARTERECTOMÍA O ANGIOPLASTIA CON STENT

La endarterectomía carotídea es la intervención que constituye el patrón del tratamiento de la estenosis de carótida.

La reciente guía de la American Heart Association<sup>9</sup> plantea varios cambios respecto a los criterios tradicionales que se pueden resumir de forma breve como sigue:

- En pacientes sintomáticos, la estenosis debe ser superior al 70 % por eco-Doppler, pero se debe confirmar mediante angio-TAC o angio-RM. Es suficiente, en este caso, una estenosis superior al 50 %.
- La tasa de complicaciones perioperatorias no debe ser superior al 6 %.
- En pacientes asintomáticos se debe efectuar una cuidadosa evaluación previa que tenga en cuenta la supervivencia prevista superior a los cinco años, el riesgo quirúrgico, la tasa de complicaciones perioperatorias, que debe ser baja (probablemente inferior al 3 %), y una estenosis de carótida superior al 70 % según el eco-Doppler y al 60 % por angio-TAC o angio-RM.

En el momento de elegir entre endarterectomía o angioplastia de carótida, se deben tener en cuenta varios factores:

- De forma general, los pacientes sometidos a angioplastia tienen mayor incidencia de ictus como complicación periprocedimental, mientras que los pacientes a los que se les ha practicado una endarterectomía experimentan un mayor número de episodios coronarios agudos<sup>16</sup>.
- La endarterectomía ofrece mejores resultados en los pacientes mayores de 70 años, por este motivo la angioplastia debe reservarse para los pacientes más jóvenes que, a criterio del neurocirujano, tengan un árbol vascular propicio para esta técnica<sup>10</sup>.
- En los pacientes con DM2 ambas técnicas tienen unos resultados similares. No existen criterios dife-

renciados en estos pacientes para aconsejar una u otra técnica. La información disponible es contradictoria. Por una parte, los vasos de los pacientes con DM2 son más frágiles para la práctica de angioplastia y en teoría esto podría asociarse a mayor incidencia de complicaciones de la pared como rupturas, diseciones o aneurismas. Por otra parte, también se han mostrado buenos resultados con la angioplastia en los pacientes con DM2<sup>17</sup>.

Francisco ha padecido un AIT y la exploración de neuroimagen muestra la presencia de infartos lacunares. Las recomendaciones efectuadas son las siguientes: cambiar simvastatina por 40 mg de atorvastatina (objetivo LDL < 100 mg/dl), incrementar la dosis de AAS a 300 mg (otras opciones podrían ser asociar AAS con dipiridamol de liberación retardada de forma indefinida o asociar clopidogrel durante tres meses), desarrollar una estrategia para mejorar el cumplimiento y valorar la endarterectomía de carótida (edad > 70 años) previa imagen con angio-RM o angio-TAC.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke* 2009;40:2276-93.
2. Arboix A, Rivas A, García-Eroles L, De Marco L, Massons J, Oliveres M. Cerebral infarction in diabetes: clinical pattern, stroke subtypes, and predictors of in-hospital mortality. *BMC Neurology* 2005;5:9. doi:10.1186/1471-2377-5-9.
3. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al.; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council for High Blood Pressure Research, Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:517-84.
4. Andersen KK, Olsen TS. One-month to 10-year survival in the Copenhagen stroke study: interactions between stroke severity and other prognostic indicators. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;20:117-23.
5. Ovbiagele B. Antiplatelet therapy in management of transient ischemic attack: overview and evidence-based rationale. *J Emerg Med* 2008;34:389-96.
6. Martínez Vila E, Murie Fernández M, Pagola I, Irimia P. Enfermedades cerebrovasculares. *Medicine* 2011;10:4871-81.
7. Kurokawa Y, Ishizaki E, Inaba K. Risk factors in patients with occlusive cerebrovascular disease: implications for cerebral embolism treatment. *J Appl Res* 2004;4:508-17.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S14-80.
9. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.
10. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-236.
11. Rodríguez Poncelas A, Alemán Sánchez JJ, Álvarez Cosmea A, Serrano Cumplido A, Torres Baile JL. Documento de consenso de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud) sobre el tratamiento de la dislipidemia en la diabetes tipo 2 en prevención primaria. *Hipertensión* 2013;30:45-53.
12. Shahid F, Chahal CA, Akhtar MJ. Aspirin treatment failure: it is a real phenomenon? A review of the aetiology and how to treat it. *JRSM Short Rep* 2013;4(4):30.
13. NICE clinical guideline. Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA). NICE clinical guideline, 68. London: Royal College of Physicians (UK); 2008. Disponible en: URL: [guidance.nice.org.uk/cg68](http://guidance.nice.org.uk/cg68).
14. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(23):2432-46.
15. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaidis AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. The British Regional Heart Study. *Stroke* 1999;30:841-50.
16. Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363(1):11-23.
17. Touzé E, Trinquart L, Felgueiras R, Rerkasem K, Bonati LH, Meliksetyan G, et al. A clinical rule (sex, contralateral occlusion, age, and restenosis) to select patients for stenting versus carotid endarterectomy systematic review of observational studies with validation in randomized trials. *Stroke* 2013;44:3394-400.

## Algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2. Objetivos

Francisco Javier Sangrós González

Médico de familia. Centro de Salud Torrero La Paz. Zaragoza

### OBJETIVOS: EL PORQUÉ DE LAS CIFRAS

El nuevo algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de la redGDPS (tabla 1) propone unas cifras objetivo de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) que varían según la edad de los pacientes diabéticos, la duración de la DM2 y las complicaciones y comorbilidades que les afectan<sup>1</sup>.

El anterior algoritmo de la redGDPS del año 2008 sugería una cifra similar para todos los pacientes con DM2: 7 %.

El documento de consenso de la Sociedad Española de Diabetes (SED) del año 2010 se inclinaba por una cifra de HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 % para los pacientes de reciente diagnóstico, siempre y cuando no sobrepasaran los 70 años, y un objetivo general del 7 %. Los pacientes mayores podían llegar al 7,5 %<sup>2</sup>.

**Tabla 1.** Objetivos individualizados según edad, duración de la diabetes y presencia de complicaciones o comorbilidades

Edad	Duración de la diabetes mellitus, presencia de complicaciones o comorbilidades	HbA <sub>1c</sub> objetivo
≤ 65 años	Sin complicaciones o comorbilidades graves	< 7,0 %*
	> 15 años de evolución o con complicaciones o comorbilidades graves	< 8,0 %
66-75 años	≤ 15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	< 7,0 %
	> 15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	7,0-8,0 %
	Con complicaciones o comorbilidades graves	< 8,5 %**
> 75 años		< 8,5 %**

HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada.

Basado en Ismail-Bejji, et al.<sup>17</sup>.

\* Puede plantearse un objetivo de HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 % en los pacientes más jóvenes y de corta evolución de la diabetes en tratamiento no farmacológico o con monoterapia.

\*\* No se debe renunciar al control de los síntomas de hiperglucemia, independientemente del objetivo de HbA<sub>1c</sub>.

La guía de los endocrinólogos estadounidenses del año 2013 nos indicaba un nivel de HbA<sub>1c</sub> de menos del 6,5 % para los pacientes sanos sin enfermedad intercurrente y bajo riesgo de hipoglucemia, y de más del 6,5 % para el resto de los diabéticos<sup>3</sup>.

La guía canadiense del año 2013 establece un objetivo < 7 % para la mayoría de los pacientes y de menos del 8,5 % para los pacientes frágiles con escasa expectativa de vida y con comorbilidad grave. Los pacientes de reciente diagnóstico se podrían beneficiar de un objetivo de menos del 6,5 % si no tienen comorbilidad asociada<sup>4</sup>.

¿Qué ha sucedido en este corto período de tiempo para que se hayan llevado a cabo estos cambios y hayamos realizado un ejercicio de precisión individual con las cifras objetivo de HbA<sub>1c</sub>? ¿Qué nuevas evidencias podemos aportar?

Históricamente los clínicos hemos tratado de «normalizar» las cifras de glucemia y de HbA<sub>1c</sub> en los diabéticos, las cifras tensionales en los hipertensos y las cifras de colesterol o triglicéridos en los pacientes con dislipemia. Y ha sido así porque pensábamos que normalizando estas cifras conseguíamos los mayores beneficios para nuestros pacientes.

**Los estudios epidemiológicos** asocian los niveles altos de HbA<sub>1c</sub> con un mayor número de complicaciones microvasculares y macrovasculares. Esta asociación también se manifiesta con los años de evolución de la enfermedad: a mayor antigüedad de la enfermedad, mayor prevalencia de complicaciones. Los estudios que asocian complicaciones microvasculares y niveles de HbA<sub>1c</sub> y glucosa en ayunas se conocen desde hace años<sup>5,6</sup>.

La HbA<sub>1c</sub> es un predictor significativo de mortalidad por todas las causas, por enfermedad cardiovascular y cáncer, y tiene tendencia a mostrar una curva en J asociada con los tres eventos referidos<sup>7,8</sup>.

Un estudio epidemiológico prospectivo llevado a cabo en el Reino Unido para examinar la relación entre HbA<sub>1c</sub>



y mortalidad cardiovascular y mortalidad total, en el que se estudió a 4662 hombres y 5570 mujeres, concluyó que el riesgo para padecer enfermedad cardiovascular y la mortalidad total se asociaban con las concentraciones de HbA<sub>1c</sub> de forma continua<sup>9</sup>.

El metaanálisis de Selvin et al.<sup>10</sup> muestra que los estudios observacionales son compatibles con los ensayos clínicos y sugiere que la hiperglucemia crónica se asocia con un incremento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares en diabéticos.

### ¿QUÉ APORTAN LOS ENSAYOS CLÍNICOS?

Ya hace casi 20 años el estudio de Kumamoto demostró que un control intensivo de la glucemia reducía las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus (DM)<sup>11</sup>.

El estudio UKPDS 33 realizado en pacientes con DM2 de diagnóstico reciente objetivó que una mejoría del 0,9 % de la HbA<sub>1c</sub> en el grupo de tratamiento intensivo se asoció a una disminución del 25 % de las complicaciones microvasculares, sin encontrar mejoría en las complicaciones macrovasculares, alcanzando una HbA<sub>1c</sub> del 7 %. El UKPDS 34, que se llevó a cabo en diabéticos obesos, consiguió mediante el tratamiento con metformina una disminución de la mortalidad general y por enfermedad cardiovascular<sup>12,13</sup>.

El seguimiento de estos pacientes 10 años más dio lugar al UKPDS 80, que introdujo el concepto «efecto legado»: demostró que un buen control en los estadios iniciales se re-

fleja a largo plazo, donde las cifras de HbA<sub>1c</sub> de los grupos de tratamiento intensivo y convencional tienden a solaparse<sup>14</sup>.

No podemos dejar de mencionar el estudio DCCT, realizado en pacientes con DM tipo 1, que demostró que el tratamiento intensivo con insulina (con un descenso de la HbA<sub>1c</sub> del 1,9 %) se asoció a una marcada disminución de las complicaciones microvasculares. El estudio EDIC y el DCCT a los 30 años objetivaron mejoras en la enfermedad cardiovascular<sup>15</sup>.

Así pues, parece que todo nos induce a pensar que el tratamiento intensivo de la DM con el fin de normalizar o llevar a cifras casi normales los niveles de glucemia, y por lo tanto la HbA<sub>1c</sub>, sería la estrategia más adecuada para este tipo de pacientes. De hecho, son varios los algoritmos y guías clínicas que han propuesto niveles de HbA<sub>1c</sub> inferiores al 6,5 % como objetivos de buen control.

Sin embargo, esta estrategia no está avalada por la evidencia científica (tabla 2)<sup>16-18</sup>.

Ismail-Beigi et al.<sup>17</sup> firman la excelente revisión que nos ha ayudado a definir los objetivos de control que aquí presentamos y defendemos. En dicha revisión, se considera que para establecer los objetivos de control glucémico se deben tener en cuenta dos conjuntos de variables: las características clínicas de un lado y las psico-socioeconómicas de otro.

Sabemos desde hace tiempo que las circunstancias personales de los pacientes son importantes para valorar el

**Tabla 2.** Recomendaciones recientes de las asociaciones científicas para los objetivos metabólicos en pacientes con diabetes

	HbA <sub>1c</sub> (%)	LDL-colesterol (mg/dl)	Presión arterial (mmHg)
ADA, 2014	< 7 %, para muchos pacientes	< 100 sin CVD, < 70 con CVD	< 140/90
(nivel de evidencia)	B	B	B
AACE/ACE, 2013	< 6,5 %, para pacientes sanos	< 100 riesgo moderado, < 70 alto riesgo	~ 130/80
(nivel de evidencia)	Opinión de expertos	Opinión de expertos	Opinión de expertos
JNC8, 2014	–	–	< 140/90
(nivel de evidencia)	–	–	E
ACC/AHA, 2013/2014	–	Si el CVD estimado a los 10 años es mayor del 7,5 %, no hay niveles objetivo: terapia de alta intensidad con estatinas	–
(nivel de evidencia)	–	E	–
ESC/EASD, 2013	< 7 %	< 100 si alto riesgo, < 70 si muy alto riesgo	< 140/85
(nivel de evidencia)	C† prevención de CVD	A	A

ADA: Asociación Americana de Diabetes; AACE: Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos; JNC8: Eight Joint National Committee; ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; ESC: European Association of Cardiology; EASD: European Association for the Study of Diabetes; CVD: riesgo cardiovascular; nivel de evidencia B: basado en estudios casos control y de cohortes bien dirigidos; nivel de evidencia E: insuficiente evidencia o evidencia no clara (opinión de expertos). C† Consenso de opinión de expertos; nivel de evidencia A: datos derivados de múltiples ensayos clínicos randomizados o meta-análisis.

Tomado de Esposito et al.<sup>18</sup>.

beneficio que se puede obtener del tratamiento y control glucémico:

- Situaciones que disminuyen el beneficio del tratamiento: pacientes mayores (más de 70 años), complicaciones avanzadas de la DM, hipoglucemias inadvertidas, enfermedad coronaria avanzada y demencia.
- Situaciones que incrementan el beneficio del tratamiento del diabético: ser joven (menor de 60 años), historia familiar de nefropatía, retinopatía precoz y microalbuminuria.

Probablemente Gaster y Hirsch<sup>19</sup> en este trabajo ya nos estaban señalando el camino de la individualización en los objetivos.

## ¿EL CONTROL INTENSIVO DE LA GLUCEMIA TIENE BENEFICIOS SOBRE LA MORTALIDAD GENERAL Y CARDIOVASCULAR?

En el año 2009 aparecieron tres estudios clave: VADT, ACCORD y ADVANCE, que se diseñaron para demostrar que el control metabólico estricto en pacientes con DM2 de varios años de evolución y con comorbilidad importante tenía como resultado una mejora evidente en los resultados finales de los estudios. Sin embargo, no se obtuvieron los resultados deseados<sup>20-22</sup>.

En el metaanálisis de Ray et al.<sup>23</sup> se estudiaron cinco ensayos clínicos prospectivos aleatorizados (ADVANCE, VADT, ACCORD, PROactive y UKPDS) con 33 040 pacientes para valorar el control intensivo de la glucemia. Los pacientes de los grupos de terapia intensiva, que alcanzaron una media de HbA<sub>1c</sub> un 0,9 % menor que la de los grupos convencionales, tuvieron una reducción del 17 % en infartos agudos de miocardio no fatales (*odds ratio* [OR]: 0,83 [0,75-0,93]) y un 15 % de reducción en enfermedad coronaria (OR: 0,85 [0,77-0,93]). El control glucémico intensivo no tuvo un efecto significativo en la enfermedad vascular cere-

bral (OR: 0,93 [0,81-1,06]) ni en todas las causas de mortalidad (OR: 1,02 [0,87-1,19]).

Mannucci et al.<sup>24</sup> encontraron resultados similares a los obtenidos por Ray et al.: no existe una reducción significativa estadísticamente de la mortalidad cardiovascular (OR: 0,98 [0,77-1,23]). Un índice de masa corporal alto, la duración de la DM y la incidencia de hipoglucemias graves se asociaron con un mayor riesgo cardiovascular.

Ma et al.<sup>25</sup> estudiaron los beneficios del control glucémico y su relación con los niveles de HbA<sub>1c</sub> conseguidos: no encontraron beneficios para complicaciones micro ni macrovasculares si los objetivos de HbA<sub>1c</sub> eran < 7 %. Si los objetivos estaban entre el 7,0 y el 7,9 % existían beneficios en las complicaciones microvasculares con reducciones estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

**Finalmente, y en relación con el paciente anciano con DM**, cabe indicar que los diferentes consensos y guías clínicas publicadas en los últimos años abogan por establecer unos criterios de control metabólico en función de la expectativa de vida, la capacidad funcional, la edad y la comorbilidad, con especial atención a los problemas cognitivos del anciano<sup>26,27</sup>.

Una HbA<sub>1c</sub> de hasta el 8,5 % podría ser aceptable para pacientes frágiles con escasa expectativa de vida. Un mayor control metabólico sería el objetivo de los que tienen mejor capacidad funcional. En ocasiones el fin del tratamiento será exclusivamente evitar los síntomas debidos a la hiper y hipoglucemia en el caso de los pacientes con gran deterioro funcional o en pacientes terminales<sup>28,29</sup>.

Para finalizar este resumen de los objetivos glucémicos, se han de recordar de nuevo las aportaciones fundamentales de Ismail-Beigi et al.<sup>17</sup> y las excelentes revisiones de Montori y Fernández-Balsells<sup>16</sup> y Esposito et al.<sup>18</sup>, que sintetizan la línea argumental de dicho resumen.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM, Sangrós J; en nombre de la RedGDPS. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. 2014. Disponible en: URL: <http://www.redgdps.org/>.
2. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol* 2010;26: 331-8.
3. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement—executive summary. *Endocr Pract* 2013;19(3):536-57.
4. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S1-212.

5. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:258-68.
6. Cheng J, Gregg E, Geiss L, Imperatore G, Williams D, Zhang X, et al. Association of A1C and fasting plasma glucose levels with diabetic retinopathy. Prevalence in the U.S. population. *Diabetes Care* 2009;32:2027-32.
7. Silbernagel G, Grammer TB, Winkelmann BR, Boehm BO, März M. Glycated hemoglobin predicts all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in people without a history of diabetes undergoing coronary angiography. *Diabetes Care* 2011;34:1355-61.
8. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375:481-19.
9. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004;141(6):413-20.
10. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141(6):421-31.
11. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28(2):103-17.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
14. Holman R, Paul S, Bethel MA, Matthews D, Neil A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
15. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
16. Montori V, Fernández-Balsells M. Glycemic control in type 2 diabetes: time for an evidence-based about-face? *Ann Intern Med* 2009;150:803-8.
17. Ismail-Beigi 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.
18. Esposito K, Maiorino M, Bellastella G, Giugliano D. New guidelines for metabolic targets in diabetes: clinician's opinion does matter. *Endocrine* 2014;46:431-4.
19. Gaster B, Hirsch IB. The effects of improved glycemic control on complications in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 1998;158:134-40.
20. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
21. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
22. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al.; for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
23. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373(9677):1765-72.
24. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(9):604-12.
25. Ma J, Yang W, Fang N, Zhu W, Wei M. The association between intensive glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(9):596-603.
26. Sinclair A, Morley JE, Rodríguez-Mañas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:497-502.
27. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, et al.; en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin (Barc)* 2013;140(3):134.e1-134.e12.
28. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Meneilly GS, Knip A, Tessier D. Diabetes in the elderly. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S184-90.
29. International Diabetes Federation. Global guideline for managing older people with type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2013.

## Tratamiento según el grado de control glucémico

José Juan Alemán Sánchez

Médico de familia. Centro de Salud de Tacoronte, Tenerife. Miembro RedGDPS

Los objetivos fundamentales del tratamiento de la hiperglucemia en el paciente con diabetes mellitus (DM) son:

- Mejorar la calidad de vida y mantener al paciente libre de síntomas (tanto de la enfermedad como de la intervención clínica).
- Prevenir, reducir o retrasar las complicaciones.
- Reducir la mortalidad.

Para el logro de estos objetivos disponemos actualmente de un significativo número de fármacos, lo que nos permite no solo un mejor control de esta, sino también una mejor adecuación a la situación particular de cada paciente. Con todo ello, y en aras de lograr un tratamiento personalizado o «tratamiento de precisión», se hace necesaria una valoración integral del paciente, atendiendo a su situación clínica, familiar y social.

Así pues, el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia representa solo una parte de la adecuada intervención integral a la que el paciente con DM es candidato. Las recomendaciones y los algoritmos de las sociedades científicas desempeñan un papel fundamental para guiar a los clínicos en la toma de decisiones, las cuales, en última instancia, se han de pactar con el paciente.

El nuevo algoritmo de tratamiento del la DM tipo 2 (DM2) de la redGDPS (figura 1) pretende ayudar a los clínicos en esta tarea. Ofrece dos opciones de entrada: según el «grado de control glucémico» y según el «condicionante clínico predominante». En el presente apartado nos centraremos en la primera de ellas, detallada gráficamente en la parte superior del algoritmo. Sin embargo, es importante señalar que estas dos opciones no son excluyentes entre sí; bien al contrario, facilitan al clínico un mayor número de opciones que en muchas ocasiones son complementarias.

Además, las distintas opciones de abordaje, representadas en el escalonamiento del algoritmo, se pueden aplicar tanto en el momento del diagnóstico de la DM (iniciando el escalonamiento) como en el transcurso de la enfermedad

(aplicando los escalones intermedios). Por último, remarcar que las recomendaciones están dirigidas a pacientes adultos con DM2, excluyendo a las embarazadas.

Para el abordaje según el grado de control glucémico se establecen tres niveles de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ )/glucemia media estimada (GME) para distinguir los distintos escenarios clínicos en que se exige una toma de decisiones bien diferenciada:

- $HbA_{1c} < 8\%$  (GME  $< 180$  mg/dl).
- $HbA_{1c}$  entre el 8 y el 10% (GME entre 180 y 240 mg/dl).
- $HbA_{1c} > 10\%$  (GME  $> 240$  mg/dl).

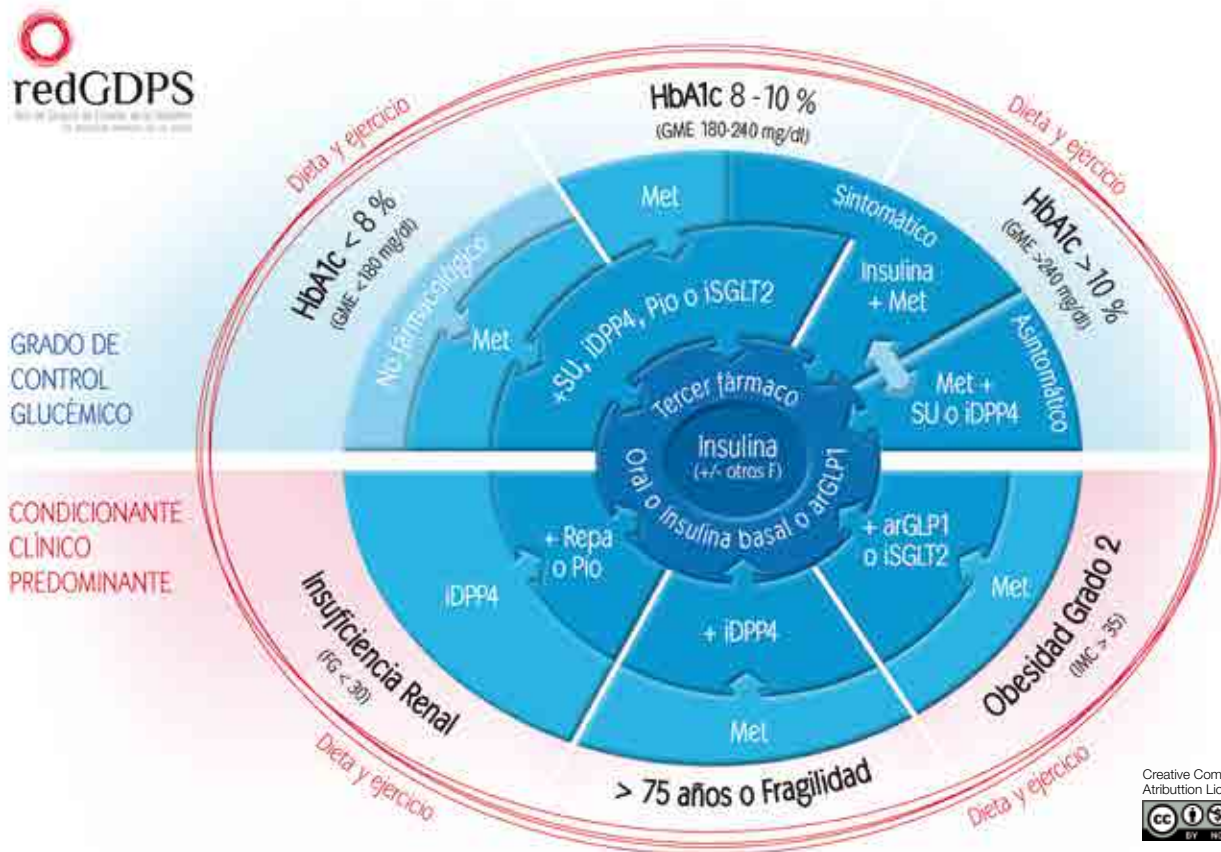
A continuación se describirán sucintamente las distintas opciones de escalonamiento farmacológico para cada una de estas tres situaciones clínicas.

### **$HbA_{1c} < 8\%$ (GLUCEMIA MEDIA ESTIMADA $< 180$ mg/dl)**

Generalmente, esta situación suele corresponder a pacientes con diagnóstico reciente de DM o con un control glucémico subóptimo. En cualquiera de los casos, el pilar terapéutico primordial se basará en las medidas higienico-dietéticas (alimentación y actividad física). En los pacientes de diagnóstico reciente, estas medidas se iniciarán durante un período mínimo de tres meses y máximo de seis, para valorar su efectividad en el logro del objetivo glucémico establecido previa a la intervención con medidas farmacológicas. De no obtener una reducción satisfactoria de la  $HbA_{1c}$  que nos indique la posibilidad de alcanzar el objetivo pactado, se comenzará el tratamiento farmacológico. Se empezará con tratamiento de monoterapia con metformina. El inicio de este tratamiento se realizará con una estrategia de titulación progresiva de dosis que minimice la aparición de efectos adversos gastrointestinales.

En aquellos casos en que se presente intolerancia o contraindicación a la metformina, se optará por una sulfonilurea

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 (redGDPS 2014)



arGLP1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1; F: fármacos; FG: filtrado glomerular; GME: glucemia media estimada; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IMC: índice de masa corporal; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2; Met: metformina; Pio: pioglitazona; Repa: repaglinida; SU: sulfonilureas.

(SU), preferentemente gliclazida o glibeprida, o un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4), sobre todo si hay riesgo elevado de hipoglucemias, edad avanzada o insuficiencia renal.

Si tras el tratamiento en monoterapia con metformina con dosis media-altas (1770-2000 mg/día) no se logra el objetivo glucémico, se añadirá un segundo fármaco oral: una SU (gliclazida o glibeprida), un iDPP4, pioglitazona o un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2). La elección del segundo fármaco dependerá de las preferencias del paciente y del profesional, atendiendo especialmente a la eficacia clínica de los fármacos, al riesgo de hipoglucemias y al peso corporal.

Con la evolución natural de la enfermedad, y con ello el mayor fracaso de la célula β pancreática, es previsible que la biterapia oral fracase. Ante esta situación se podrá optar por la triple terapia oral o por añadir un agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1 (arGLP1), especialmente si el paciente presenta obesidad de grado 2 o superior, o bien

por insulina basal. En el caso de que estas opciones fracasen, se procederá a la insulinización manteniendo la metformina (en algunos casos seleccionados se pueden mantener otros antidiabéticos con reducción de dosis). Una opción plausible a la triple terapia es indicar directamente insulina en combinación con metformina.

### **HbA<sub>1c</sub> ENTRE EL 8 Y EL 10 % (GLUCEMIA MEDIA ESTIMADA ENTRE 180 Y 240 mg/dl)**

En aquellos casos en que se trate del comienzo de la DM, se iniciará la intervención directamente con las medidas farmacológicas, simultáneamente con las medidas no farmacológicas. En estos casos el tratamiento farmacológico lo podemos comenzar con metformina en monoterapia, con la correspondiente titulación de la dosis. No obstante, en algunos casos se podría empezar con una biterapia oral con dosis bajas de metformina combinada con una SU o un iDPP4.



Al igual que en la situación anterior, si tras el tratamiento con metformina en monoterapia, y tras alcanzar dosis medias-altas (1770–2000 mg/día), no se logra el objetivo glucémico, se añadirá un segundo fármaco oral: una SU, un iDPP4, pioglitazona o un iSGLT2. La elección del segundo fármaco dependerá igualmente de las preferencias del paciente y del profesional, atendiendo especialmente a la eficacia clínica de los fármacos seleccionados (potencia hipoglucémica), al riesgo de hipoglucemias y al peso corporal.

En los casos de pacientes sintomáticos (poco frecuentes con este rango de hiperglucemia), especialmente si presentan cetonuria, serán candidatos a recibir tratamiento con insulina y metformina desde el inicio, y se valorará posteriormente suspender la insulinización si se presume que se logrará el control glucémico con la terapia oral.

Si la biterapia oral fracasa, se optará por la triple terapia oral o por añadir a la biterapia oral un arGLP1 (especialmente si el paciente presenta obesidad) o insulina basal. En los casos de pacientes ya insulinizados (generalmente pacientes sintomáticos) en los que se ha mantenido la metformina, se procederá a ir titulando la insulina o aumentando el número de bolos hasta lograr el control glucémico. En casos muy seleccionados se pueden mantener otros antidiabéticos con reducción de dosis.

### **HbA<sub>1c</sub> > 10 % (GLUCEMIA MEDIA ESTIMADA > 240 mg/dl)**

En los pacientes que presenten sintomatología con clínica cardinal de DM (especialmente cetonuria o pérdida de peso), se ha de iniciar el tratamiento farmacológico con in-

sulina y metformina, con la correspondiente titulación progresiva de dosis.

En los pacientes asintomáticos o poco sintomáticos con cetonuria negativa, se podrá optar por iniciar la intervención con biterapia oral: metformina con una SU o con un iDPP4.

En los pacientes ya insulinizados en combinación con metformina (generalmente pacientes sintomáticos), se irá titulando la insulina o aumentando el número de bolos hasta lograr el control glucémico. En casos muy seleccionados se pueden asociar otros antidiabéticos.

En los casos en que se haya optado por la biterapia oral, si esta fracasa, se valorará continuar el tratamiento farmacológico con una triple terapia oral o bien añadir un arGLP1, especialmente si el paciente presenta obesidad, o bien la insulinización (manteniendo la metformina y eventualmente otros fármacos).

### **PUNTOS CLAVE**

- El tratamiento de la hiperglucemia constituye solo una parte del abordaje integral que se ha de ofrecer a los pacientes diabéticos.
- Se ha de evitar que los efectos secundarios de los fármacos limiten la calidad de vida de los pacientes.
- La metformina, salvo contraindicación o intolerancia, continúa siendo la primera opción farmacológica.
- La combinación de metformina con una SU o un iDPP4 constituye uno de los ejes fundamentales en el tratamiento farmacológico.

### **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM, Sangrós JF; en nombre de la RedGDPS. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. *Diabetes Práctica* 2014;5:18–21.
- Menéndez E, Lafita J, Artola S, Millán J, Alonso A, Puig M, et al.; Sociedad Española de Diabetes. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Rev Clin Esp* 2011;211:147–55.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364–79.
- Ismail-Beigi 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(8):554–9.
- Cano Pérez JF, Franch Nadal J, miembros de los grupos de la redGDPS de España. Guía de la diabetes tipo 2. Recomendaciones clínicas con niveles de evidencia. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2011.
- Ezcurra Loyola P, Artola Menéndez S, Díez J, Franch Nadal J, García Soidán J, Mata Cases M, et al. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la redGDPS. Barcelona: redGDPS y Elsevier España, S.L.; 2011.

## Tratamiento de la hiperglucemia según el condicionante clínico predominante

José Luis Torres Baile

Médico de familia. Centro de Salud Rodríguez Paterna. Logroño (La Rioja)

Una de las opciones del algoritmo de la redGDPS es la elección del tratamiento para la hiperglucemia según la condición clínica predominante en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Se optó por tres condicionantes clínicos: la enfermedad renal crónica (ERC) en estadios 4 y 5, ser mayor de 75 años o ser una persona frágil y la obesidad de grado 2. Estos condicionantes se eligieron mediante el consenso del grupo pensando en la relativa complejidad y escasa evidencia existente a la hora de escoger el tratamiento para el control glucémico más beneficioso y con menor riesgo para estos pacientes.

### ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA CON FILTRADO GLOMERULAR INFERIOR A 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Se define la ERC como la presencia durante al menos tres meses de un filtrado glomerular (FG) inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o de lesiones renales estructurales (alteraciones histológicas en la biopsia renal) o funcionales (albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario o en las pruebas de imagen) que puedan provocar potencialmente un descenso del FG<sup>1</sup>.

FG inferiores a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> muestran un riesgo relativo alto o muy alto de muerte por causa cardiovascular, de fracaso renal agudo, de progresión de la enfermedad renal y de precisar tratamiento con diálisis o trasplante renal, independiente de si se asocia o no a un aumento de la excreción urinaria de albúmina<sup>1</sup>.

En nuestro país, la prevalencia de la ERC en pacientes con DM2 es del 27,9 %; de estos, el 1,2 % estaba en estadios 4 y 5<sup>2</sup>. Un FG inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> conlleva una serie de limitaciones a la hora de elegir el tratamiento de inicio y las asociaciones, cuando se requieren, para el tratamiento de la hiperglucemia en la DM2.

Se sabe que un control glucémico adecuado reduce el riesgo y enlentece la progresión de la enfermedad renal. Los

pacientes con DM y ERC tienen un riesgo aumentado de hipoglucemias, y las hipoglucemias graves elevan el riesgo, entre otras cosas, de eventos cardiovasculares, hospitalizaciones y muerte. En consecuencia, a la hora de elegir el tratamiento es prioritario evitar las hipoglucemias utilizando los fármacos y dosis más adecuados.

La metformina es el tratamiento de elección para la DM2 debido a su eficacia, seguridad, bajo riesgo de hipoglucemias y beneficios demostrados a largo plazo, pero está contraindicada si el FG es inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Aunque en su ficha técnica aparece contraindicada si el FG es inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, existe un amplio consenso en emplearla reduciendo la dosis cuando el FG está entre 30 y 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y monitorizando la función renal con más frecuencia. En nuestro caso, al no poder utilizarla debemos escoger entre el resto de los fármacos disponibles.

Como primera opción se recomiendan los inhibidores de la dipeptidil dipeptidasa 4 (iDPP4).

Actúan estimulando la secreción de insulina en respuesta a la ingestión de alimentos, por lo que el riesgo de hipoglucemias es bajo, son bien tolerados y tienen escasas interacciones farmacológicas. Salvo la linagliptina, todos los demás precisan una reducción de la dosis en caso de insuficiencia renal. Cuando el FG es inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la dosis recomendada de sitagliptina es de 25 mg/día, de 50 mg/día la de vildagliptina y de 2,5 mg/día la de saxagliptina.

La repaglinida y la pioglitazona se recomiendan como segunda opción si no se pueden utilizar los iDPP4 o para asociar a estos. La repaglinida es un fármaco secretagogo con una vida media corta (1-2 horas). Se metaboliza por vía hepática y menos del 10 % se elimina por vía renal, de manera que se puede utilizar en los estadios 4 y 5 de la ERC. Su principal efecto secundario son las hipoglucemias, por ello se recomienda empezar con 0,5 mg al día y titular la dosis con precaución.

La pioglitazona puede emplearse en la ERC grave, su eliminación es por vía hepática y debido a su mecanismo de acción tiene bajo riesgo de inducir hipoglucemias. Además, posee un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico y sobre la presión arterial. Sin embargo, debido a sus efectos secundarios y contraindicaciones, se consideró un fármaco de segunda línea.

Las sulfonilureas están contraindicadas en ficha técnica en pacientes con insuficiencia renal grave. Tienen mayor riesgo de producir hipoglucemias graves en comparación con otros fármacos, precisan titular la dosis con precaución y, por lo tanto, controles más estrechos. La glipizida se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos que se eliminan por vía renal, tiene estudios en ERC grave<sup>3</sup> y no se contraindica en algunos consensos<sup>4</sup>.

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) incrementan de forma dependiente de la glucosa la secreción de insulina por las células  $\beta$  del páncreas, suprimen la secreción de glucagón, enlentecen el vaciamiento gástrico, reducen el apetito y pueden inducir pérdida de peso. Las reacciones adversas más frecuentes son gastrointestinales, fundamentalmente náuseas que tienden a remitir con el tiempo. Pueden utilizarse en la insuficiencia renal leve y moderada, pero no están recomendados en la insuficiencia renal grave.

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2) no están indicados cuando el FG es inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

La insulina se recomienda como tercer fármaco. Su metabolización es fundamentalmente hepática, pero también renal. Al disminuir el FG aumenta la vida media y, por lo tanto, el riesgo de hipoglucemias, por lo que es conveniente reducir la dosis en función del estadio en que se encuentre el paciente.

### **PACIENTE MAYOR DE 75 AÑOS O CON FRAGILIDAD**

La prevalencia de DM2 aumenta con la edad. El estudio Di@bet.es<sup>5</sup> encontró una prevalencia de DM en mayores de 75 años del 30,7 %, sin que se conociera el diagnóstico en el 10 % de los casos.

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar con mayor frecuencia varias enfermedades crónicas, polifarmacia, diversos grados de dependencia y alteraciones funcionales que los hace más susceptibles a las complicaciones derivadas de los tratamientos.

Una persona frágil es alguien dependiente o que, siendo independiente, tiene un riesgo alto de volverse dependiente debido al envejecimiento biológico, a enfermedades crónicas invalidantes, a deficiencias económicas o de apoyo social o a un proceso intercurrente desencadenante (hospitalización, fármacos, etc.).

Los pacientes de edad avanzada o frágiles son especialmente vulnerables a las hipoglucemias, y estas, si son graves, aumentan el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, caídas con las consecuencias que conllevan, demencia, hospitalizaciones y muerte. Por lo tanto, un objetivo fundamental del tratamiento es evitarlas y mejorar así la calidad de vida y optimizar el cumplimiento del tratamiento.

Un estudio realizado en Estados Unidos refleja que las tasas de hipoglucemia superan en este momento a las de hiperglucemia en las personas mayores y, aunque han disminuido algo desde el año 2007, se mantienen altas por encima de los 75 años<sup>6</sup>.

Para reducir el riesgo de hipoglucemia es importante no solo elegir el fármaco más adecuado, sino también evitar en la medida de lo posible las interacciones farmacológicas, la polifarmacia y el incumplimiento terapéutico.

El fármaco de primera elección es la metformina, y en segundo lugar utilizaremos aquellos que mejor se adapten a los objetivos comentados anteriormente. Los fármacos con menor riesgo de inducir hipoglucemia cuando se añaden al tratamiento con metformina son las incretinas, las glitazonas y los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa<sup>7</sup>.

Se escogió como segunda opción los iDPP4 por su administración vía oral, buena tolerancia, bajo riesgo de hipoglucemias y escasas interacciones farmacológicas, y porque salvo en caso de insuficiencia renal no precisan titular la dosis.

Si necesitamos añadir un tercer fármaco es preciso individualizar la elección. Los secretagogos y la insulina se asocian a un aumento del riesgo de hipoglucemias graves. La pioglitazona no eleva el riesgo de hipoglucemias, pero produce retención hidrosalina favoreciendo los edemas e incrementando el riesgo de insuficiencia cardíaca y está relacionada con el aumento de cáncer de vejiga y con el aumento de fracturas óseas. Los arGLP1 también tienen un riesgo bajo de producir hipoglucemias, pero hay muy poca experiencia en mayores de 75 años. Los efectos secundarios gastrointestinales y la disminución del apetito deben tenerse en cuenta especialmente en este grupo de edad, sin olvidar que la administración es vía parenteral.

Los iSGLT2 tienen un mecanismo de acción dependiente de la función renal e independiente de la insulina.

Reducen la reabsorción renal de glucosa, produciendo un aumento de su eliminación y una disminución de la glucemia basal y posprandial. Son fármacos de reciente introducción, la experiencia en población mayor de 75 años es limitada y no se recomienda su utilización en esta franja de edad.

## OBESIDAD DE GRADO 2

La obesidad se define como el exceso de tejido adiposo que origina un aumento de peso corporal en relación con el que corresponde según talla, sexo y edad. El grado de obesidad se calcula mediante el índice de masa corporal (IMC): peso en kilogramos por altura en metros cuadrados. Se considera obesidad de grado 1 cuando el IMC está entre 30 y 34 kg/m<sup>2</sup>, obesidad de grado 2 cuando está entre 35 y 39 kg/m<sup>2</sup> y obesidad mórbida o de grado 3 si está en 40 kg/m<sup>2</sup> o más.

En España la prevalencia de obesidad en la población mayor de 18 años es del 28,18 %, y de DM2, del 13,8 %. Entre los pacientes con DM conocida, el 50,2 % era obeso<sup>5</sup>.

La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, respiratorias, algunos tipos de cáncer y otras. En nuestro país es la segunda causa de muerte evitable derivada de hábitos personales, solo superada por el tabaquismo<sup>8</sup>.

Como tratamiento de elección en el paciente diabético y obeso se propone la metformina. Además de su eficacia, tolerancia y seguridad, mejora el perfil lipídico, aporta beneficios cardiovasculares y, en el paciente obeso, produce una pérdida de peso que se mantiene en el tiempo<sup>9</sup>.

Como segunda opción se recomiendan los arGLP1 y los iSGLT2. Son fármacos eficaces para el tratamiento de la hiperglucemia, con bajo riesgo de producir hipoglucemias y, además, reducen peso.

Los arGLP1 actualmente comercializados en España son exenatida, liraglutida, exenatida semanal y lixisenati-

da. La exenatida diaria y la lixisenatida tienen una acción principalmente posprandial; la liraglutida y la exenatida semanal actúan preferentemente sobre la glucemia basal. En una revisión sistemática de metaanálisis y ensayos clínicos, los arGLP1 demostraron una reducción media de peso de 2,90 kg<sup>10</sup>.

Los iSGLT2, al eliminar la glucosa por la orina, producen una pérdida calórica y una reducción de peso. En una revisión reciente que compara la dapagliflozina con otros anti-diabéticos orales cuando se añaden a la metformina, hubo una reducción media de peso con dapagliflozina respecto a los iDPP4 de 2,74 y de 4,67 kg, en comparación con las sulfonilureas<sup>11</sup>.

Si a pesar del tratamiento farmacológico no se consiguen los beneficios esperados, se debe considerar la posibilidad de cirugía bariátrica.

## PUNTOS CLAVE

- En insuficiencia renal con FG inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la metformina está contraindicada. Los iDPP4 se consideran los fármacos de primera elección por su bajo riesgo de producir hipoglucemias, buena tolerancia y escasas interacciones farmacológicas. Como segundo fármaco se recomiendan la repaglinida o la pioglitazona. Como tercera opción es preferible la insulina.
- En pacientes diabéticos mayores de 75 años o frágiles, evitar las hipoglucemias constituye un objetivo prioritario del tratamiento. La metformina es el tratamiento de elección. Como segunda opción se recomiendan los iDPP4. En caso de necesitar añadir un tercer fármaco es preciso individualizar la elección.
- En diabéticos con obesidad de grado 2, se aconseja en primer lugar la metformina. Los arGLP1 y los iSGLT2 se recomiendan como segunda opción porque, además de su eficacia en el control glucémico y bajo riesgo de hipoglucemias, favorecen la pérdida de peso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012;60:850-86.
2. Rodríguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Díez-Espino J, Mundet-Tuduri X, Barrot-De la Puente MJ, et al.; RedGDPS Study Group. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol* 2013;14(1):46.
3. Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Sisk CM, et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes Care* 2013;36:1067-73.

4. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(2 Suppl 2):S12-154.
5. 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;1:88-93.
6. Lipska K, Ross J, Wang Y, Inzucchi S, Minges K, Karter A, et al. National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among medicare beneficiaries, 1999 to 2011. *JAMA Intern Med* 2014;174(7): 1116-24.
7. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303(14):1410-18.
8. Martín-Ramiro JJ, Álvarez-Martín E, Gil-Prieto R. Mortalidad atribuible al exceso de peso en España. *Med Clin* 2014;142(12):526-30.
9. The Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care* 2012;35:731-7.
10. Vilsbøll T, Christensen M, Junker A, Knop F, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:d7771.
11. Goring S, Hawkins N, Wygant G, Roudaut M, Townsend R, Wood I, et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(5):433-42.



## Nuevos datos del estudio PREDAPS

Francisco Javier García Soidán

Médico de familia. Centro de Salud de Porriño (Pontevedra)

### NUEVOS DATOS DEL ESTUDIO PREDAPS

En el año 2012, la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS) inició el estudio PREDAPS con la finalidad de determinar la incidencia de diabetes en individuos con prediabetes e identificar los factores asociados al desarrollo de la enfermedad y de sus complicaciones. Se clasificó a los sujetos con prediabetes en tres grupos: aquellos que solo tenían alterada la glucemia en ayunas (entre 100 y 125 mg/dl), aquellos que solo tenían alterada la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>), entre el 5,7 y el 6,4 %, y aquellos que tenían alterados ambos parámetros (tabla 1). En la etapa basal se incluyó a 2022 participantes, formando dos cohortes: una cohorte de 838 sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y otra cohorte de 1184 sujetos con prediabetes<sup>1</sup>.

A lo largo del último año se han realizado diversas comunicaciones en congresos y publicaciones en revistas que procederemos a resumir a continuación.

En un análisis de los factores de riesgo de prediabetes, teniendo en cuenta el sexo, se observó que la obesidad y la hipertensión fueron factores de riesgo en ambos sexos. La hipertensión, en hombres, y la obesidad abdominal, en mujeres, fueron los factores que mostraron mayor asociación con la prediabetes, mientras que otros factores que evidenciaron una elevada asociación con la

presencia de prediabetes fueron el consumo de alcohol y niveles bajos de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad en hombres y la ausencia de desayuno en mujeres.

También se analizó la presencia de las variables que definen el síndrome metabólico en las distintas cohortes estudiadas y se observaron niveles más elevados de índice de masa corporal, presión arterial sistólica, triglicéridos, GGT y ácido úrico en los pacientes con prediabetes que en los controles, de manera estadísticamente significativa. Asimismo, se objetivó una tendencia a que dichos parámetros fueran más elevados en los pacientes con ambas alteraciones (niveles elevados de HbA<sub>1c</sub> y de glucemia en ayunas), seguidos por los que tenían únicamente elevada la glucemia en ayunas, los que únicamente tenían la HbA<sub>1c</sub> elevada y los controles (tabla 1). Por lo tanto, según los datos de la etapa basal la prediabetes se asocia de una manera clara a la presencia de síndrome metabólico<sup>2</sup>.

En otro interesante subanálisis de los datos de la etapa basal, se evaluó la magnitud de la asociación entre tres medidas antropométricas de obesidad y presencia de prediabetes en hombres y mujeres. Las medidas antropométricas evaluadas fueron el índice de masa corporal mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup> (como indicador de obesidad general), la circunferencia de la cintura abdominal mayor de 102 cm en hombres y mayor de 88 cm en mujeres y la ratio perímetro

**Tabla 1.** Presencia de los componentes del síndrome metabólico en las distintas cohortes del estudio PREDAPS en la etapa basal

	N	IMC <sup>1</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	Presión sistólica <sup>2</sup> (mmHg)	Presión diastólica (mmHg)	Triglicéridos <sup>2</sup> (mg/dl)	GGT <sup>3</sup> (mg/dl)	Ácido úrico <sup>1</sup> (mg/dl)
Controles	838	27,7	128,2	78,8	115,4	28,9	5,0
HbA <sub>1c</sub> A: 5,7-6,4 %	316	28,9	132,2	80,1	123,0	30,9	5,2
GBA: 100-125 mg/dl	254	29,1	134,2	81,2	130,2	37,5	5,6
Ambas alteraciones	614	31,0	135,9	81,5	139,5	36,9	5,7

<sup>1</sup> p < 0,001. <sup>2</sup> p < 0,01. <sup>3</sup> p < 0,05.

GBA: glucemia basal alterada; GGT: gamma-glutamyl-transpeptidasa; HbA<sub>1c</sub>A: hemoglobina glucosilada alterada; IMC: índice de masa corporal.

abdominal/talla mayor de 0,55 (como indicadores de obesidad central). Se observó que las tres medidas se asociaron con la presencia de prediabetes en ambos sexos, y la ratio perímetro abdominal/talla fue la medida más fuertemente asociada con la presencia de prediabetes, sobre todo en mujeres (tabla 2).

Durante el año 2013 se realizó la primera visita de seguimiento. En ella continuaba un total de 1860 pacientes en el estudio (el 92 % de los incluidos en la etapa basal): 778 de la cohorte sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y 1082 de la cohorte con prediabetes. En relación con la etapa basal, el porcentaje de sujetos con hipertensión arterial aumentó y los valores medios de colesterol total y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad disminuyeron en ambas cohortes. El valor medio de glucemia en ayunas y de HbA<sub>1c</sub> se elevó en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y se redujo en la cohorte de sujetos con prediabetes. La incidencia de diabetes durante el primer año de seguimiento fue del 0,3 % en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y del 4,1 % en la cohorte de sujetos con prediabetes (tabla 3). En la cohorte de sujetos con prediabetes, el sexo masculino y la presencia de antecedentes familiares de diabetes mellitus se asociaron de manera independiente con un aumento en el desarrollo de diabetes

con una *odds ratio* (intervalo de confianza del 95 %) de 2,38 (1,13-4,98) y de 1,99 (1,04-3,81), respectivamente, mientras que el consumo de alguna cantidad de alcohol se asociaba a una reducción en la incidencia de diabetes con una *odds ratio* de 0,41 (0,21-0,83) (tabla 4)<sup>3</sup>.

Durante el año 2014 se está desarrollando la segunda visita de seguimiento a los pacientes del estudio, por lo que dentro de los próximos meses podremos presentar los resultados obtenidos tras dos años de seguimiento de las distintas cohortes que lo constituyen.

**PUNTOS CLAVE**

- La obesidad y la hipertensión son dos factores que se asocian a la presencia de prediabetes en ambos sexos.
- La prediabetes se asocia claramente con la presencia de los componentes del síndrome metabólico, sobre todo en aquellos pacientes que presentan alteradas tanto la glucemia en ayunas como la HbA<sub>1c</sub>.
- La medida antropométrica de obesidad que se asocia de una manera más clara con la presencia de prediabetes es la ratio perímetro abdominal/talla mayor de 0,55.

**Tabla 2.** Asociación entre diferentes mediciones antropométricas de obesidad y presencia de prediabetes en hombres y mujeres. *Odds ratios* (OR) ajustadas e intervalos de confianza del 95 % (IC del 95 %)

	Mujeres		Hombres	
	OR ajustada por edad (IC del 95 %)	OR ajustada por edad y AFD (IC del 95 %)	OR ajustada por edad (IC del 95 %)	OR ajustada por edad y AFD (IC del 95 %)
Obesidad general <sup>1</sup>	2,27 (1,73-2,97)	2,20 (1,67-2,88)	2,41 (1,81-3,21)	2,44 (1,83-3,26)
Obesidad central <sup>2</sup>	2,66 (2,05-3,45)	2,60 (1,99-3,39)	2,66 (2,02-3,49)	2,62 (1,99-3,45)
Obesidad central <sup>3</sup>	3,07 (2,33-4,04)	3,00 (2,27-3,97)	2,69 (1,98-3,66)	2,65 (1,95-3,62)

<sup>1</sup> Obesidad general: índice de masa corporal mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup>. <sup>2</sup> Obesidad central: circunferencia de la cintura mayor de 102 cm en hombres y mayor de 88 cm en mujeres. <sup>3</sup> Obesidad central: ratio perímetro abdominal/talla mayor de 0,55. AFD: antecedentes familiares de diabetes.

**Tabla 3.** Incidencia (en porcentaje) de diabetes en la primera visita de seguimiento en cada grupo de pacientes por sexo

Sexo	Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	Pacientes con prediabetes	Tipo de prediabetes		
			Glucemia: 100-125 mg/dl	HbA <sub>1c</sub> : 5,7-6,4 %	Glucemia: 100-125 mg/dl HbA <sub>1c</sub> : 5,7-6,4 %
Ambos sexos	0,3	4,1	2,6	1,6	6,0
Hombres	0,6	4,8	2,8	1,6	7,2
Mujeres	0,0	3,3	2,2	1,6	4,9

HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada.

**Tabla 4.** Análisis multivariable de la relación entre diversos factores en la etapa basal e incidencia de diabetes en pacientes prediabéticos durante el primer año de seguimiento. *Odds ratios* (OR) ajustadas e intervalos de confianza del 95 % (IC del 95 %)

	OR	IC del 95 %
SEXO ( <i>hombre frente a mujer</i> )	2,38	(1,13-4,98)
<b>EDAD</b>		
30 a 49 años	1,00	
50 a 64 años	0,68	(0,27-1,66)
65 a 74 años	0,76	(0,29-2,01)
<b>NIVEL EDUCATIVO</b>		
Educación ( <i>secundaria y superior frente a inferior a secundaria</i> )	0,91	(0,44-1,85)
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b>		
Diabetes mellitus ( <i>sí frente a no</i> )	1,99	(1,04-3,81)
<b>TIPO PREDIABETES</b>		
Glucemia: 100-125 mg/dl	1,00	
HbA <sub>1c</sub> : 5,7-6,4 %	0,70	(0,21-2,39)
Glucemia: 100-125 mg/dl y HbA <sub>1c</sub> : 5,7-6,4 %	2,15	(0,86-5,38)
<b>COMORBILIDAD</b>		
Hipertensión arterial <sup>1</sup> ( <i>sí frente a no</i> )	2,56	(0,95-6,88)
Hipercolesterolemia <sup>2</sup> ( <i>sí frente a no</i> )	1,01	(0,53-1,90)
Hipertrigliceridemia <sup>3</sup> ( <i>sí frente a no</i> )	0,96	(0,38-2,41)
<b>OBESIDAD</b>		
General <sup>4</sup> ( <i>sí frente a no</i> )	1,56	(0,74-3,33)
Abdominal <sup>5</sup> ( <i>sí frente a no</i> )	1,18	(0,50-2,76)
<b>HÁBITOS</b>		
Tabaquismo ( <i>sí frente a no</i> )	0,85	(0,36-2,04)
Consumo de alguna cantidad de alcohol ( <i>sí frente a no</i> )	0,41	(0,21-0,83)
Ausencia de desayuno o desayuno incompleto <sup>6</sup> ( <i>ausencia frente a presencia</i> )	0,61	(0,21-1,81)
Ausencia de consumo diario de frutas ( <i>ausencia frente a presencia</i> )	1,16	(0,55-2,44)
Ausencia de consumo diario de verduras ( <i>ausencia frente a presencia</i> )	1,08	(0,56-2,05)
Inactividad física ( <i>sí frente a no</i> )	1,75	(0,89-3,45)

<sup>1</sup> Hipertensión arterial: presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg, o presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg, o en tratamiento farmacológico con antihipertensivos, o con antecedentes personales de hipertensión arterial, o nuevo diagnóstico de hipertensión arterial. <sup>2</sup> Hipercolesterolemia: colesterol sérico  $> 200$  mg/dl. <sup>3</sup> Hipertrigliceridemia: triglicéridos séricos  $> 200$  mg/dl. <sup>4</sup> Obesidad general: índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. <sup>5</sup> Obesidad abdominal: circunferencia de la cintura  $> 102$  cm en hombres y  $> 88$  cm en mujeres. <sup>6</sup> Desayuno incompleto: desayunar diariamente solo café, leche, té, chocolate, cacao, yogur, etc.

## BIBLIOGRAFÍA

- Serrano R, García-Soidán FJ, Díaz-Redondo A, Artola S, Franch J, Díez J, et al.; Grupo de Estudio PREDAPS. Estudio de cohortes en Atención Primaria sobre la evolución de sujetos con prediabetes (PREDAPS). Fundamentos y metodología. Rev Esp Salud Publica 2013;87(2):121-35.
- García-Soidán FJ, Serrano Martín R, Díaz-Redondo A, Artola Menéndez S, Franch Nadal J, Díez J, et al.; en nombre del Grupo de Estudio PREDAPS. Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados de la etapa basal. Diabetes Práctica 2013;(Supl 4):S2-32.
- Giráldez-García C, García Soidán FJ, Serrano Martín R, Carrillo L, Sangrós González FJ, Franch Nadal J, et al.; en nombre del Grupo de Estudio PREDAPS. Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del primer año de seguimiento. Diabetes Práctica 2014;5(1):3-17.

## Elaboración de una ecuación para predecir el riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Antonio Rodríguez Poncelas  
*EAP Anglès, Girona. IdIBGi, Girona*

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocia con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) independientemente de los factores de riesgo cardiovascular (RCV) clásicos<sup>1</sup>. Debido al aumento de la incidencia de la diabetes mellitus (DM), en los próximos años es probable que se produzca un aumento de ECV relacionadas con la DM2<sup>2</sup>. Los resultados comparativos de mortalidad coronaria entre población diabética y población con antecedente de cardiopatía isquémica son contradictorios, posiblemente debido a múltiples causas, entre las que destacan las atribuibles a las distintas características basales y al diferente perfil de riesgo de los diabéticos que participaron en los estudios<sup>3,4</sup>. Los pacientes con DM2 sin otros factores de RCV asociados y menor tiempo de evolución podrían tener menor riesgo de presentar ECV<sup>5</sup>. En algunos estudios se observó que la edad de inicio y la duración de la DM2 influyen en el curso de la enfermedad y que, a partir de los 10 años de evolución, el riesgo coronario se equipara al de los pacientes con cardiopatía isquémica<sup>5-7</sup>.

Se recomienda utilizar las funciones de RCV para identificar a aquellos pacientes con DM2 sin ECV con mayor RCV que podrían beneficiarse más de la intensificación del tratamiento<sup>8,9</sup>. Actualmente disponemos de varias funciones de riesgo para calcular el RCV: el modelo basado en la cohorte poblacional de Framingham<sup>10</sup>, el modelo de Framingham adaptado a población española realizado por el Registre Gironí del Cor (REGICOR)<sup>11</sup>, el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>12</sup> y, recientemente, el Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE)<sup>13</sup> se

desarrollaron exclusivamente a partir de una cohorte de pacientes con DM2. Los resultados del estudio ADVANCE<sup>13</sup> cuestionan la utilidad de las funciones de Framingham y UKPDS, ya que ambas funciones obtuvieron un rendimiento bajo al predecir el riesgo de ECV en pacientes diabéticos. La validación externa de la función UKPDS<sup>14</sup> en una cohorte de diabéticos contemporánea puso de manifiesto que la función UKPDS sobreestima el RCV con una capacidad discriminativa moderada. En España se recomienda aplicar la ecuación REGICOR para calcular el riesgo coronario en la población con DM2 (Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud 2012)<sup>15</sup>.

Las funciones de cálculo de riesgo se derivan de estudios de cohorte prospectivos y todas las tablas de riesgo estiman la probabilidad de presentar eventos cardiovasculares o coronarios en un tiempo determinado, en función de la presencia o ausencia de los factores de RCV. Es probable que los modelos derivados de población exclusivamente con DM2 ofrezcan una mejor predicción del RCV que los modelos basados en población general, ya que estos tienden a subestimar el riesgo de los pacientes con DM<sup>16</sup>. La función SCORE<sup>17</sup> y la guía europea de prevención cardiovascular<sup>18</sup> recomiendan considerar a los pacientes diabéticos como de alto riesgo para la prevención primaria.

Es necesario realizar un estudio prospectivo en pacientes con DM2 sin ECV para definir y evaluar un nuevo modelo de predicción de riesgo cardiovascular que pueda proporcionar estimaciones de riesgo más fiables que las actuales y poder aplicarlo en la práctica clínica.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al.; The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-84.
2. Huang ES, Basu A, O'Grady M, Capretta JC. Projecting the future diabetes population size and related costs for the U.S. *Diabetes Care* 2009;32:2225-9.

3. Solomon SD. Implications of contemporary clinical trials cardiovascular clinical trials in patients with diabetes mellitus: lessons from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study. *Circulation* 2010;121:2453-5.
4. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med* 2011;171:404-10.
5. Boyko EJ, Meigs JB. Does diabetes always confer coronary heart disease risk equivalent to a prior myocardial infarction?: implications for prevention. *Diabetes Care* 2011;34:782-4.
6. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001;161:1717-23.
7. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB Sr, Wilson PW; Framingham Heart Study. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2004;27:704-8.
8. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26:142-8.
9. Timbie JW, Hayward RA, Vijan S. Variation in the net benefit of aggressive cardiovascular risk factor control across the US population of patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2010;170:1037-44.
10. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
11. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-61.
12. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM; United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001;101:671-9.
13. Kengne AP, Patel A, Colagiuri S, Heller S, Hamet P, Marre M, et al; ADVANCE Collaborative Group. The Framingham and UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk equations do not reliably estimate the probability of cardiovascular events in a large ethnically diverse sample of patients with diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) Study. *Diabetologia* 2010;53:821-31.
14. Van Dieren S, Peelen LM, Nöthlings U, Van der Schouw YT, Rutten GE, Spijkerman AM, et al. External validation of the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk engine in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011;54:264-70.
15. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud 2012. Actualización. Sanidad 2012. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. NIPO: 680-12-047-5. Disponible en: URL: <http://publicacionesoficiales.boe.es>.
16. Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2006;92:1752-9.
17. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al.; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Executive summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
18. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.



## Pacientes diabéticos ancianos en España (ESCADIANE)

Luis Ávila Lachica<sup>1</sup>, Francisco Javier Sangrós González<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médico de familia. Consultorio de Almachar. Málaga

<sup>2</sup> Médico de familia. Centro de Salud Torrero La Paz. Zaragoza

### ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituye un serio problema de salud en la mayor parte del mundo. Además, el número de diabéticos está aumentando de manera continua en las últimas décadas<sup>1-3</sup>.

Las guías para el tratamiento de la diabetes mellitus (DM) están mayoritariamente basadas en estudios clínicos de personas de edad media y las recomendaciones tienden a ser similares para todo el mundo: tanto para el paciente joven y fuerte como para el anciano frágil<sup>4,5</sup>.

La edad está asociada con una disminución de la función de la célula  $\beta$  y unos niveles de insulina más bajos, independientemente de la resistencia a la insulina.

En el estudio sobre la prevalencia de la DM en España de la Sociedad Española de Diabetes, la prevalencia de la DM en pacientes mayores de 65 años varía entre el 25 y el 35 %, con dependencia de los grupos etarios. En menores de 75 años la prevalencia es un 10 % mayor en hombres, mientras que en mayores de 75 años es un 7 % mayor en mujeres<sup>6</sup>.

Datos locales sobre DM conocida y registrada en la cartera de servicios de las historias clínicas informáticas nos indican que hasta el 80 % de los pacientes diabéticos conocidos son mayores de 60 años (datos del Área II de Aragón)<sup>7</sup>.

Los datos analizados por la redGDPS en el año 2007 mostraban que la edad media de los pacientes diabéticos en España era de 68,2 años. El 63 % era mayor de 65 años<sup>8</sup>.

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos estimó que la prevalencia de DM en personas de 65 a 74 años de edad en el año 2005 era del 18,5 % (12 veces mayor que en los menores de 45 años)<sup>9</sup>.

Podríamos concluir de lo anteriormente expuesto que la DM2 es una enfermedad que afecta fundamentalmente a personas mayores, pero, a pesar de ello, la mayoría de los estudios realizados y las guías de práctica clínica se dirigen a personas de menor edad.

### PARTICULARIDADES DE LA DIABETES MELLITUS EN ANCIANOS

El cuidado de los pacientes ancianos diabéticos debe ser individualizado, pues se ha de tener en cuenta la comorbilidad en estos pacientes, la medicación habitual, las capacidades cognitivas, la situación en el hogar y la esperanza de vida, entre otros factores<sup>10</sup>.

De forma especial, en los pacientes frágiles **se debe insistir menos en el control estricto de la glucemia**. Es prioritario evitar la malnutrición y la hipoglucemia, con el objetivo de conseguir la mejor calidad de vida posible (tabla 1).

En líneas generales, se puede afirmar que, aunque la mejora que conseguimos reduciendo la hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) es lineal, la reducción del riesgo absoluto es lineal de forma logarítmica, es decir, se consigue mayor beneficio bajando del 9 al 8 % que del 8 al 7 %<sup>11</sup>.

### JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En España no existen estudios poblacionales de ámbito nacional que describan las características de la población anciana diabética. Un estudio con 98 pacientes con una edad media de  $72,9 \pm 9,9$  años mostraba que el 50 % presentaba una  $HbA_{1c} < 7$  %; el 68,4 %, colesterol total  $< 200$  mg/dl; el 26,5 %, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad  $< 100$  mg/dl; el 69,4 %, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad  $> 40$  mg/dl; el 86,7 %, triglicéridos  $< 150$  mg/dl; el 51 %, presión arterial  $< 130/80$  mmHg,

**Tabla 1.** Objetivos de control en la diabetes mellitus tipo 2

	Asociación Americana de Diabetes	Sociedad Americana de Geriátria	Departamento de Asuntos de los Veteranos
Hemoglobina A <sub>1c</sub>	< 7,0 %	< 7,0 % en adultos con buen estado funcional	< 7,0 % si la esperanza de vida es > 15 años (sin tener comorbilidades mayores)
		8,0 % si frágil o si la esperanza de vida es < 5 años	8 % si la esperanza de vida es de 5-15 años (o con comorbilidades moderadas)
			9 % si la esperanza de vida es < 5 años (o con comorbilidades mayores)
Nivel de glucemia preprandial	90-13 mg/dl (5,0-7,2 mmol/l)		
Pico de glucemia posprandial	< 180 mg/dl (< 10,0 mmol/l)		
Glucemia al acostarse	110-150 mg/dl (6,1-8,3 mmol/l)		

y el 90,8 % no fumaba. Solo el 9,1 % cumplía simultáneamente los objetivos en presión arterial, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad y HbA<sub>1c</sub><sup>12</sup>.

## OBJETIVOS

### Objetivos principales

- Conocer las características sociodemográficas de los pacientes diabéticos mayores de 65 años en España.
- Conocer la prevalencia de las complicaciones crónicas macro y microvasculares: cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica, enfermedad renal, retinopatía diabética, neuropatía diabética, pie diabético, amputaciones, etc., en estos pacientes.

### Objetivos secundarios

- Conocer el tratamiento de los diabéticos ancianos en España: dieta, ejercicio, antidiabéticos orales e insulina.
- Valorar el número de hipoglucemias sintomáticas y bioquímicas en los últimos 12 meses y si se ha precisado ayuda de otra persona para superar el episodio.
- Conocer el número de pacientes diabéticos mayores de 65 años con comorbilidades asociadas: demencia, incontinencia urinaria, caídas en el último año, deterioro intelectual, inmovilidad o problemas de movilidad, inestabilidad, etc.
- Conocer la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular asociados: hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo, obesidad, etc.

- Conocer el nivel asistencial en el que se atiende al paciente diabético anciano.

## DISEÑO

Se trata de un estudio epidemiológico descriptivo transversal y multicéntrico a fin de conocer la situación de los diabéticos mayores de 65 años en España.

El presente estudio se realizará en las condiciones habituales de la práctica clínica. A los pacientes incluidos no se les aplicará ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica.

## POBLACIÓN EN ESTUDIO Y NÚMERO TOTAL DE SUJETOS

La población de estudio estará compuesta por todos los diabéticos conocidos mayores de 65 años que pertenezcan a la consulta de los médicos investigadores que realizarán el estudio.

La población que se va a estudiar se dividirá en tres grupos etarios: 65-74 años, 75-84 años y ≥ 85 años. En total se van a estudiar 1200 sujetos.

## DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LAS MEDICIONES

Las variables de análisis primarias serán las características demográficas habituales (edad, sexo, peso, talla, índice de

masa corporal, etc.), y las variables secundarias, las de apoyo social y los antecedentes de enfermedades o aparición de eventos.

Los datos de laboratorio que se estudiarán serán: HbA<sub>1c</sub>, glucemia basal, perfil lipídico, perfil hepático, creatinina plasmática, método de cálculo del filtrado glomerular e índice de albúmina/creatinina.

## PUNTOS CLAVE

- La mayoría de las guías clínicas de DM2 se basan en estudios de pacientes jóvenes.
- La mayoría de los pacientes con DM2 son ancianos.
- En España no existen estudios poblacionales de ámbito nacional que describan las características de la población anciana diabética.

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (WHO). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO; 1999.
2. Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
3. Ministerio de Sanidad y Política Social. Encuesta Nacional de Salud. Disponible en: URL: <http://pestadistico.msc.es/PEMSC25/ArbolNodos.aspx>.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes, 2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11-61.
5. Hornick T, Aron DC. Managing diabetes in the elderly: go easy, individualize. *Cleve Clin J Med* 2008;75(1):70-8.
6. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55(1):88-93.
7. Datos de prevalencia de diabetes mellitus conocida del Área II de Aragón. Salud. Zaragoza. Disponible en: [http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SanidadBienestarSocialFamilia/Sanidad/Profesionales/13\\_SaludPublica/INFORME\\_OMIAP\\_T90\\_DMIL\\_2012.pdf](http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SanidadBienestarSocialFamilia/Sanidad/Profesionales/13_SaludPublica/INFORME_OMIAP_T90_DMIL_2012.pdf)
8. Franch Nadal J, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Mata Cases M; en representación de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud. Evolución de los indicadores de calidad asistencial al diabético tipo 2 en atención primaria (1996-2007). *Med Clin (Barc)* 2010;135(13):600-7.
9. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998;21:518-24.
10. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA; California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(5 Suppl Guidelines):S265-80.
11. Pogach LM, Brietzke SA, Cowan CL Jr, Conlin P, Walder DJ, Sawin CT; VA/DoD Diabetes Guideline Development Group. Development of evidence-based clinical practice guidelines for diabetes: the Department of Veterans Affairs/Department of Defense guidelines initiative. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 2):B82-9.
12. Gómez-Navarro R, Albiñana-Tarragó J, Belenguer-Andrés N, Navarro-Julián MJ. Calidad de vida y grado de control en diabéticos tipo 2 atendidos en atención primaria. *Revista de Calidad Asistencial* 2009;24(2):51-9.

## Las Actitudes, Diferencias Y manejo de la mujer con DIABetes (LADYDIAB)

Pilar Buil-Cosiales

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Azpilagaña. Pamplona

### JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

---

La enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las principales complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Su riesgo es el doble que en la población general. Esta patología es menos frecuente en las mujeres que en los hombres. Sin embargo, desde hace más de tres décadas se conoce que el riesgo de cardiopatía isquémica (CI) mortal entre las mujeres con DM2 es superior al de los hombres<sup>1</sup> con esta misma patología, riesgo que se ha seguido manteniendo en los estudios que se han realizado en los últimos años. Un metaanálisis reciente<sup>2</sup> encontró un riesgo relativo de mortalidad por ECV de 3,5 en mujeres con diabetes mellitus (DM) frente a 2,2 en varones. Este disminuía cuando se analizaban por separado los estudios que ajustaban por otros factores de riesgo en mujeres hasta 2,95, pero se mantenía prácticamente sin cambios en varones, con un riesgo de 1,49 en las mujeres con DM2 frente a los hombres con DM2. Esta alta atenuación hace pensar que un peor control de los factores de riesgo de ECV en las mujeres pueda explicar estas diferencias. Apoyando esta teoría, la mayoría de los estudios han hallado que las mujeres con DM2 tienen un peor control de los factores de riesgo tanto en prevención primaria como en prevención secundaria, aunque la intensidad de la intervención farmacológica no es menor<sup>3</sup>, lo que apunta a que otras causas pueden estar influyendo<sup>4</sup>.

Pocos datos hay en nuestro medio sobre el control de factores de riesgo de ECV en pacientes diabéticos, según el sexo y qué variables pueden influir. En Cataluña se está realizando un reanálisis del control según el sexo, y los primeros datos sugieren que, al igual que en los estudios comentados, el control de la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular es claramente peor en las mujeres con DM2 que en los hombres, incluso cuando ya han presentado previamente una ECV.

### OBJETIVOS

---

#### Objetivos principales

---

- Conocer la percepción de los profesionales sanitarios sobre las diferencias de sexo en el control de los factores de riesgo de las personas con DM2 en nuestro medio.
- Conocer la percepción de los pacientes con DM2 sobre su enfermedad, en función del sexo, en nuestro medio.
- Conocer las características clínicas generales de nuestros pacientes con DM2, en función del sexo, en nuestro medio.

#### Objetivos secundarios

---

- Valorar las diferencias y características de las mujeres con antecedentes de CI frente a las que no los tienen.
- Estudiar el grado de control, presencia de complicaciones e intensidad del tratamiento farmacológico utilizados en mujeres y varones con DM2 de la misma edad.
- Sensibilizar a los profesionales sanitarios sobre el problema.

### DISEÑO DEL ESTUDIO

---

Para responder a cada una de nuestras preguntas de investigación vamos a utilizar diferentes metodologías, con distintas variables y análisis. Por ello, vamos a exponer por separado cada uno de los diseños.

#### Conocer la percepción de los profesionales sanitarios

---

- **Tipo de estudio:** se trata de un estudio epidemiológico descriptivo transversal y multicéntrico de ámbito nacional.

- **Población objeto de estudio:** médicos de Atención Primaria, Endocrinología, Cardiología, Medicina Interna y personal de Enfermería.
- **Método de estudio:** se administrará una encuesta ya validada, consistente en 24 preguntas.

La plataforma para responder a la encuesta será la web de la redGDPS. Se enviará previamente a todos los inscritos un correo electrónico en el que se informará de los objetivos y la disponibilidad de la encuesta.

Se estudiarán otros circuitos para ampliar la diversidad de profesionales.

## Conocer la percepción de los pacientes

- **Tipo de estudio:** para responder a este objetivo vamos a utilizar métodos cualitativos que generan un conocimiento más profundo y rico de los fenómenos estudiados. Estos métodos ayudan a entender el todo de hechos complejos, dinámicos y multidimensionales, como el comportamiento y las creencias de los participantes. Dentro de estas técnicas utilizaremos los grupos focales, porque nos interesa la interacción entre los participantes. Estos métodos se han definido como formas flexibles y coste-efectivas para explorar actitudes, experiencias y respuestas de gente con un particular perfil<sup>3</sup>.
- **Población objeto de estudio:** mujeres diabéticas con y sin CI y varones con DM y con CI.
- **Método de estudio:** en cada ciudad se efectuarán tres grupos focales: dos de mujeres diabéticas (uno con antecedentes de CI y otro sin dichos antecedentes) y otro de varones, para conocer su percepción del problema y las diferentes actitudes que puedan presentar entre ellos. Estos tres grupos focales se repetirán en cuatro provincias de diferentes partes del territorio nacional, con el fin de obtener una muestra lo más representativa posible. Los pacientes serán seleccionados por los profesionales de tal forma que sean homogéneos en cuanto a características de sexo, antecedentes personales de CI o no, etc. Los grupos serán conducidos por profesionales expertos en la dinámica de grupos focales. Todas las sesiones serán videograbadas y, posteriormente, se realizará la transcripción literal de estas. Las conversaciones obtenidas serán analizadas por dos investigadores expertos de manera independiente, y, en caso de no coincidir las percepciones de ambos, por un tercer investigador. Se agruparán todas las respuestas iguales de tal forma que al final obtengamos una lista de sentimientos y emociones de cada uno de los

grupos para analizar las diferencias y coincidencias existentes.

- **Variables objeto de estudio:** creencias, afrontamiento de la enfermedad, ejercicio, dieta, tabaco, adherencia al tratamiento y áreas de mejora en el manejo de la DM.

## Conocer las características generales de nuestros pacientes en función del sexo

Esta fase del estudio nos debe permitir responder al tercer objetivo, así como a los dos primeros objetivos secundarios.

- **Tipo de estudio:** se trata de un estudio epidemiológico descriptivo transversal y multicéntrico de ámbito nacional.
- **Población objeto de estudio:** la muestra tendría cuatro ramas: hombres y mujeres con DM2 y sin CI y hombres y mujeres con DM2 y con CI.
- **Método de estudio:** el estudio se realizará en centros de Atención Primaria, en las condiciones habituales de la práctica clínica. A los pacientes incluidos no se les aplicará ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento. Se estudiará el control de los factores de riesgo cardiovascular en las personas con DM2, con o sin CI, para detectar posibles diferencias en función del sexo. Se estudiarán, además de los factores de riesgo de ECV, otras características clínicas de los pacientes, la presencia de complicaciones y fármacos utilizados en mujeres y hombres diabéticos de la misma edad.
- **Variables objeto de estudio:** variables sociodemográficas (edad, sexo, nivel sociocultural, etc.), factores de riesgo de ECV (peso, talla, índice de masa corporal, perímetro abdominal, hábito tabáquico, consumo de alcohol, presión arterial, etc.), características clínicas de los pacientes con DM (años de evolución de la DM, fecha de diagnóstico, antecedentes personales de CI, retinopatía diabética, nefropatía, etc.), datos de laboratorio (hemoglobina glucosilada, glucemia basal, perfil lipídico, perfil hepático, creatinina plasmática, filtrado glomerular, índice de albúmina/creatinina, etc.) y tratamiento farmacológico y no farmacológico.

## DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Para sensibilizar a los profesionales sanitarios y contribuir al cambio de actitud de estos, se han previsto varias acciones en este sentido:

- *Difusión de los resultados* mediante la elaboración de un número monográfico de *Diabetes Práctica* para



publicar los resultados del proyecto LADYDIAB y difusión de los resultados vía correo electrónico a todos los integrantes de la redGDPS y al resto de sociedades científicas que atienden a personas con DM2.

Finalmente, se estudiarán otras actividades de difusión dependiendo de los resultados de la investigación.

- *Realización* de reuniones, talleres y seminarios por toda España, en los que se abordará este tema.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barrett-Connor E, Wingard DL. Sex differential in ischemic heart disease mortality in diabetics: a prospective population-based study. *Am J Epidemiol* 1983;118(4):489-96.
2. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73-8.
3. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, et al. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: The RIACE Italian multicentre study. *J Int Med* 2013;274:176-91.
4. Siddiqui M, Kham MF, Carline TE. Gender differences in living with diabetes mellitus. *Mat Soc Med* 2013;25:140-2.
5. Sofaer S. Qualitative methods: what are they and why use them? *Health Serv Res* 1999;34(5 Pt 2):1101-18.

# Las otras diabetes: las diabetes monogénicas y la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA)

Dídac Mauricio Puente

*Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)*

## RESUMEN

La clasificación actual de la diabetes presenta algunos problemas, como la no inclusión de algunos subtipos de diabetes (por ejemplo, la diabetes tipo LADA [*latent autoimmune diabetes in adults*]) y la clasificación como diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de cualquier paciente que no cumpla los criterios diagnósticos de los otros tipos reconocidos de diabetes. Se revisan aquí las características clínicas de los pacientes portadores de LADA y la implicación terapéutica de su adecuada identificación. También es importante diagnosticar otros tipos poco frecuentes de diabetes, como las diabetes monogénicas, especialmente las producidas por defectos genéticos en el gen de la glucocinasa (GCK) y el factor de transcripción HNF1 $\alpha$ , que son con mucho las formas monogénicas más frecuentes en pacientes adultos que acuden a nuestras consultas. La detección de estos tipos de diabetes también es relevante por el impacto tan notorio en el tratamiento para el paciente que su correcta clasificación conlleva.

## INTRODUCCIÓN

El principal objetivo de este artículo es dar una visión general de la importancia de una buena caracterización del tipo de diabetes que presentan los pacientes adultos a los que se atiende en las consultas de Atención Primaria. Ello, como veremos, puede tener especial trascendencia en el impacto del tratamiento del paciente. Por tanto, no trataremos de las otras formas de diabetes que afectan a sujetos en edad infantil, habitualmente asociadas a síndromes genéticos o a alteraciones congénitas que se asocian a diabetes mellitus (DM), y que suelen ser, además, muy poco frecuentes. Entendemos que todo ello queda fuera de lo que es el manejo clínico en la consulta habitual de Atención Primaria.

## DIABETES MELLITUS: UNA CLASIFICACIÓN IMPERFECTA

La clasificación actual de la DM contempla dos tipos principales por su frecuencia, esto es, la DM tipo 1

(DM1) y la DM2 (tabla 1)<sup>1</sup>; esta última es con mucho la más frecuente, y se ha convertido en un problema de salud global de primera magnitud. Sin embargo, esta clasificación no es precisamente perfecta. Ello se debe, en parte al menos, al incompleto conocimiento de la etiopatogenia y la historia natural de las dos principales categorías diagnósticas<sup>2</sup>.

Uno de los problemas más importantes de la clasificación actual lo constituye el hecho de que, según esta, se puede clasificar a un paciente por criterios diferenciales en la categoría de DM1, en la de diabetes gestacional o bien como otros tipos específicos de diabetes. Cualquier paciente que no cumpla los criterios de alguna de estas tres categorías pasa a lo que en parte es un cajón de sastre y que denominamos DM2<sup>1</sup>. Por tanto, actualmente un paciente se clasifica como paciente con DM2 por exclusión de otros tipos de diabetes. Ello hace que los pacientes no adecuadamente identificados pasen a esta categoría diagnóstica. Precisamente, este es el riesgo que conlleva la inadecuada clasificación de algunos pacientes, hecho que además puede tener, como veremos, un claro impacto en el tratamiento de la hiperglucemia.

**Tabla 1.** Clasificación de las diabetes mellitus

- Diabetes mellitus tipo 1
- Diabetes mellitus tipo 2
- Diabetes mellitus gestacional
- Otros tipos específicos
  - Defectos genéticos de la función de la célula  $\beta$
  - Defectos genéticos en la acción de la insulina
  - Enfermedades del páncreas exocrino
  - Endocrinopatías
  - Inducida por fármacos u otros productos químicos
  - Infecciones
  - Formas poco comunes de diabetes mediada por inmunidad
  - Otros síndromes genéticos ocasionalmente asociados a diabetes mellitus

## DIABETES AUTOINMUNE LATENTE DEL ADULTO (LADA)

La diabetes tipo LADA se utiliza como subclasificación de aquellos pacientes cuyo diagnóstico clínico inicial es de DM2, aunque presentan, si se investiga, la presencia de autoanticuerpos circulantes contra antígenos de célula  $\beta$ , en particular los dirigidos a la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD)<sup>2,3</sup>. Este tipo de diabetes no está reconocido como subtipo en la clasificación actual<sup>1</sup>, y es motivo de debate si debe reconocerse como tal, o bien simplemente se debería considerar que son pacientes con diabetes de tipo autoinmune con una evolución más lenta a la necesidad de tratamiento con insulina y, por ello, susceptibles de ser etiquetados como pacientes con DM1. Sin embargo, el principal problema es que estos pacientes permanecen sin diagnóstico aún en su mayoría.

### Características fenotípicas

Existe actualmente suficiente evidencia para poder afirmar que los pacientes con diabetes tipo LADA presentan un perfil de características clínicas, metabólicas y genéticas diferenciado con respecto tanto a los pacientes con DM1 como con DM2<sup>4,6</sup>. A pesar de que muchos de estos pacientes siguen sin ser identificados en las consultas, este perfil clínico condiciona que presenten un peor control glucémico a pesar de tener que recurrir con más frecuencia a tratamientos más complejos, especialmente con insulina. Son pacientes que suelen ser más jóvenes al diagnóstico y con menor reserva pancreática.

La prevalencia de la diabetes tipo LADA oscila, según los estudios y la población, entre un 5 y un 20 % de los pacientes con diagnóstico de DM2<sup>3</sup>. Por tanto, en muchas poblaciones hay más pacientes con LADA que con DM1 clásica. Sin embargo, muchos de estos pacientes permanecen sin una caracterización adecuada, que debería tener implicación en las decisiones de tratamiento. El conocimiento de la condición de la positividad de anticuerpos anti-GAD condiciona una actitud terapéutica más activa por parte del clínico en términos de insulinización que en aquellos pacientes que no son detectados<sup>7</sup>.

Los diferentes estudios de caracterización de la población con diabetes tipo LADA muestran que se trata, como grupo, de pacientes con características metabólicas diferenciadas con respecto tanto a los pacientes con DM1 como con DM2<sup>3-7</sup>. En la tabla 2 se muestra cómo suelen ser pacientes con menos características de riesgo metabólico y cardiovascular en relación con los pacientes con DM2. Además, debido a que presentan menor capacidad de secreción

**Tabla 2.** Características de los pacientes con diabetes autoinmune latente del adulto en relación con los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin autoinmunidad

- Edad de inicio más joven
- Menor adiposidad
- Menor secreción endógena de insulina (insulinopenia)
- Tratamiento con insulina más precoz
- Menor frecuencia de hipertensión
- Menor frecuencia de dislipemia
- Mayor frecuencia de genes de predisposición a diabetes mellitus tipo 1 autoinmune

residual de insulina, tienen mayor riesgo de cetosis, y su progresión hasta alcanzar el momento de la insulinización es mucho más rápida. Todas estas características se han demostrado en población de nuestro país y también en otras poblaciones.

Asimismo, debemos hacer notar que existen pocos datos sobre el posible perfil diferencial en cuanto a complicaciones crónicas de la diabetes, y que los disponibles apuntan a que no existen diferencias en la frecuencia de complicaciones con respecto a los pacientes con DM2 negativos para anticuerpos<sup>8</sup>; ello es aún más llamativo si tenemos en cuenta que son pacientes con un perfil de menor riesgo cardiovascular que los pacientes con DM2.

### Implicaciones en el diagnóstico y tratamiento

Hay dos implicaciones con relevancia en el manejo clínico diario de lo que aquí hemos expuesto. La primera es que, teniendo en cuenta la evidencia disponible, es razonable proponer que todo paciente con un nuevo diagnóstico de DM debería someterse a un cribado para anticuerpos anti-GAD. El conocimiento de este parámetro tiene implicaciones claras en el manejo clínico de estos pacientes. Sorprende que esto no sea una práctica rutinaria, ni tan solo en las consultas de Endocrinología.

La segunda implicación es terapéutica, con impacto potencial en las decisiones en etapas tempranas de la evolución de este tipo de diabetes. Existe aún poca evidencia en relación con cuáles son las mejores opciones terapéuticas en estos pacientes<sup>9</sup>. Sin embargo, la evidencia disponible apunta al uso de metformina como fármaco de primera línea y a la abstención del uso de sulfonilureas en beneficio de un uso precoz del tratamiento con insulina cuando se progresa en el tratamiento<sup>10</sup>. Sin embargo, como en todos los pacientes, el juicio clínico y la individualización deben guiar las decisiones de tratamiento.

## DIABETES MONOGENICA

De entrada, prescindiremos por su bajísima frecuencia de la DM debida a mutaciones que afectan a la acción de la insulina<sup>1,2</sup>. En este apartado, nos limitaremos a tratar aquellos defectos genéticos que potencialmente se presentan con más frecuencia en nuestras consultas. Las más comunes afectan a la capacidad de secreción de insulina de la célula  $\beta$ . Tradicionalmente, este tipo de diabetes se conocía como diabetes tipo MODY (*maturity-onset diabetes of the young*), aunque actualmente se denominan según el gen en el que reside el defecto que las provoca. Presentan un patrón de herencia autosómica dominante, se suelen diagnosticar en la juventud (habitualmente antes de los 25 años) y con frecuencia plantean el diagnóstico diferencial con DM1.

Las dos formas más habituales de DM debidas a mutaciones en algunos genes que afectan a la secreción de insulina<sup>11</sup> son la diabetes debida a mutaciones que afectan a la función de la GCK y las que afectan al factor de transcripción HNF1 $\alpha$ , cuyas frecuencias como causa de diabetes monogénica en nuestro país son del 80 y el 9 %, respectivamente<sup>12</sup>. Les sigue con mucha menor frecuencia el defecto genético en el factor de transcripción HNF1 $\beta$ , y más raramente los defectos en el gen HNF4 $\alpha$  y otros.

Los pacientes con DM por mutación de GCK presentan hiperglucemia leve (105-144 mg/dl), sin gran elevación de la hemoglobina glucosilada, no reconociéndose incluso algunos como portadores de una DM<sup>13</sup>. No suelen manifestar complicaciones crónicas por la misma levedad de la hiperglucemia.

Los pacientes con DM por mutación de HNF1 $\alpha$  presentan una hiperglucemia de grado muy variable en función de la repercusión funcional de la mutación. Frecuentemente, no requieren insulina o solo dosis bajas en los primeros años, y su diagnóstico diferencial se plantea con la DM1. Muestran buena reserva de secreción de insulina de manera prolongada y autoinmunidad antiislotte negativa.

### Implicaciones en el tratamiento

Las características clínicas de los pacientes con DM por mutación del gen GCK hacen que sean pacientes suscepti-

bles de ser tratados con medidas de estilo de vida durante un período prolongado por la levedad de la hiperglucemia y la poca repercusión en términos de complicaciones crónicas. Por tanto, su diagnóstico tiene clara repercusión pronóstica y terapéutica<sup>11,13,14</sup>.

En el caso de la DM por mutación de HNF1 $\alpha$ , la principal implicación es que el tratamiento de elección de primera línea no es la metformina, sino la utilización de una sulfonilurea, a las que estos pacientes responden adecuadamente con dosis bajas durante un largo período<sup>11,13,14</sup>. Además, en el caso de pacientes con diagnóstico inicial de DM1, la correcta identificación de la mutación implica habitualmente la suspensión del tratamiento con insulina y su sustitución por una sulfonilurea.

Como conclusión general, podemos afirmar que la detección y correcta caracterización de los pacientes con estas formas de DM es clínicamente muy relevante. Esto se debe a que la identificación de estos pacientes tiene implicaciones, con frecuencia, pronósticas y terapéuticas.

## PUNTOS CLAVE

- Es importante la detección de pacientes clasificados como pacientes con DM2 que presentan anticuerpos anti-GAD. Su positividad tiene implicaciones terapéuticas.
- La utilización de la determinación de anticuerpos anti-GAD debería incluirse como determinación habitual en la caracterización de la DM al diagnóstico.
- Las formas más frecuentes de diabetes monogénica en nuestro país son las debidas a mutaciones en el gen GCK, en primer lugar, y, en segundo lugar, la debido al factor de transcripción HNF1 $\alpha$ . Su diagnóstico tiene implicación pronóstica y terapéutica.

## CONFLICTO DE INTERESES

Dídac Mauricio ha recibido honorarios por ponencias o asesoría científica de Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GSK, Lilly, Medtronic, Novartis, Novo Nordisk y Sanofi.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1): S81-90.
2. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet* 2014;383:1084-94.

3. Leslie RD, Kolb H, Schloot NC, Buzzetti R, Mauricio D, De Leiva A, et al. Diabetes classification: grey zones, sound and smoke: Action LADA 1. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24:511-9.
4. Hosszúfalusi N, Vatay A, Rajczy K, Prohászka Z, Pozsonyi E, Horváth L, et al. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care* 2003;26:452-7.
5. Hawa MI, Thivolet C, Mauricio D, Alemanno I, Cipponeri E, Collier D, et al. Metabolic syndrome and autoimmune diabetes: action LADA 3. *Diabetes Care* 2009;32:160-4.
6. Mollo A, Hernández M, Marsal JR, Esquerda A, Rius F, Blanco-Vaca F, et al. Latent autoimmune diabetes in adults is perched between type 1 and type 2: evidence from adults in one region of Spain. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29: 446-51.
7. Brophy S, Yderstraede K, Mauricio D, Hunter S, Hawa M, Pozzilli P, et al. Time to insulin initiation cannot be used in defining autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2008;31:439-41.
8. Hawa MI, Buchan AP, Ola T, Wun CC, DeMicco DA, Bao W, et al. LADA and CARDS: a prospective study of clinical outcome in established adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1643-9.
9. Brophy S, Davies H, Mannan S, Brunt H, Williams R. Interventions for latent autoimmune diabetes (LADA) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9:CD006165
10. 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.
11. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med* 2010;363:2339-50.
12. Estalella I, Rica I, Pérez de Nanclares G, Bilbao JR, Vázquez JA, San Pedro JI, et al. Mutations in GCK and HNF-1alpha explain the majority of cases with clinical diagnosis of MODY in Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:538-46.
13. Hernández M, Mauricio D, Corcoy R. Diabetes monogénica y embarazo. *Av Diabetol* 2007;23:358-64.
14. Schwitzgebel VM. Many faces of monogenic diabetes. *J Diabetes Invest* 2014;5:121-33.