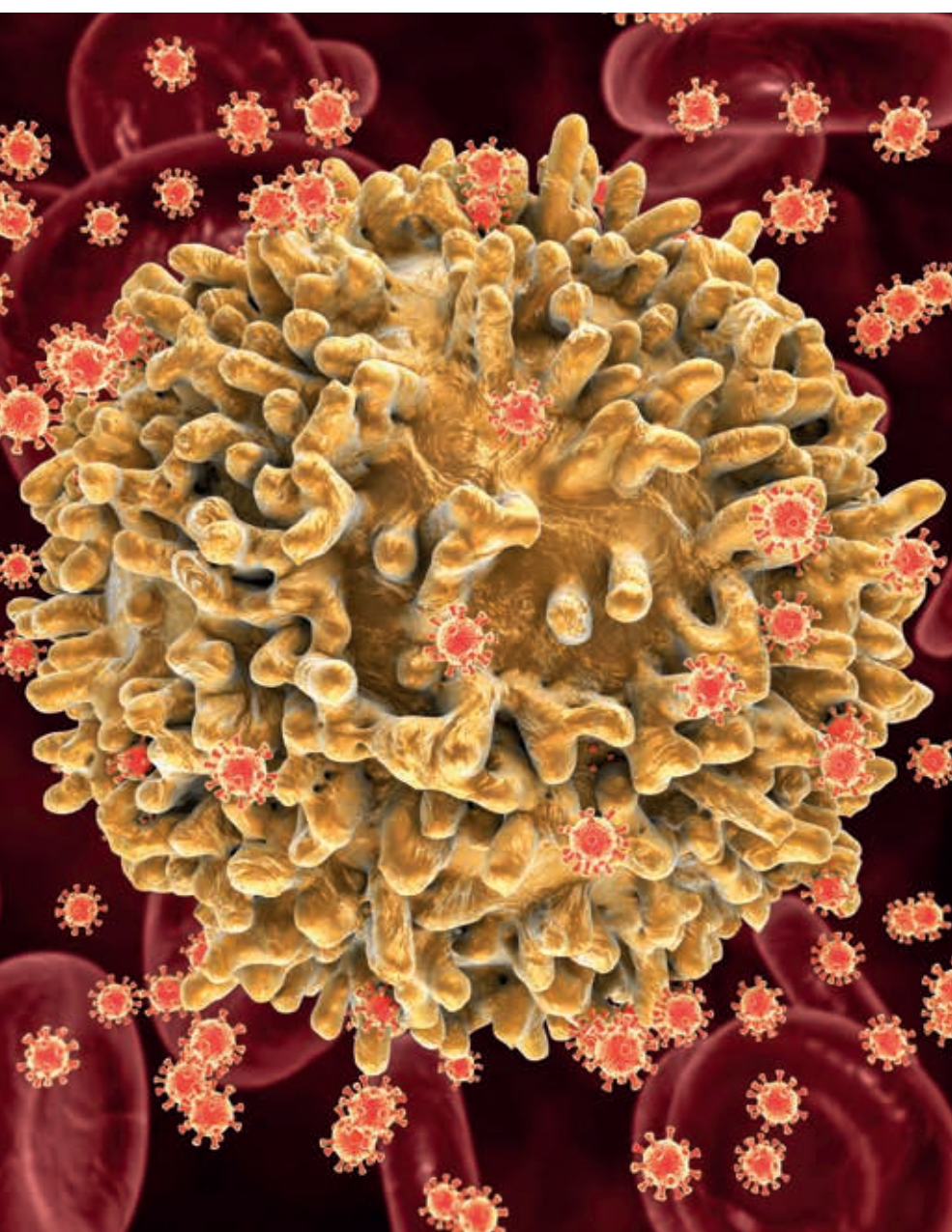


# Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Volumen 10 - Número 03 - 2019  
Periodicidad trimestral



**01** *Editorial*  
Los diez años del blog de  
la Fundación redGDPS

**Mateu Seguí Díaz,  
Enrique Carretero Anibarro**

Página 74

**02** Infección por el virus de la  
inmunodeficiencia humana  
y diabetes mellitus tipo 2

**Anna Llenas Martínez,  
María Queralt Lorente Márquez**

Página 77

**03** Tratar la diabetes mellitus  
en el anciano frágil

**Laura Romera Liébana,  
Francesc Orfila Pernas**

Página 82

**04** Abordaje de las personas con  
diabetes mellitus que fuman:  
caso clínico

**Carlos Martín Cantera**

Página 95

**05** 79.º Congreso de la American  
Diabetes Association

**Jaime Amor Valero,  
Ane Urbina Juez**

Página 101



# Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



Editor de la revista:  
Juan Martínez Candela

Secretarios de redacción:  
Laura Romera Liébana  
Josep Franch Nadal

Comité editorial:  
Enrique Carretero Anibarro  
Antonieta Vidal Tolosa  
Xavier Mundet Tudurí

Web redGDPS:  
www.redgdps.org



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

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

© 2019: De los autores.

© de la edición 2019: 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 el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en las personas afectas del VIH es consecuencia, principalmente, del tratamiento antirretroviral que favorece la insulinoresistencia.

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 comuniquemos al e-mail redaccion@redgdps.org.

## SUMARIO:

### EDITORIAL

**Los diez años del blog de la Fundación redGDPS** 74  
Mateu Seguí Díaz, Enrique Carretero Arribarro

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y diabetes mellitus tipo 2** 77  
Anna Llenas Martínez, María Queralt Lorente Márquez

### HABILIDADES PRÁCTICAS

**Tratar la diabetes mellitus en el anciano frágil** 82  
Laura Romera Liébana, Francesc Orfila Pernas

### CASO CLÍNICO

**Abordaje de las personas con diabetes mellitus que fuman: caso clínico** 95  
Carlos Martín Cantera

### RINCÓN DEL RISING. REFRESCANDO LA DIABETES

**79.º Congreso de la American Diabetes Association** 101  
Jaime Amor Valero, Ane Urbina Juez

## Los diez años del blog de la Fundación redGDPS

Mateu Seguí Díaz<sup>1</sup>, Enrique Carretero Anibarro<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Editor y redactor principal del blog de la Fundación redGDPS. <sup>2</sup> Editor del blog de la Fundación redGDPS

La expansión de internet (y con ello, y de alguna manera, la llamada «democratización de los medios de información») ha sido el hecho que ha permitido la aparición de nuestro blog de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS). La creación de plataformas accesibles y de bajo o nulo coste con las que difundir la información, las ideas o las experiencias al margen de los medios de información habituales controlados por diferentes intereses ha permitido el posicionamiento de nuestro blog de la redGDPS.

La utilización de las redes sociales digitales como Facebook (2004), Twitter (2006) y YouTube (2005) o del mismo WhatsApp (2009) a partir del teléfono móvil ha revolucionado la información al hacerla más independiente y de acceso inmediato. Ha permitido crear opiniones al margen de los cauces habituales de los medios de comunicación.

En este marco, el blog de la redGDPS se creó como un medio de información independiente, como una revista digital de actualización continua encargada de producir y difundir comentarios de los estudios, documentos, noticias y alertas que en el campo de la diabetología se van produciendo y que son de interés para el médico del primer nivel, realizando por y para el médico de familia.

Un blog que se inició espontáneamente hace algo más de 10 años como una labor que se añadía a la habitual del redactor del blog *Quid pro quo*\* (primer firmante de este editorial); un blog para médicos de familia que trata/ba temas diabetológicos dio paso a un recién creado blog de la redGDPS diseñado y mantenido sin coste alguno mediante el sistema de Blogger.

Un blog que se creó como un medio no solo de información, sino también de participación de los integrantes

de la red, pero que, sin embargo, se mantuvo hasta tiempos recientes básicamente como un medio de información con un solo redactor y colaboraciones puntuales.

La incorporación de otro redactor (segundo firmante) inicialmente (y en este último año dos más, de manera fija y no puntual) ha permitido, al margen de incrementar la producción de comentarios (posts), hacerlos más diversos en sus estilos y opiniones.

Unos posts que hemos publicado de una manera continuada e ininterrumpida desde su creación, aun en fiestas, vacaciones u otras situaciones personales, con el fin de no defraudar a nuestros lectores.

Ciertamente, la evolución del mundo digital ha influido en este blog; la expansión de los nuevos sistemas de difusión y de redes sociales (básicamente Twitter) ha modificado la afinidad de los seguidores del blog pasando de mantener una fidelidad (número de entradas por post publicado) a una cierta volatilidad que no ha influido, sin embargo, en las entradas o consultas al blog globalmente.

Nuestro afán por informar nos ha llevado a afrontar nuevos retos que hemos creído necesarios e importantes, como es el hecho de comentar y traducir en tiempo récord los *Standards of Medical Care* de la American Diabetes Association y de dar información rápida y veraz de las más recientes comunicaciones presentadas en los principales congresos internacionales de diabetología, aun no encontrándonos, en la mayoría de los casos, físicamente en ellos.

En el tercer trimestre del año pasado llegamos a la cifra simbólica del millón de entradas o consultas (con medias superiores a 13 000 mensuales) y números muy superiores a estos en su repercusión en redes sociales (Twitter, Facebook,

\* <http://borinot-mseguid.blogspot.com/>

etc.), lo que supuso un hito para nuestra redGDPS que comunicamos en la Primary Care Europe Diabetes Conference realizada en Barcelona entre el 13 y el 14 de abril de 2018.

En la actualidad, con una década a cuestas (enero de 2019) y a punto de llegar a los 1000 posts publicados (971 publicados el 23 de julio de 2019), que significan una media de 100 posts anuales y bastante más de mil artículos científicos comentados, podemos aventurar que somos el blog (o de los blogs) más prolíficos en este campo en lengua española.

Dada su calidad, continuidad y espíritu crítico, la repercusión de este medio ha trascendido el ámbito de la Atención Primaria y extiende su influencia incluso más allá del

territorio español, de manera que alcanza el liderazgo en la difusión científica sobre diabetes en lengua castellana.

En este aspecto, consideramos relevante aumentar la participación de nuestros lectores, pensamos que es la mejor forma de recibir un *feedback* que nos ayude a detectar posibles áreas de mejora y, por supuesto, de recibir nuevos puntos de vista; por este motivo emplazamos a nuestros lectores más fieles a que, cuando lo consideren, participen activamente a través de sus comentarios y propuestas.

Finalmente, no se puede entender un medio de divulgación científica si no es con un espíritu crítico, así que la discrepancia y la crítica constructiva es y debe ser nuestro objetivo prioritario.

### **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

---

- Seguí M, Carramiñana F, García J, Franch J; redGDPS. The impact on health professionals of the redGDPS network blog at the time of reaching 1,000,000 queries. Poster 1272. In:

15th Primary Care Diabetes Europe Conference. Barcelona, España, 13-14 de abril de 2018.

## Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y diabetes mellitus tipo 2

Anna Llenas Martínez<sup>1</sup>, María Queralt Lorente Márquez<sup>2</sup>

Médico de familia. <sup>1</sup>Área Básica de Salud de Tárrega (Lérida). <sup>2</sup>Equipo de Atención Primaria de Navàs-Balsareny (Barcelona)

### INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) califica la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como un importante problema de salud pública. A finales de 2016 había aproximadamente 36,7 millones de personas infectadas, y se produjeron 1,8 millones de nuevos diagnósticos, la mayoría en el África subsahariana.

España es uno de los países de Europa occidental con mayor incidencia de VIH. En 2017 se registró una tasa de 7,26/100 000 habitantes de nuevos diagnósticos, y se estima que actualmente viven en nuestro país entre 130 000 y 160 000 personas con VIH<sup>1</sup>.

Desde la introducción del tratamiento antirretroviral (TAR) en los años noventa, el curso y pronóstico de esta infección ha cambiado mucho, ya que ha pasado de ser una infección subaguda de elevada mortalidad a una enfermedad crónica<sup>2</sup>.

No obstante, el estado de inflamación crónico secundario al VIH, la «inmunosenescencia» o deterioro precoz del sistema inmunitario, la presencia de coinfecciones y la exposición prolongada a TAR dan lugar a un aumento de la fragilidad de estos pacientes, a un envejecimiento precoz, a una mayor vulnerabilidad a los factores de riesgo cardiometabólicos y a una disminución de la esperanza de vida de entre 10 y 15 años respecto a la de la población general. La patología crónica es la principal causa de hospitalización y muerte de estos pacientes en nuestro medio<sup>2,3</sup>.

Por todo ello, hoy en día estas personas requieren un enfoque multidisciplinar e integral de la patología crónica y de los factores de riesgo cardiovascular asociados<sup>3,4</sup>.

### DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN EL PACIENTE CON VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad mundial con una prevalencia global del 6,6 % según datos de la International

Diabetes Federation (IDF), y del 13,8 % en nuestro país<sup>5</sup>. Es una enfermedad sistémica y un importante factor de riesgo para el desarrollo de patología cardiovascular, tanto en la población general como en la población con VIH.

La alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono en forma de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa o DM tipo 2 (DM2) es elevada en esta población, con una incidencia de DM2 hasta cuatro veces mayor que en personas seronegativas, y con una prevalencia que varía de un 2,5 a un 10,5 % según los estudios. También se ha relacionado la exposición acumulada a TAR con el aumento de la incidencia de DM2<sup>6,7</sup>.

Las alteraciones en el metabolismo de la glucemia constituyen un importante factor de riesgo para el desarrollo de patología cardiovascular. Por este motivo, diferentes sociedades científicas han realizado documentos de consenso sobre el manejo de la DM2 en el paciente con VIH.

### Fisiopatología y factores de riesgo

La etiología de la hiperglucemia en el paciente con VIH es multifactorial: intervienen factores relacionados con la propia infección y con su tratamiento, así como factores individuales de cada persona<sup>8,9</sup>.

### Factores clásicos de riesgo de diabetes mellitus

Los factores clásicos de riesgo de DM son los mismos que para la población seronegativa (edad avanzada, sexo masculino, índice de masa corporal elevado, raza, etc.).

### Factores relacionados con el virus de la inmunodeficiencia humana

Pese a la disminución de la carga viral con el tratamiento, la infección por el VIH provoca una activación inmunitaria



crónica que da lugar a la secreción continuada de citosinas como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  e interleucinas 6 y 1B, que afectan al metabolismo de la glucosa y contribuyen a la resistencia a la insulina<sup>8,9</sup>.

Algunas proteínas propias del VIH (Tat y Vpr) también aumentan la secreción de citosinas, bloquean la absorción de ácidos grasos libres por los adipocitos y disminuyen la translocación del receptor GLUT-4 (*glucose transporter type 4*), relacionado con el transporte de glucosa al medio intracelular, lo que contribuye al aumento de la resistencia periférica a la insulina. Presentar unos valores más bajos de CD4 también se ha relacionado con una mayor resistencia a la insulina.

Por otro lado, este estado de inflamación crónica altera también la barrera intestinal, haciéndola más permeable al paso de bacterias y modificando la composición de la microbiota. En los últimos años se ha documentado que la composición de la microbiota tiene un peso muy importante en el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucemia y de la obesidad<sup>8,9</sup>.

### Coinfección por el virus de la hepatitis C

La prevalencia de DM2 se eleva de un 2,8 a un 5,8 % en la población con VIH si estos pacientes presentan coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC), debido al aumento del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  intrahepático y a la esteatosis hepática secundaria a la inflamación<sup>8-10</sup>.

### Lipodistrofia

Este síndrome se caracteriza por la lipoatrofia de la grasa subcutánea periférica y la acumulación central (abdominal y visceral). La acumulación de grasa visceral activa la secreción de citocinas inflamatorias que contribuyen a la resistencia a la insulina. Hay varios factores relacionados con el riesgo de lipodistrofia, como el sexo, la edad o el índice de masa corporal previa al inicio del tratamiento y el TAR. Dentro de los TAR, los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN) y los inhibidores de la proteasa (IP) son los más importantes que se deben tener en cuenta, sobre todo la **estavudina** y la **zidovudina**<sup>8,11</sup>.

### Fármacos

Los ITIAN producen toxicidad mitocondrial por la inhibición de la ADN- $\gamma$ -polimerasa, que daña el tejido hepático, muscular y adiposo y contribuye a la lipoatrofia y a la resis-

tencia a la insulina. El riesgo es más elevado con la **estavudina**, pero también se ha descrito con zidovudina<sup>8,10,12</sup>.

El efecto de los IP sobre la resistencia a la insulina y la hiperglucemia ya fue descrito en 1998 por la Food and Drug Administration (FDA), que realizó una alerta con indinavir y el desarrollo de DM2. Este grupo farmacológico contribuye a la resistencia a la insulina por la inhibición del transportador GLUT-4, que realiza la entrada de glucosa en la célula en el tejido muscular y adiposo. No todos los IP tienen el mismo efecto sobre el metabolismo de la glucosa, ya que el amprenavir no afecta al GLUT-4, por lo que su efecto es mínimo sobre la sensibilidad periférica a la insulina<sup>7,8,12</sup>.

Hasta el momento no hay conocimiento de que el resto de familias farmacológicas disponibles aumenten el riesgo de DM en personas con VIH.

### Otros factores

Consumo de tóxicos (alcohol, tabaco, cannabis, etc.), psicofármacos, coinfecciones por virus hepatotropos diferentes al VHC (que son más frecuentes en esta población), etc.

### Diagnóstico

Las guías actuales de la European AIDS Clinical Society (EACS) y la American Diabetes Association (ADA) recomiendan<sup>4,13,14</sup>:

- Determinación de la glucosa basal en el momento del diagnóstico del VIH, previo al inicio del TAR, a los tres y seis meses de tratamiento y siempre que haya un cambio farmacológico.
- Determinación anual.
- Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG):
  - Si existen factores de riesgo para DM2: antecedentes familiares de DM2, obesidad, síndrome metabólico o coinfección por el VHC.
  - Cuando hay un resultado de glucemia basal alterado.

A diferencia de las personas seronegativas, la hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) no se recomienda como medida de diagnóstico, porque subestima el valor real de glucemia en sangre en estos pacientes como consecuencia de varios factores: un mayor volumen corpuscular medio por el tratamiento con ciertos TAR (**abacavir**, **zidovudina** o **estavudina**), valores bajos en sangre de haptoglobina, niveles bajos de CD4 y el recambio rápido de eritrocitos que disminuye en el tiempo en que la hemoglobina puede ser glucosilada<sup>15</sup>.

Los criterios diagnósticos para DM son similares a los de la población general<sup>4,14</sup>:

- Glucemia basal:  $\geq 126$  mg/dl en dos determinaciones.
- HbA<sub>1c</sub>:  $\geq 6,5$  %.
- TTOG con glucemia a las 2 horas superior a 199 mg/dl.

Las guías de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) plantean utilizar un punto de corte de HbA<sub>1c</sub> del 5,8 % por su mayor sensibilidad y especificidad<sup>4</sup>, aunque esto no ha sido aprobado por el resto de sociedades.

La detección de las complicaciones se hace con el seguimiento de albuminuria y fondo de ojo anualmente.

### Objetivos de control

El objetivo de control metabólico es similar al de la población general. Se recomienda una HbA<sub>1c</sub> inferior o igual al 7 %, individualizando según edad, esperanza de vida, comorbilidades y riesgo de hipoglucemias.

Idealmente, la glucemia preprandial debe ser inferior a 130 mg/dl (7,2 mmol/l) y la posprandial debe ser inferior a 180 mg/dl (10 mmol/l)<sup>4,13</sup>.

### Tratamiento

El tratamiento no difiere del de las personas seronegativas, salvo en algunas consideraciones que se deben tener en cuenta.

El primer paso es la educación diabetológica y los cambios en los hábitos de vida.

Si tras esto no se consigue un buen control metabólico, el tratamiento de primera línea, salvo contraindicaciones, es la **metformina**, fármaco del grupo de las biguanidas que mejora la resistencia periférica a la insulina. Es un medicamento seguro, pero en el paciente con VIH puede empeorar la lipotrofia por la pérdida de peso; aumenta el riesgo de acidosis láctica en combinación con fármacos de la familia ITIAN (en particular, zidovudina, didanosina y estavudina); se debe ajustar la dosis de metformina si se administra junto con dolutegravir, ya que aumenta sus niveles plasmáticos; y existe riesgo de toxicidad renal en la administración conjunta con tenofovir<sup>3,4,14</sup>.

Como segundo escalón terapéutico existen varias opciones igualmente válidas:

- La **pioglitazona** (tiazolidinediona) es un buen fármaco en casos de lipotrofia, dado que aumenta el

depósito de grasa periférica. No obstante, se debe tener en cuenta el mayor riesgo de fractura osteoporótica, el cáncer de vejiga y el riesgo de descompensación de insuficiencia cardíaca.

- Las **sulfonilureas** no se consideran fármacos de elección, ya que el mecanismo principal de la DM2 en el VIH es la resistencia periférica a la insulina. Se reservan para pacientes no obesos con hiperglucemia grave. Se debe tener precaución cuando se administran conjuntamente con inductores o inhibidores del citocromo P450 2C9 como ritonavir (inductor) o efavirenz (inhibidor).

El resto de grupos farmacológicos se ha estudiado poco en el paciente con VIH. Las incretinas (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, los análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2) son una opción interesante, dadas las pocas interacciones con el TAR, la disminución de peso y los resultados positivos en mortalidad cardiovascular, pero sin evidencia aún en la literatura en el paciente con VIH<sup>16</sup>.

Finalmente, si no es posible el control con combinaciones de hipoglucemiantes orales, si la hiperglucemia es grave (HbA<sub>1c</sub> superior al 9 %) o bien se trata de una DM tipo 1, se recomienda la insulino terapia con las mismas pautas que en la población sin VIH<sup>3,4</sup>.

Cabe recordar que el paciente con VIH y DM2 requiere un abordaje multifactorial de los diferentes factores de riesgo cardiovascular asociados (presión arterial, dislipemia, función renal), educación en los hábitos de vida y abandono del hábito tabáquico.

### CONCLUSIONES

- La DM es hasta cuatro veces más frecuente entre la población con infección por VIH y TAR.
- El mecanismo patogénico es multifactorial y el TAR es uno de los principales factores etiológicos que se deben tener en cuenta.
- Se recomienda determinar una glucemia basal en el momento del diagnóstico de la infección, al inicio de TAR, en cada cambio de tratamiento y cada 6-12 meses una vez estabilizado el tratamiento.
- El TTOG se debería hacer a todas las personas con VIH y factores de riesgo para DM2, así como en aquellos casos con glucemia basal alterada.

- La HbA<sub>1c</sub> no sirve como medida de cribado en los pacientes con VIH, ya que subestima los valores de glucemia en plasma.
- El objetivo de control metabólico es el mismo que para la población general, teniendo en cuenta la edad y las comorbilidades asociadas.
- El algoritmo terapéutico es el mismo que en la población seronegativa. La metformina es la primera opción farmacológica excepto en pacientes con lipoatrofia marcada, riesgo de acidosis láctica o enfermedad renal.
- Tras la metformina puede utilizarse cualquier otro grupo farmacológico en función de las características del paciente.
- La insulina se reserva para pacientes con DM2, hiperglucemia grave o mal control metabólico pese a un tratamiento oral óptimo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA en España 2017. Sistema de información sobre nuevos diagnósticos de VIH. Registro nacional de casos de SIDA. Madrid: Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación-Centro Nacional de Epidemiología-ISCIII; 2018. Disponible en: URL: [http://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/InformeVIH\\_SIDA\\_2018\\_21112018.pdf](http://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/InformeVIH_SIDA_2018_21112018.pdf). Último acceso: 17 de julio de 2019.
2. Hodes RJ, Sierra F, Austad SN, Epel E, Neigh GN, Erlandson KM, et al. Disease drivers of aging. *Ann NY Acad Sci* 2016;1386:45-68.
3. Rodríguez RP, Puerto MJG, Dueñas C, Candela CG, Estrada V, Villar NGP, et al. Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33:40.e1-40.e16.
4. European AIDS Clinical Society (EACS). Guía clínica. Versión 9 de octubre de 2017. European AIDS Clinical Society Soc; 2017. Disponible en: <https://www.eacsociety.org/files/guidelines-9.0-spanish.pdf>. Último acceso: 11 de julio de 2019.
5. 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.
6. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:105-14.
7. Avari P, Devendra S. Human immunodeficiency virus and type 2 diabetes. *London J Prim Care (Abingdon)* 2017;9:38-42.
8. Hulgán T. Factors associated with insulin resistance in adults with hiv receiving contemporary antiretroviral therapy: a brief update. *Curr HIV/AIDS Rep* 2018;15:223-32.
9. Pedro MN, Rocha GZ, Guadagnini D, Santos A, Magro DO, Assalin HB, et al. Insulin resistance in HIV-patients: causes and consequences. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:1-10.
10. Araujo S, Bañón S, Machuca I, Moreno A, Pérez-Elías MJ, Casado JL. Prevalence of insulin resistance and risk of diabetes mellitus in HIV-infected patients receiving current antiretroviral drugs. *Eur J Endocrinol* 2014;171:545-54.
11. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, Mesquita J, Matos MJ, Madureira AJ, et al. Lipodystrophy defined by Fat Mass Ratio in HIV-infected patients is associated with a high prevalence of glucose disturbances and insulin resistance. *BMC Infect Dis* 2012;12:1-10.
12. Fleischman A, Johnsen S, Systrom DM, Hrovat M, Farrar CT, Frontera W, et al. Effects of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, stavudine, on glucose disposal and mitochondrial function in muscle of healthy adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:1666-73.
13. American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes-2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S4-128. Disponible en: [care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement\\_1](http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1). Último acceso: 25 de julio de 2019.
14. Monroe AK, Glesby MJ, Brown TT. Diagnosing and managing diabetes in HIV-infected patients: Current concepts. *Clin Infect Dis* 2015;60:453-62.
15. Slama L, Palella FJ, Abraham AG, Li X, Vigouroux C, Pialoux G, et al. Inaccuracy of haemoglobin A1c among HIV-infected men: effects of CD4 cell count, antiretroviral therapies and haematological parameters. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:3360-7.
16. Han JH, Gordon K, Womack JA, Gibert CL, Leaf DA, Rimland D, et al. Comparative effectiveness of diabetic oral medications among HIV-infected and HIV-uninfected veterans. *Diabetes Care* 2017;40:218-25.



## Tratar la diabetes mellitus en el anciano frágil

Laura Romera Liébana<sup>1</sup>, Francesc Orfila Pernas<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médico de Familia. Centro de Atención Primaria Raval Nord. Institut Català de la Salut. Barcelona. <sup>2</sup> Unitat de Suport a la Recerca Barcelona. Instituto Universitario de Investigación en Atención Primaria Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol). Institut Català de la Salut. Barcelona

*Ambos son integrantes del Grupo de investigación para la prevención, diagnóstico y manejo de la fragilidad y declive funcional, tanto físico como cognitivo, en la gente mayor.*

### INTRODUCCIÓN

Con una prevalencia de diabetes mellitus (DM) en mayores de 65 años del 26 %<sup>1</sup> y una población cada vez más envejecida, es necesario disponer de las herramientas adecuadas para enfrentarse a los desafíos del control de la enfermedad en los pacientes ancianos. De todos ellos, uno de los aspectos que más va a dificultar nuestra labor como diabetólogos es la coexistencia de la DM con la fragilidad.

Durante años ha existido controversia en el concepto de fragilidad por ser esta una «noción escurridiza» en cuanto a sus múltiples definiciones, modelos y criterios propuestos<sup>2</sup>. Existe actualmente un consenso cada vez mayor<sup>3</sup> que la define como un **síndrome geriátrico** complejo caracterizado por la disminución de la reserva fisiológica que engloba la **pérdida de múltiples dominios**, no solo metabólico, muscular e inmunológico, sino también de funcionamiento cognitivo y social, que causa un estado de **vulnerabilidad** en el que la capacidad de la respuesta homeostática a **agentes estresantes** se ve claramente reducida<sup>4</sup>. Además, la fragilidad es un buen predictor de eventos adversos de salud a corto, medio y largo plazo<sup>5,6</sup>. De esta definición se infiere que la fragilidad induce un envejecimiento patológico y disfuncional, en contraposición a la idea de envejecimiento fisiológico y saludable; de hecho, el concepto de envejecimiento sano no está ligado únicamente al de ausencia de enfermedad, sino que, como sentencia la Organización Mundial de la Salud (OMS): «La salud del anciano se mide en términos de función»<sup>7</sup>.

Por otro lado, dos entidades van de la mano de la fragilidad, que, si bien están interrelacionadas entre sí, se consideran diferenciadas de ella: se trata de la **comorbilidad** y la **discapacidad**, potenciadora (la primera) y consecuencia (la segunda) de la deriva frágil. Cada una de ellas es frecuente en la población mayor, puede aparecer de forma individualizada o asociada y contribuye a la complejidad y vulnerabilidad de este grupo poblacional, y ambas son factores de riesgo de eventos adversos de salud (figura 1)<sup>8</sup>.

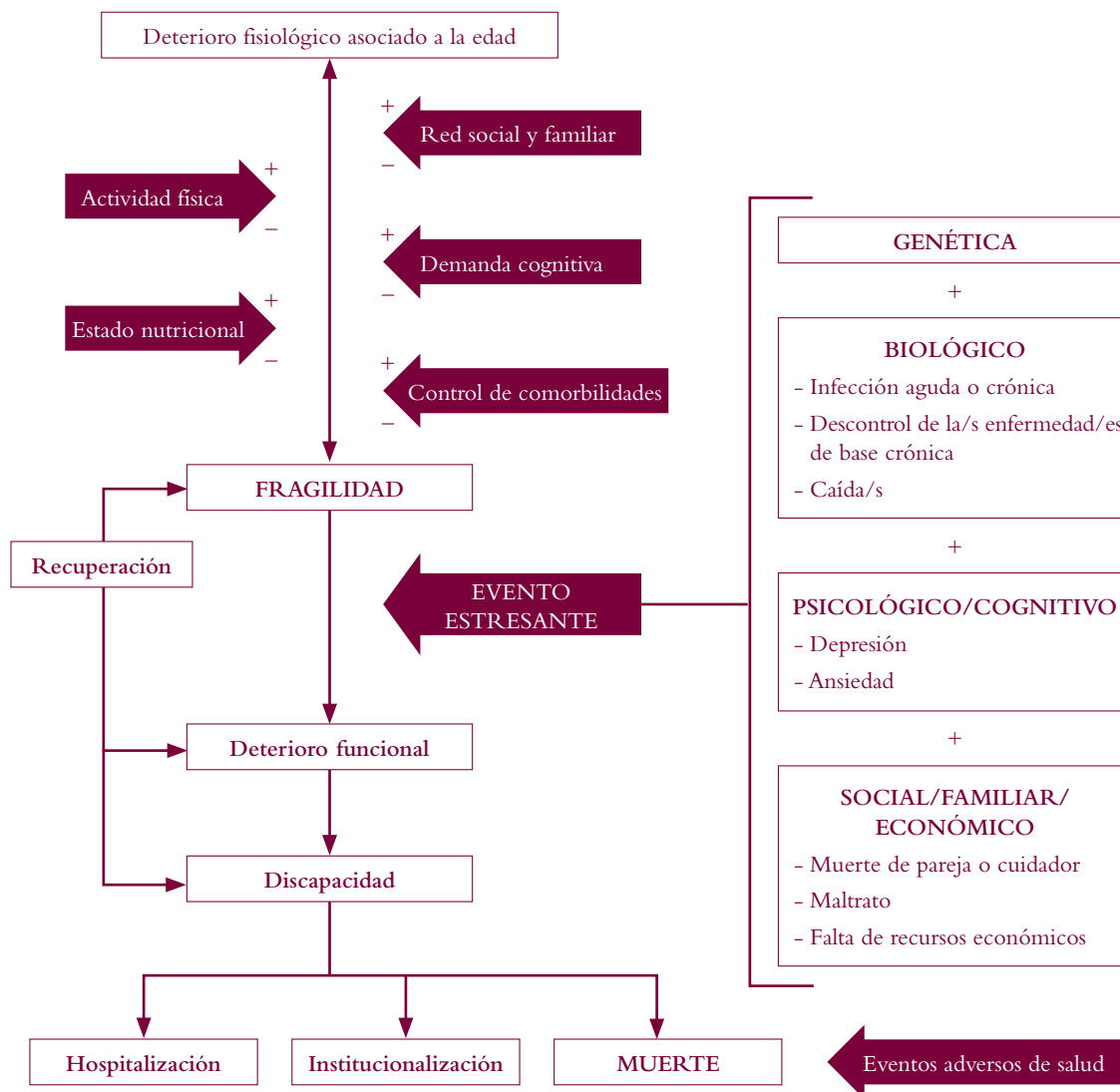
La DM es una **comorbilidad proinflamatoria** que **predispone a la fragilidad** en las personas de edad avanzada, en un proceso que podemos denominar *inflammaging*, al producirles una **reducción de la movilidad** por sus efectos directos en el sistema musculoesquelético. Tanto es así que la presencia de DM en el anciano **duplica el riesgo de deterioro funcional** y contribuye a una mayor vulnerabilidad para padecer otras comorbilidades<sup>9</sup>: predispone a un mayor número de eventos cardiovasculares, al desarrollo de otros síndromes geriátricos y a generar efectos secundarios derivados del propio tratamiento farmacológico (hipoglucemias), lo que perpetúa el declive físico, cognitivo y funcional en los ancianos<sup>10</sup>. Los últimos estudios sugieren que, a mayor duración de la DM, mayor deterioro de la función y masa muscular medida por fuerza cuadricepsital<sup>11</sup> y una marcha más lenta en los adultos mayores ( $\geq 65$  años)<sup>12</sup>. Además, hasta el 28 % de las personas con DM requiere ayuda con las actividades de la vida diaria (en comparación con el 16 % en las personas sin DM)<sup>13</sup>.

En la vejez, más que en otras etapas vitales, el glucocentrismo ha de ceder el paso a objetivos terapéuticos individualizados, donde la valoración integral del paciente se hace imprescindible y se debe reforzar la toma de decisiones compartidas. El abordaje del mayor con DM no debe centrarse ya tanto en la expectativa de vida, sino en la calidad de vida<sup>14</sup>.

### PARTICULARIDADES DEL PACIENTE ANCIANO CON DIABETES MELLITUS

Los cambios fisiológicos producidos por el propio envejecimiento se manifiestan *per se* a través de una gran heterogeneidad clínica; si a la persona que envejece le añadimos la carga de la DM, se producen una serie de características derivadas de los cambios intrínsecos del metabolismo de la glucosa, la duración de esta patología, la presencia de otras comorbilidades y la polifarmacia (tabla 1). Debido a estos cambios estructurales

Figura 1. Cascada de la fragilidad



Modificada de Morley et al.<sup>8</sup>.

y funcionales en particular, el inicio de la DM en la ancianidad se puede alejar de la tríada clásica. Los ancianos con DM, además de un mayor número de comorbilidades asociadas, tienen un riesgo más elevado de depresión, deterioro cognitivo y pérdida de capacidad funcional que un anciano sin DM<sup>15</sup>.

### VALORACIÓN CLÍNICA Y FUNCIONAL INTEGRAL DEL MAYOR CON DIABETES MELLITUS

La detección precoz de la fragilidad resulta primordial para un manejo adecuado del paciente anciano, y especialmente si este padece DM; una valoración geriátrica integral (VGI)

se impone para poder fijar planes individualizados de objetivos terapéuticos consensuados con el paciente y aplicar intervenciones que sean eficaces en la preservación de su capacidad funcional el mayor tiempo posible.

De manera pragmática, proponemos el siguiente esquema de cribado de fragilidad para, a continuación, en caso de presentar un *screening* positivo, aplicar una VGI, atendiendo al abordaje final de los objetivos glucémicos del anciano con DM según las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA)<sup>16</sup> (figura 2). Sin embargo, no existe un acuerdo entre las diferentes guías en cuanto a cifras exactas de hemoglobina glucosilada en el control glucémico, cifras de presión arterial y perfil lipídico de los pacientes ancianos frágiles<sup>9</sup>.

**Tabla 1.** Principales cambios fisiopatológicos asociados al envejecimiento y al envejecimiento con diabetes mellitus en el cuerpo humano

Órgano o sistema	Cambios por envejecimiento	Cambios específicos por diabetes
Cambios en la composición corporal	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ volumen corporal de agua</li> <li>↓ masa muscular magra</li> <li>↓ requerimientos energéticos diarios</li> </ul>	<p><b>Alteración de la distribución de la grasa corporal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↑ grasa abdominal, ± visceral, ± interfibras musculares y tejido conectivo, ± subcutánea (= obesidad sarcopénica)</li> </ul>
Sistema cardiovascular	<p><b>Remodelación vascular:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↑ grosor de la capa íntima arterial</li> <li>↑ rigidez vascular</li> </ul> <p><b>Presión arterial:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↓ alteración en la regulación del tono vascular</li> <li>↑ producción de NO</li> <li>↑ PA sistólica</li> <li>↓ PA diastólica</li> <li>↑ tras carga</li> </ul> <p><b>Cardíacos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↓ frecuencia cardíaca máxima</li> <li>↓ gasto cardíaco en esfuerzo</li> </ul>	<p><b>Alteraciones funcionales plaquetarias:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↓ disminución de producción de NO</li> <li>↑ activación de la vía del AA</li> <li>↑ síntesis y secreción del TxA2</li> <li>↑ hidrólisis del PI: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteración de la homeostasis del calcio y magnesio</li> <li>- Disminución del receptor de PGI2</li> </ul> </li> <li>↓ disminución en la permeabilidad de la membrana</li> <li>↑ aumento de la expresión de los receptores de GPIb y GPIIb/IIIa</li> <li>↑ aumento del estrés oxidativo</li> <li>+</li> <li>↑ riesgo trombótico</li> <li>+</li> <li>↑ ateromatosis</li> <li>=</li> <li>↑ <b>alteración de la función endotelial</b></li> </ul> <p><b>Alteraciones cardíacas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↑ insuficiencia cardíaca</li> <li>↑ de ERO → hipoxia neuronal de los nervios sensitivos primarios → <b>neuropatía</b></li> </ul>
Aparato respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ movimiento ciliar del epitelio bronquial</li> <li>↓ reflejo tusígeno</li> <li>↓ percepción de disnea</li> <li>↓ distensibilidad pulmonar</li> <li>↓ FEV<sub>1</sub> y FVC (30 ml/año en promedio)</li> <li>↓ presión parcial de oxígeno arterial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ FEV<sub>1</sub> y FVC (&gt;30 ml/año en promedio)</li> <li>↑ asociación a déficit de α-1-antitripsina</li> </ul>
Sistema nervioso	<p><b>Central:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↓ peso y volumen de predominio frontal</li> <li>↓ número de neuronas y sinapsis en la sustancia gris</li> </ul> <p><b>Cognición:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↓ velocidad de procesamiento de información y respuesta</li> <li>↓ ejecución de operaciones mentales y perceptuales</li> </ul> <p><b>Periférico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↓ velocidad de conducción nerviosa</li> <li>↓ número de placas neuromusculares</li> </ul> <p><b>Autónomo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↑ niveles plasmáticos de NA</li> <li>↓ expresión de receptores cardíacos y vasculares para NA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ pericitos intramurales microvasculares de la retina → retinopatía diabética</li> <li>↑ lesiones de la microcirculación → mayor asociación a demencia vascular</li> <li>↑ depósitos de la proteína β-amiloide → formación de ovillos neurofibrilares, similar a la EA</li> <li>↑ recaptación de serotonina y NA → mayor asociación a depresión</li> </ul> <p><b>Anomalías de la señalización celular:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↑ diacilglicerol</li> <li>↑ proteína cinasa C</li> <li>Desregulación del canal de Na<sup>+</sup></li> <li>↑ desmielinización → <b>polineuropatía diabética</b></li> </ul>
Riñón	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ masa renal a expensas de la corteza</li> <li>↓ flujo sanguíneo renal (10 % por década después de los 50 años)</li> <li>↓ depuración de creatinina (1 ml/min/año después de los 50 años)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ hiperfiltración</li> <li>+</li> <li>estimulación de factores de crecimiento y citocinas</li> <li>=</li> <li>nefropatía diabética</li> </ul>

Continúa en la página siguiente

**Tabla 1.** (Continuación.) Principales cambios fisiopatológicos asociados al envejecimiento y al envejecimiento con diabetes mellitus en el cuerpo humano

Órgano o sistema	Cambios por envejecimiento	Cambios específicos por diabetes
Aparato digestivo	↓ producción de saliva (solo afecta al 25 % de los adultos mayores) ↓ vaciamiento gástrico ↓ secreción de pepsina y ácido clorhídrico ↓ enzimas microsomales hepáticas (citocromo P450 CYP3A) ↓ fase I (oxidativa del metabolismo hepático)	↓ VIP + ↓ CGRP = disminución del peristaltismo → mayor asociación a gastroparesia diabética ↓ GLP1 + ↓ GIP = ↓ efecto incretina
Sistema endocrinológico	<b>Disminución de la masa y producción hormonal de las glándulas:</b> ↑ PTH, ↓ vitamina D, ↓ calcitonina: mayor riesgo de osteoporosis ↓ TSH: mayor riesgo de hipotiroidismo ↑ Cortisol y aldosterona → ↑ PA ↓ HGH ↓ insulina y ↓ IGF-I → <b>aumento del riesgo de diabetes</b> ↓ DHEA, ↓ estradiol, ↓ testosterona	<b>Alteración del metabolismo de la glucosa:</b> ↓ células β pancreáticas → ↓ secreción de la insulina ↑ resistencia a la insulina → ↓ autofagia → ↑ degradación proteica → disfunción mitocondrial → ↓ masa muscular → induce a <b>sarcopenia</b> ↑ lipólisis ↑ gluconeogénesis ↓ IGF-I ↓ adiponectina ↑ leptina  En general, ↑ GBA ↑ hiperglucemia mantenida → ↑ sorbitol → ↑ agua intracristalina → predisposición a cataratas
Sistema inmunitario	<b>Inmunosenescencia:</b> Involución del timo: ↓ linfocitos T ↓ linfocitos B ↑ células NK	↑ en la producción de citocinas proinflamatorias → ↑ asociación a infecciones agudas

AA: ácido araquidónico; CGRP: proteínas relacionadas con calcitonina G; DHEA: dehidroepiandrosterona; EA: enfermedad de Alzheimer; ERO: especies reactivas de oxígeno; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; GBA: glucemia basal alterada; GIP: polipéptido inhibidor gástrico; GLP1: péptido similar al glucagón tipo 1; GP: glucoproteína; HGH: hormona del crecimiento humano; IGF-I: factor de crecimiento insulínico tipo I; NA: noradrenalina; NK: *natural killer*; NO: óxido nítrico; PA: presión arterial; PGI2: prostaciclina; PI: fosfatidilinositol; PTH: parathormona; TSH: hormona estimulante de la tiroides; TxA2: tromboxano; VIP: péptido intestinal vasoactivo.

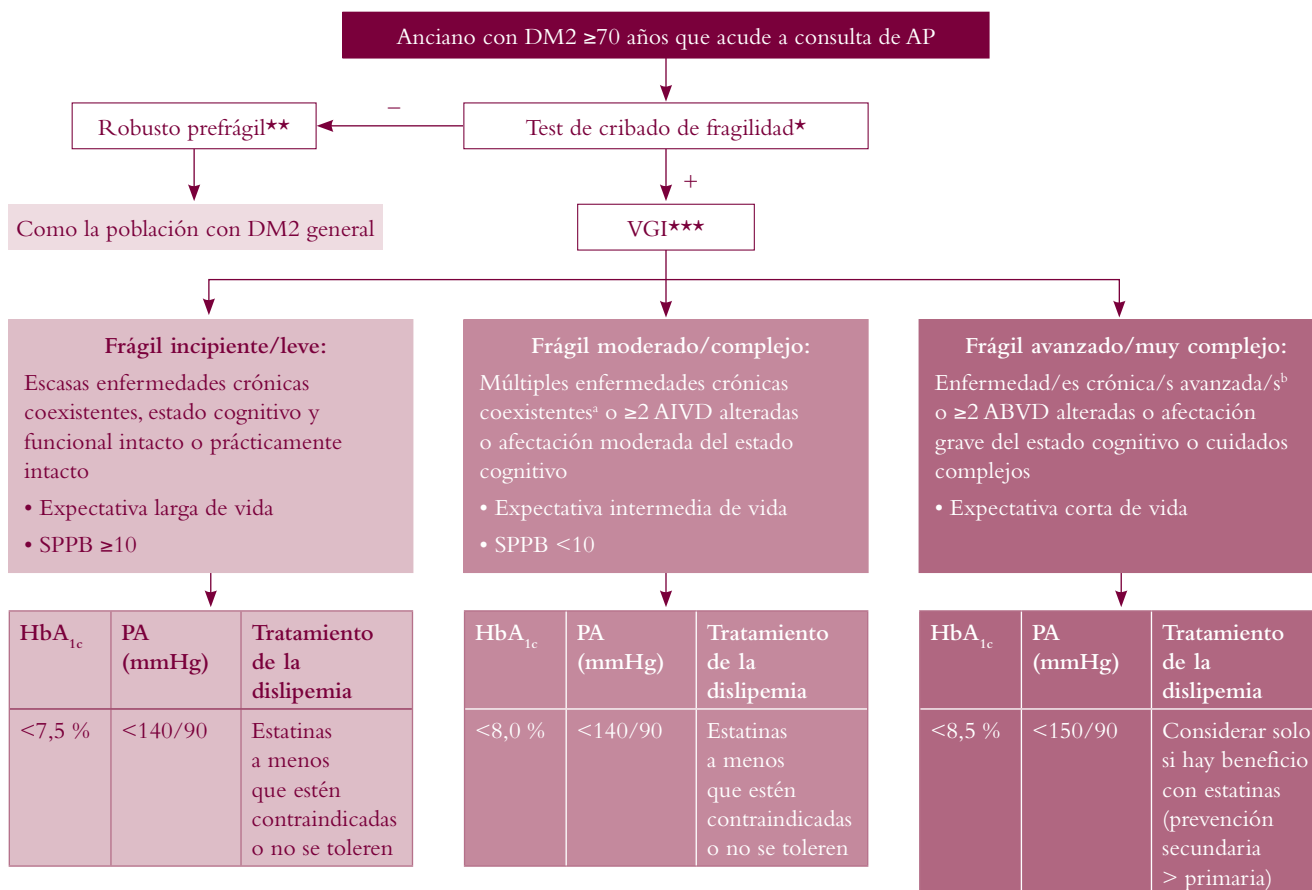
### Test de cribado de fragilidad en el anciano

Este apartado no está exento de controversia, tal como sucede con el concepto mismo de fragilidad, debido a la falta de un instrumento único universal que la pueda «medir». Se han establecido múltiples cuestionarios, escalas o fórmulas, entre las que podemos destacar por su uso más pragmático y extendido las siguientes:

- La **escala Gérontopôle**<sup>17</sup>, que formula seis preguntas respecto a la independencia para las activi-

dades básicas de la vida diaria, la pérdida de peso, la presencia de fatiga o cansancio, la movilidad, la memoria y la disminución en la velocidad de la marcha. Si el médico identifica una de estas áreas como preocupante, se le pregunta: «En su propia opinión clínica, ¿cree usted que su paciente es frágil y se encuentra en un mayor riesgo para otras discapacidades?». Es esta última pregunta la de mayor peso para identificar a los pacientes que son frágiles.

**Figura 2.** Esquema para el manejo del anciano con diabetes mellitus en cuanto a objetivos glucémico, de presión arterial y tratamiento de la dislipemia según su estado funcional



Modificada de la American Diabetes Association<sup>12</sup>.

\* Test de cribado de fragilidad (véase «Test de cribado de fragilidad en el anciano»).

\*\* «Prefrágil» se refiere al concepto de paciente anciano que cumple uno o dos criterios del fenotipo físico de fragilidad establecido por Fried et al.

\*\*\* VGI, cuyas dimensiones principales se detallan en «Valoración geriátrica integral».

<sup>a</sup> Se refiere a condiciones de salud que requieren medicación o manejo formal y cuidadoso de estilos de vida, y puede aludir a artritis, neoplasias, insuficiencia cardíaca, depresión, enfisema, hipertensión, síndromes geriátricos tales como incontinencia o caídas, estadio 3 de la enfermedad renal crónica, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular u otras patologías crónicas. «Múltiple» significa al menos tres de estas condiciones.

<sup>b</sup> Presencia de una única enfermedad crónica en estadio terminal, como insuficiencia cardíaca congestiva en etapa 3 o 4, o enfermedad pulmonar dependiente de oxígeno o enfermedad renal crónica que requiera diálisis o cáncer metastásico no controlado, que puedan causar síntomas significativos o deterioro del estado funcional y reducir significativamente la esperanza de vida.

ABVD: actividades básicas de la vida diaria; AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; AP: Atención Primaria; DM2: diabetes mellitus tipo 2;

HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; PA: presión arterial; SPPB: Short Physical Performance Battery; VGI: valoración geriátrica integral.

- La *Short Physical Performance Battery (SPPB)*<sup>18</sup> corresponde a un grupo de tres tipos de medidas de movilidad que evalúan el estado físico y de coordinación de las extremidades inferiores de las personas, con una validez predictiva elevada para un gradiente de riesgo de mortalidad para todas las causas, confinación domiciliaria, hospitalización, pronóstico de declive funcional tras hospitalización y caídas. Las tres pruebas que componen el SPPB (*caminar, equilibrio y levantarse cinco veces de una silla*) requieren la compleja interacción de

las funciones sensoriales, cognitivas y motoras. Su fácil ejecución (dado que se realiza en pocos minutos, con escaso entrenamiento por parte de los profesionales), su equipamiento sencillo y la practicidad en la cuantificación de su puntuación (*score*) la convierten en una herramienta especialmente útil en la clínica geriátrica habitual en cuanto a valoración de funcionalidad. Se pueden considerar sujetos frágiles aquellas personas con un resultado alterado de la prueba de ejecución de la SPPB <10 puntos.



- **Test de «lévantate y anda»** o, en inglés, *Timed Get Up & Go Test* (TGUGT)<sup>19</sup>. Su ejecución sencilla analiza la movilidad de la persona a través de su equilibrio estático y dinámico. Cronometra el tiempo que el sujeto necesita para levantarse de una silla estandarizada (se trata de una silla con espaldar y reposabrazos, con una altura del asiento a 46 cm del suelo), con la espalda previamente apoyada en el respaldo y las extremidades superiores apoyadas en el reposabrazos; caminar la distancia de 3 metros; darse la vuelta; caminar de vuelta a la silla y sentarse. El sujeto ha de

llevar su calzado habitual y puede emplear para la deambulación sus dispositivos de apoyo usuales (ninguno, bastón, muleta o caminador). Se considera frágil a aquel individuo que precise  $\geq 20$  segundos para su ejecución.

- **Criterios del fenotipo físico de Fried et al.**<sup>20</sup>. Se trata de una herramienta clave en la identificación de las manifestaciones clínicas físicas de la fragilidad (pérdida de peso, debilidad, baja energía, lentitud de la marcha, inactividad física, etc.) (tabla 2), pero precisa un entrenamiento previo para llevarlos a cabo

**Tabla 2.** Criterios del fenotipo físico de fragilidad de Fried et al.<sup>20</sup>

Pérdida de peso	«En el último año, ¿ha perdido usted más de 10 libras (4,536 kg) involuntariamente (por ejemplo, no debido a dieta o ejercicio)?». Si la respuesta es sí, se cumple este criterio de fragilidad  Para el seguimiento, la pérdida de peso se calcula como (peso en el año previo – peso actual) / (peso en el año previo) = K. Si $K \geq 0,05$ y el sujeto refiere que no ha intentado perder peso a propósito (por ejemplo, pérdida involuntaria de al menos el 5 % del peso corporal en el último año), entonces este criterio para pérdida de peso = <b>SÍ</b>
Fatiga/agotamiento	Usando la escala de depresión CES-D, se leerán las siguientes frases: a) «Siento como si todo lo que hago me supusiera un esfuerzo» b) «No puedo continuar»  Se pregunta: «¿Cuántas veces se ha sentido de esta manera en la última semana?» 0 = nunca o casi nunca (<1 día), 1 = ocasionalmente (1 a 2 días), 2 = bastante a menudo (3 a 4 días) o 3 = frecuentemente o todo el tiempo (5 a 7 días)  Aquellos sujetos que respondan «2» o «3» a cualquiera de estas dos preguntas serán considerados como cumplidores de este criterio de fragilidad
Actividad física	Se basa en la <i>versión reducida del cuestionario de actividad física en el tiempo libre de Minnesota</i> , que versa sobre caminar, quehaceres (moderadamente extenuantes), cortar el césped, barrer, cuidar el jardín, senderismo, correr (trotar), ciclismo, ejercicio en bicicleta, bailar (danza), gimnasia aeróbica, jugar a bolos, practicar golf, tenis (individual o dobles), otros ejercicios de raqueta (squash, pádel, bádminton), calistenia, natación, etc.  Se calculan las kilocalorías gastadas a la semana usando un algoritmo estandarizado. Esta variable se estratifica por sexo: <i>Hombres:</i> aquellos que gastan <383 kcal/semana se consideran frágiles <i>Mujeres:</i> aquellas que gastan <270 kcal/semana se consideran frágiles
Velocidad lenta de la marcha	Estratificada por sexo y altura (corte específico de sexo según la altura media), cumplen este criterio si para recorrer 15 pies (4,57 m) requieren un tiempo de: <i>Hombres:</i> $\leq 173$ cm = $\geq 7$ s y $> 173$ cm = $\geq 6$ s <i>Mujeres:</i> $\leq 159$ cm = $\geq 7$ s y $> 159$ cm = $\geq 6$ s
Fuerza de prensión de la mano dominante	Estratificada por sexo y los cuartiles de IMC, cumplen el criterio de fragilidad si la fuerza de prensión de la mano dominante ( <i>handgrip</i> ) es: <i>Hombres:</i> IMC $\leq 24 \rightarrow \leq 29$ kg IMC = 241–26 $\rightarrow \leq 30$ kg IMC = 261–28 $\rightarrow \leq 30$ kg IMC $> 28 \rightarrow \leq 32$ kg <i>Mujeres:</i> IMC $\leq 23 \rightarrow \leq 17$ kg IMC = 231–26 $\rightarrow \leq 173$ kg IMC = 261–29 $\rightarrow \leq 18$ kg IMC $> 29 \rightarrow \leq 21$ kg

IMC: índice de masa corporal.

(incluso algunas variables utilizadas requieren instrumental específico). Por este motivo, su utilización en la práctica clínica diaria puede estar más limitada, aunque tenga un gran peso en trabajos de investigación. Se considera frágil al paciente si cumple  $\geq 3$  de los 5 criterios y prefrágil si cumple 1 o 2 criterios.

- Los diferentes tipos de **índices de fragilidad**<sup>21</sup>, basados en el modelo de acumulación de déficits de los distintos dominios de ámbito sociosanitario de la persona evaluada, similares a una VGI pero cuantificada.
- Otros de tipo mixto: cuestionario FIND, cuestionario FRAIL, etc.

### Valoración geriátrica integral

En pacientes mayores con DM tipo 2, una VGI es esencial para desarrollar planes específicos en el cuidado de la DM, con el objetivo principal de prevenir precozmente y controlar aquellas complicaciones que tengan un impacto funcional significativo<sup>22</sup>. En la tabla 3 se recogen las características principales que deben constar en toda VGI en un anciano con DM, algunas de las escalas validadas recomendadas y una estimación de su periodicidad de uso.

### ABORDAJE TERAPÉUTICO EN EL PACIENTE ANCIANO CON DIABETES MELLITUS Y FRAGILIDAD

Una vez realizada una aproximación **individualizada** del paciente mayor con DM a través de la VGI, conviene **ajustar** las estrategias terapéuticas en función de la **expectativa de vida** de la persona, sus **preferencias** y el resto de **comorbilidades**, dado que los beneficios asociados al control glucémico requieren un período de 5-10 años para lograr reducir las complicaciones microvasculares y de unos 20-30 años para atenuar la morbimortalidad cardiovascular. De mayor relevancia si cabe es emprender o mantener las distintas intervenciones preservando la máxima seguridad del paciente.

### Enfoque no farmacológico

En los pacientes ancianos con DM tipo 2, la implementación precoz de intervenciones multidimensionales desde un punto de vista multidisciplinar, fundamentadas en la **educación nutricional** (basada esta preferentemente en un patrón de dieta mediterránea) y la **promoción de la actividad física**, ha demostrado ser eficaz para mantener la autonomía funcional<sup>23</sup>. El consenso entre diversas sociedades geriátricas

y diabetológicas apuntan a que el tipo de actividad física debe incluir ejercicios con un **componente de resistencia** y **entrenamiento cardiovascular (aeróbico) ajustado** a las características funcionales basales del paciente con DM de edad avanzada. Para mayor información en este sentido, recomendamos la lectura del artículo «Prescribir ejercicio físico en las personas con diabetes», en un número anterior de esta revista<sup>24</sup>.

### Enfoque farmacológico

Respecto al tratamiento con fármacos, en los adultos mayores con DM debe primar la **seguridad** en todas sus dimensiones clínicas: la **cardiovascular**, la **renal** y la **reducción del riesgo de hipoglucemias**. Los conceptos clave en la vejez se basan en dos palabras: «ajustar» o «desprescribir», y se han de acompañar de «reevaluación y revisión» estrecha del paciente, dada la tendencia a cambios clínicos muy dinámicos. Se trata de desintensificar dosis, retirar o cambiar a fármacos más seguros y simplificar pautas. En aquellos casos en que se deba iniciar un tratamiento, este se ha de pautar en dosis bajas y titular progresivamente para evitar la aparición de efectos secundarios. Como norma general, se recomiendan los medicamentos que presenten menor riesgo de hipoglucemia. Asimismo, se debe evitar la hiperglucemia sintomática, debido a los riesgos agudos de glucosuria, deshidratación, síndrome hiperosmolar hiperglucémico y mala cicatrización de heridas<sup>16</sup>.

Existen diversos algoritmos en relación con el uso y mantenimiento recomendable de fármacos en pacientes mayores con DM, basados en sus comorbilidades, en función de las diferentes sociedades científicas. Las guías de práctica clínica coinciden en el mantenimiento de la metformina como fármaco de primera elección, siempre que no exista contraindicación por filtrado glomerular, aunque parece ser que la fragilidad puede atenuar el beneficio de la metformina<sup>25</sup>. En el caso de **sulfonilureas**, **glinidas** e **insulina**, el riesgo de hipoglucemia debe tenerse en cuenta, por lo que es preferible mantener niveles de control glucémico no demasiado estrictos para evitarlas. Debemos recordar que la hipoglucemia grave, cuyo riesgo aumenta con la edad, puede producir arritmias, eventos isquémicos o accidentes cerebrovasculares y se asocia a un incremento de la mortalidad, aunque no puede descartarse que la hipoglucemia grave sea un marcador de fragilidad y, consecuentemente, de la mortalidad<sup>26</sup>. Una revisión de la OMS (medicamentos esenciales) sobre las sulfonilureas en adultos recomienda no usar glibenclamida en mayores de 60 años y sugiere la gliclazida<sup>27</sup>. Respecto a la **pioglitazona**, se aconseja cautela por el riesgo aumentado de descompensación

**Tabla 3.** Valoración geriátrica integral en el anciano con diabetes, escalas y periodicidad recomendadas

Tipo de valoración	Ejemplos de escalas/tipo de registro	Periodicidad
<b>Valoración de movilidad física</b>		
Marcha	SPPB TGUGT	RI y volver a evaluar si hay caídas
Equilibrio	Test de Tinetti	RI y volver a evaluar si hay caídas
Riesgo de caídas	SPPB TGUGT Test de Tinetti Escala Downton	RI
<b>Valoración cognitiva</b>		
Con quejas de memoria	MEC Pfeiffer	RI + anual
Sin quejas de memoria	T@M	RI + anual
<b>Valoración emocional</b>		
Ansiedad	Escala de Goldberg	RI + anual
Depresión	GDS de Yesavage	RI + anual
<b>Valoración clínica</b>		
Comorbilidades	Índice de Charlson	RI
Tipos de comorbilidades	Registro de hipertensión, dislipemia, anemia, arritmias, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, otras complicaciones micro/macrovasculares	RI + anual (dependiendo de las comorbilidades o descompensaciones)
Características de la diabetes	Tipo, años de evolución, antecedentes familiares de primer grado de la diabetes, enfermedades autoinmunitarias asociadas	RI
Albuminuria	Cociente albúmina/creatinina en orina	RI + anual
Control analítico de la HbA <sub>1c</sub>	Valor de la HbA <sub>1c</sub>	RI + semestral
Control analítico del FG	Valor de la creatinina y el FG (CKD-EPI)	RI + anual
Hipoglucemias	Número y características (sintomáticas/asintomáticas)	RI + trimestral
Síntomas de hiperglucemia	Características, si ha requerido hospitalizaciones	RI + trimestral
Hábitos tóxicos	Tabaco, alcohol, otras sustancias tóxicas	RI + anual
Cálculo del riesgo cardiovascular	REGICOR	RI + anual
Hospitalizaciones en el último año	Número y motivos	RI + anual
<b>Síndromes geriátricos:</b>		
• Caídas	Preguntar si $\geq 2$ caídas en los últimos 6 meses TGUGT	RI + anual
• Delirio (si hay trastorno del comportamiento [hiperactivo o hipoactivo] en relación con procesos intercurrentes)	CAM	RI + anual
• Úlceras por presión	Escala de Braden	RI + anual
• Disfagia (si el paciente se atraganta habitualmente con la ingesta de líquidos o sólidos)	Test de deglución	RI + anual

Continúa en la página siguiente

**Tabla 3.** (Continuación.) Valoración geriátrica integral en el anciano con diabetes, escalas y periodicidad recomendadas

Tipo de valoración	Ejemplos de escalas/tipo de registro	Periodicidad
• Insomnio	<i>Jenkins Sleep Questionnaire</i>	RI + anual
• Incontinencia de esfínteres	ICIQ-SF: urinaria Test de Wexner: fecal	RI + anual
• Alteraciones sensoriales:		
→ Ocular	Fondo de ojo, agudeza visual, tonometría	RI + bianual*
→ Acústica	Test del susurro (auditivo)	RI + anual
Salud bucodental	Índice CAOD (= número de dientes cariados, ausentes y obturados)	RI + anual
Salud podológica	Revisión del pie diabético**	RI + anual
Necesidades paliativas (si hay enfermedad crónica avanzada o neoplasia)	NECPAL CCOMS-ICO®	RI
Grado de polifarmacia	Uso de ≥5 fármacos Uso de psicofármacos	RI + anual
Uso de otras medicinas alternativas		RI + anual
Vacunación***		RI + anual
<b>Valoración de la educación diabetológica</b>		
Cumplimiento dietético	Registro en la historia clínica	RI + trimestral****
Cumplimiento del ejercicio	Registro en la historia clínica	RI + trimestral****
Adherencia terapéutica	Revisión de la receta electrónica	RI + anual
Reconocimiento y manejo de hipoglucemias	Registro en la historia clínica	RI + trimestral****
Autocontrol de la diabetes	Registros en la libreta de autocontrol por autoanálisis de sangre, peso, registros y reconocimiento de hipoglucemias; autocuidados de los pies	RI + trimestral****
Uso de tecnologías: aplicaciones, portales de pacientes, educación online, etc.	Registro en la historia clínica	RI + anual
<b>Valoración funcional</b>		
Actividades básicas de la vida diaria	Escala de Barthel	RI + anual
Actividades instrumentales de la vida diaria	Índice de Lawton y Brody Índice de Katz Actividades instrumentales de la vida diaria	RI + anual
<b>Valoración nutricional</b>		
Cribado de estado nutricional si hay pérdida significativa de peso en los últimos 6 meses (>5 % de su peso corporal)	MNA	RI + anual
Medidas antropométricas	IMC	RI + trimestral + anual
	Perímetro abdominal (cm)	RI + trimestral + anual
<b>Valoración social</b>		
Evaluar si hay ausencia/presencia de criterios de vulnerabilidad social (capacidad limitada de soporte familiar, relación conflictiva, vivienda inadecuada, falta de recursos económicos, etc.)	Escala de Gijón (riesgo social) Test de Zarit (sobrecarga del cuidador)	RI + anual

Continúa en la página siguiente

**Tabla 3.** (Continuación.) Valoración geriátrica integral en el anciano con diabetes, escalas y periodicidad recomendadas

Tipo de valoración	Ejemplos de escalas/tipo de registro	Periodicidad
<b>Valoración de actividad física/sedentarismo</b>		
Evaluar la movilidad/sedentarismo	IPAQ	RI + anual
<b>Valoración de calidad de vida</b>		
Evaluar la satisfacción sobre su vida	EuroQol-5D SF-36 o su versión abreviada: SF-12	RI + anual
Dolor	EVA, de 0-10	RI + anual

\* Si se utiliza retinógrafo en cámara no midriática y el resultado es normal, se puede realizar la exploración cada dos años, excepto en los siguientes casos: pacientes mal controlados, con diabetes de más de 20 años de evolución o con grados iniciales de retinopatía. A estos se les debe realizar semestralmente.

\*\* Inspección, palpación de pulsos y exploración de la sensibilidad con monofilamento o diapasón. Además, índice tobillo/brazo y registro de si hay ausencia de pulsos, claudicación intermitente o presencia de úlceras.

\*\*\* Antigripal y antineumocócica.

\*\*\*\* Cada seis meses en pacientes con nivel alto de educación diabetológica y conocimientos del autocontrol.

CAM: *Confusion Assessment Method*; CKD-EPI: según la fórmula de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; EVA: escala visual analógica del dolor; FG: filtrado glomerular; GDS: escala de depresión geriátrica; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; ICIQ-SF: *International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form*; IMC: índice de masa corporal; IPAQ: cuestionario internacional de actividad física; MEC: Miniexamen cognoscitivo de Lobo; MNA: *Mini Nutritional Assessment*; REGICOR: Registre Gironí del Cor; RI: revisión inicial; SPPB: *Short Physical Performance Battery*; T@M: test de alteración de memoria; TGUGT: *Timed Get Up & Go Test*.

en insuficiencia cardíaca y de fracturas<sup>16</sup>. Los **inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4** son bien tolerados en ancianos: pueden administrarse si hay enfermedad renal y bajo riesgo de hipoglucemia; estudios recientes han mostrado seguridad cardiovascular, pero no superioridad<sup>28</sup>. El uso de **agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1** es limitado en población anciana; los estudios muestran una eficacia y tolerancia similares en los jóvenes y ancianos, aunque pueden provocar hipoglucemias y no se consideran del todo apropiados en pacientes frágiles<sup>29</sup>. Existe poca experiencia de uso en población anciana en cuanto a los **inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2**, por lo que deben indicarse con precaución y de manera individualizada en pacientes seleccionados; parece que pueden tener beneficios en aquellos con enfermedad aterosclerótica cardiovascular instaurada<sup>16</sup>.

En referencia a la **insulina**, se aconseja valorar la capacidad del anciano para utilizarla. Puede emplearse asociada a antidiabéticos orales, y se recomienda el uso de análogos de acción lenta porque producen menos hipoglucemias<sup>26</sup>.

A modo de resumen, proponemos la revisión del algoritmo de uso de fármacos en el paciente mayor con DM

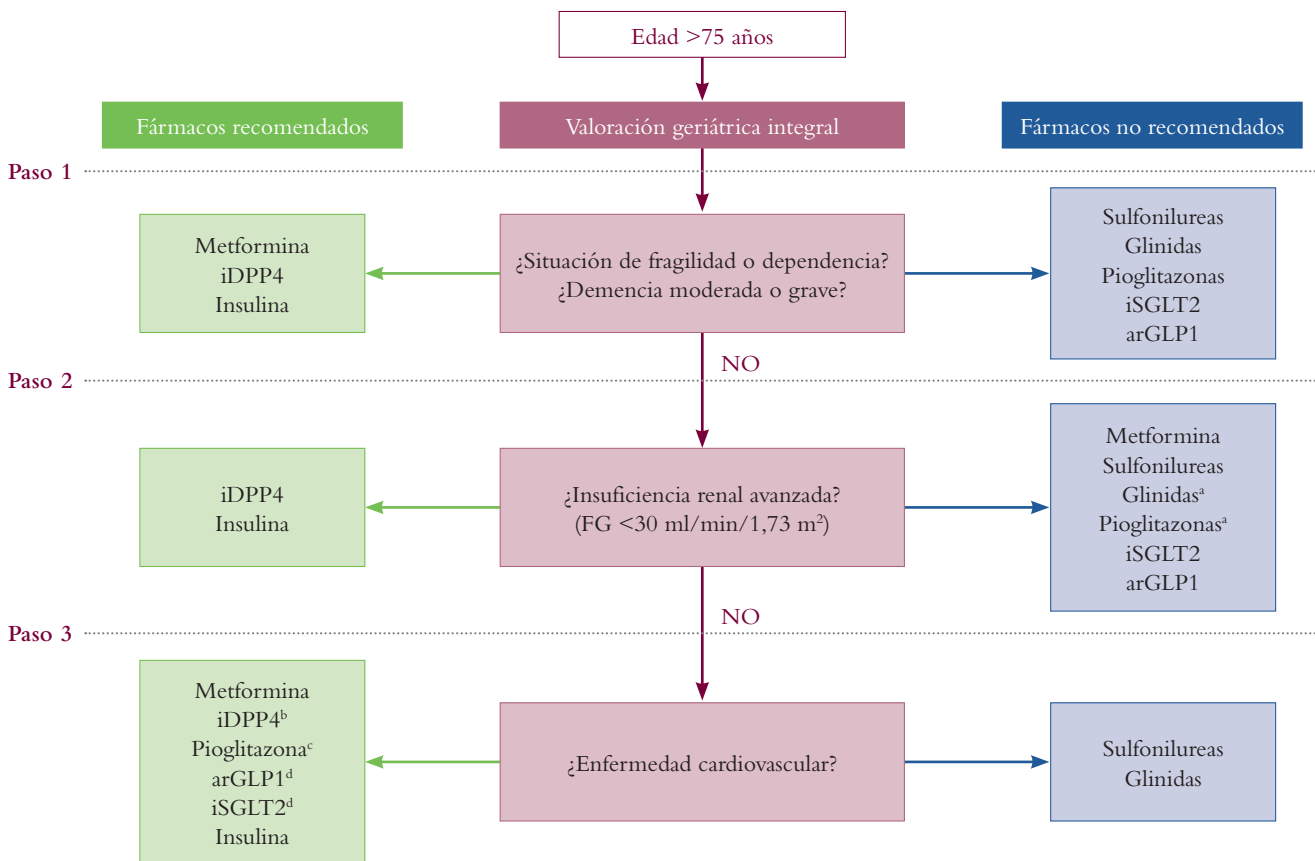
formulado por Gómez-Huelgas et al.<sup>30</sup>, presentado en la figura 3.

Por otro lado, el algoritmo de la **Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (red-GDPS)** recomienda que, en pacientes con edad avanzada, alta comorbilidad y expectativa de vida reducida, los objetivos de control glucémico sean menos estrictos; es aceptable un objetivo de hemoglobina glucosilada del 7,5 % o incluso del 8,5 % (en pacientes mayores de 75 años) como parámetro de referencia para realizar **progresión o cambios del tratamiento hipoglucemiante**<sup>26</sup>. La ADA, por su parte, insiste en que al final de la vida y en una posible etapa en la que sean necesarios los cuidados paliativos puede ser apropiada una retirada farmacológica progresiva<sup>16</sup>.

En general, en el plan de atención personalizada en la población anciana con DM es necesario una VGI que considere no solo las características clínicas individuales de cada adulto mayor, sino también su estado cognitivo y emocional, su capacidad instrumental, su tipo de cuidador y las redes de apoyo social que tenga el anciano en esta etapa vital. En el paciente frágil se han de procurar intervenciones orientadas a evitar los síntomas de la enfermedad (hipoglucemias e hiperglucemia sintomática) y a mejorar la calidad de vida.



**Figura 3.** Algoritmo de recomendación de uso farmacológico según la valoración geriátrica integral



Tomada de Gómez-Huelgas et al.<sup>30</sup>

<sup>a</sup> La repaglinida y la pioglitazona pueden emplearse en pacientes con un FG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pero su uso no es recomendable por el riesgo de efectos adversos: hipoglucemias (repaglinida), retención hidrosalina, insuficiencia cardíaca y fracturas (pioglitazona).

<sup>b</sup> La saxagliptina debe evitarse en pacientes con insuficiencia cardíaca.

<sup>c</sup> La pioglitazona está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca o en riesgo de fracturas.

<sup>d</sup> La empagliflozina, la canagliflozina y la liraglutida han demostrado reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 alto riesgo vascular.

arGLP1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; FG: filtrado glomerular; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunanathan S, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm—Issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:731-7.
3. Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:392-7.
4. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging research conference on frailty in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:991-1001.
5. Garre-Olmo J, Calvó-Perxas L, López-Pousa S, De Gracia Blanco M, Vilalta-Franch J. Prevalence of frailty phenotypes and risk of mortality in a community-dwelling elderly cohort. *Age Ageing* 2013;42:46-51.

6. Chang SF, Lin PL. Frail phenotype and mortality prediction: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Nurs Stud* 2015;52:1362-74.
7. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial de la OMS sobre el envejecimiento y la salud. Genève: Organización Mundial de la Salud; 2017.
8. Morley JE, Haren MT, Rolland Y, Kim MJ. Frailty. *Med Clin North Am* 2006;90:837-47.
9. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin (Barc)* 2013;140:134.e1-e12.
10. Abdelhafiz AH, McNicholas E, Sinclair AJ. Hypoglycemia, frailty and dementia in older people with diabetes: reciprocal relations and clinical implications. *J Diabetes Complications* 2016;30:1548-54.
11. Kalyani RR, Tra Y, Yeh H-C, Egan JM, Ferrucci L, Brancati FL. Quadriceps strength, quadriceps power, and gait speed in older U.S. adults with diabetes mellitus: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:769-75.
12. Volpato S, Bianchi L, Lauretani F, Lauretani F, Bandinelli S, Guralnik JM, et al. Role of muscle mass and muscle quality in the association between diabetes and gait speed. *Diabetes Care* 2012;35:1672-9.
13. Maggi S, Noale M, Gallina P, Marzari C, Bianchi D, Limongi F, et al. Physical disability among older Italians with diabetes. *The ILSA Study. Diabetologia* 2004;47:1957-62.
14. Rodríguez-Manas L. A call for action in diabetes care for older people. *Diabet Med* 2011;28:757-8.
15. Kalyani RR, Saudek CD, Brancati FL, Selvin E. Association of diabetes, comorbidities, and A1C with functional disability in older adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. *Diabetes Care* 2010;33:1055-60.
16. American Diabetes Association. Older adults: standards of medical care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):S119-25.
17. Vellas B, Balardy L, Gillette-Guyonnet S, Abellan van Kan G, Ghisolfi-Marque A, Subra J, et al. Looking for frailty in community-dwelling older persons: the Gerontopole Frailty Screening Tool (GFST). *J Nutr Heal Aging* 2013;17:629-31.
18. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med* 2002;332:556-62.
19. Podsiadlo D, Richardson S. The timed «up & go»: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:142-8.
20. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-56.
21. Rockwood K, Mitnitski A. How might deficit accumulation give rise to frailty? *J Frailty Aging* 2012;1:8-12.
22. Sinclair A, Dunning T, Rodríguez-Mañas L. Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:275-85.
23. Braun AK, Kubiak T, Kuntsche J, Meier-Höfig M, Müller UA, Feucht I, et al. SGS: a structured treatment and teaching programme for older patients with diabetes mellitus—a prospective randomised controlled multi-centre trial. *Age Ageing* 2009;38:390-6.
24. Murillo García S. Habilidades prácticas. Prescribir ejercicio físico en las personas con diabetes. *Diabetes Práctica* 2018;9: 81-120.
25. Wang CP, Lorenzo C, Espinoza SE. Frailty Attenuates the impact of metformin on reducing mortality in older adults with type 2 diabetes. *J Endocrinol Diabetes Obes* 2014;2.
26. Ezkurra Loiola P. Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2. Barcelona: Fundación redGDPS; 2016.
27. Chanal H. Comparative Safety and Efficacy of Glibenclamide in the Elderly. Should elderly patients with type 2 diabetes be treated with glibenclamide (glyburide) or different sulfonylurea? Genève: Organización Mundial de la Salud; 2013.
28. Savarese G, Perrone-Filardi P, D'Amore C, Vitale C, Trimarco B, Pani L, et al. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;181:239-44.
29. Bode BW, Brett J, Falahati A, Pratley RE. Comparison of the efficacy and tolerability profile of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, in patients with type 2 diabetes  $\geq 65$  and  $< 65$  years of age: A pooled analysis from phase III studies. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9:423-33.
30. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, et al. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. *Rev Clin Esp* 2018;218:74-88.

# Abordaje de las personas con diabetes mellitus que fuman: caso clínico

Carlos Martín Cantera

Unitat de Suport a la Recerca Barcelona Ciutat. Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol). Barcelona

## INTRODUCCIÓN

El cuidado habitual de las personas con diabetes mellitus (DM) incluye el consejo para dejar de fumar, ya que el hábito de fumar y la exposición al humo ambiental del tabaco aumentan su riesgo de enfermedad cardiovascular, muerte prematura y complicaciones microvasculares y se asocian a peor control glucémico, en comparación con las personas con DM no fumadoras. Por otra parte, si la persona con DM deja de fumar puede evitar o retrasar la nefropatía precoz de la DM tipo 2 (DM2). Asimismo, en la DM2 recién diagnosticada, el abandono del tabaco se asocia a la mejora de los parámetros metabólicos y a la reducción de la presión arterial y la albuminuria al año<sup>1</sup>. Sin embargo, las intervenciones sistemáticas para ayudar a las personas con DM a dejar de fumar son difíciles, ya que muchas no están motivadas para abandonar este hábito<sup>2</sup>. Además, el número de estudios que evalúan la efectividad de los programas para dejar de fumar en personas con DM es bajo, particularmente en Atención Primaria<sup>3-5</sup>, a pesar de que los pacientes con DM son atendidos periódicamente por sus médicos de familia para su control y seguimiento habitual. El objetivo de este caso clínico es revisar la intervención en personas con DM fumadoras y su impacto en aspectos como el peso, así como revisar algunos temas relativos a novedades en el consumo (cigarrillos electrónicos).

## HISTORIA CLÍNICA

Laura tiene 63 años, es socióloga y trabaja en una empresa de estudios de mercado. Consume 15 cigarrillos y 2 puros al día. Algunos días los cambia por cigarrillos de liar porque ha oído decir que son más ecológicos. El primer cigarrillo lo hace a los 20 minutos de levantarse. Vive con su pareja (exfumador desde hace 15 años). Sus dos hijos no fuman y viven fuera. Comenzó a fumar a los 15 años; en los embarazos dejó de fumar, pero volvió después de la lactancia. El motivo de recaída es la ansiedad. Nunca ha pedido ayuda

para dejar de fumar. Recuerda que su médico de familia, endocrino y enfermera, le han aconsejado dejarlo. Tiene una hermana con DM fumadora que lo dejó hace tres meses (por un cuadro de cardiopatía isquémica).

## Antecedentes personales

DM2 desde hace 25 años con 18 unidades de insulina glargina, hidrocloreuro de metformina (1000 mg)/sitagliptina (50 mg)/12 h. Hemoglobina glucosilada del 7,5 %. Índice de masa corporal: 29 kg/m<sup>2</sup>. Presión arterial: 120/70 mmHg. No padece enfermedad microvascular ni macrovascular secundaria a su DM. Laura nos pide ayuda y proponemos una intervención intensiva con seis visitas.

## Primera y segunda visitas

Se acuerda una estrategia conductual combinada con fármacos: registro de consumo durante una semana, disminución del consumo al 50 % y cambios de marca habitual. Se confirma que la paciente está de acuerdo con esta estrategia y se la cita para la segunda visita en una semana. Propuesta de un día D para dejar el consumo. Se acuerdan parches de nicotina de 24 horas (8 semanas). Test de dependencia de Fagerström (7/10) y test de motivación (test de Richmond, 8/10). Cooximetría de 10 partes por millón (ppm).

## Tercera a sexta visitas

Elementos conductuales/farmacológicos trabajados: dificultades del primer día, apoyo familiar/social y efectos secundarios de los parches de nicotina (buena tolerancia). Se valoran consecuencias positivas autopercebidas al dejar de fumar. Se acuerda añadir comprimidos de nicotina (antes de las principales comidas) y realizar algún tipo de actividad física (natación) para evitar un aumento excesivo de peso. La

paciente ha ganado 4 kg, por lo que no se encuentra totalmente satisfecha, pero considera que en los próximos meses podrá mejorar esta situación. Cooximetría de 1 ppm. Acordamos el final del tratamiento y seguir con los controles habituales.

### PERFIL DE LA PERSONA CON DIABETES MELLITUS FUMADORA

Son pocos los datos de los que se dispone acerca de la prevalencia del consumo de tabaco entre pacientes con DM. En un estudio realizado en EE. UU. en 2013 se encontró una prevalencia de tabaquismo del 25,7 % en personas con DM, del 24,2 % en sujetos con glucosa en ayunas alterada y del 24,1 % en personas sin DM; las personas de edad más joven, con menor instrucción, más consumo de alcohol, menos actividad física y síntomas de depresión fueron las que más se asociaron con el tabaquismo<sup>6</sup>. En nuestro país, datos de 2012 indican que el 15,4 % de las personas con DM son fumadoras (un 23,9 % hombres y un 6,2 % mujeres<sup>7</sup>). Otros autores señalan que hay más fumadores entre personas jóvenes (18-44 años), con menos ingresos económicos y nivel educativo bajo. Las personas con DM fumadoras en su mayoría se visitan con el médico de familia en el último año (92-97 %) y en muchos casos acuden al dentista (40-44 %), y han recibido apoyo para dejar de fumar en las visitas al médico de familia en su mayoría (85-95 %) y con menor frecuencia en las visitas al dentista (63 %)<sup>8</sup>. No obstante, algunos autores indican que se realizan menos autocontroles, son más sedentarias, tienen tendencia a deprimirse y declaran un estado de salud peor<sup>9</sup>.

### ABORDAJE DE LAS PERSONAS CON DIABETES MELLITUS FUMADORAS

La revisión habitual del consumo de tabaco es esencial para evitar fumar o fomentar el abandono del hábito. Numerosos ensayos clínicos han demostrado la eficacia y efectividad del consejo breve para dejar de fumar, incluido el uso de líneas telefónicas para dejar de fumar. La terapia farmacológica para ayudar a dejar de fumar en personas con DM ha demostrado ser eficaz, y para el paciente motivado, la adición de terapia farmacológica y asesoramiento es más eficaz que cualquiera de los dos tratamientos por separado<sup>10</sup>.

### AUMENTO DE PESO AL DEJAR DE FUMAR

Aunque algunos pacientes pueden ganar peso poco después de dejar de fumar, investigaciones recientes han demos-

trado que este aumento de peso no disminuye el beneficio sustancial en la enfermedad cardiovascular obtenido al dejar de fumar<sup>11</sup>. Una revisión reciente encontró en las personas con DM una relación entre el aumento de peso y las *hazard ratios* por mortalidad de enfermedad cardiovascular; así, fueron de 0,69 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,54-0,88) entre quienes dejaron de fumar recientemente sin incremento de peso; de 0,47 (IC del 95 %: 0,35-0,63) si aumentaron 0,1-5,0 kg; de 0,25 (IC del 95 %: 0,15-0,42) al ganar 5,1-10,0 kg; de 0,33 (IC del 95 %: 0,18-0,60) en aumentos de 10,0 kg y de 0,50 (IC del 95 %: 0,46-0,55) entre los que dejaron de fumar a largo plazo (>6 años desde que se dejó de fumar)<sup>12</sup>.

### CIGARRILLOS ELECTRÓNICOS Y CIGARRILLOS DE LIAR

En los últimos años los cigarrillos electrónicos intentan generar la percepción de que su uso es menos dañino que el del cigarrillo regular. No hay estudios rigurosos que hayan demostrado que los cigarrillos electrónicos sean una alternativa más saludable o que los cigarrillos electrónicos puedan facilitar la cesación a las personas fumadoras. En el caso de no fumar, se aconseja no usar cigarrillos electrónicos<sup>13</sup>. Varias organizaciones han pedido más investigación a corto y largo plazo sobre los efectos en la salud de los cigarrillos electrónicos y están avisando de los peligros para los jóvenes<sup>14</sup>.

También se envían mensajes confusos sobre los cigarrillos para liar («más ecológicos», menor precio). En los últimos años se ha apreciado un aumento significativo de consumo de este tipo de cigarrillos, especialmente en personas jóvenes. No obstante, se han publicado estudios que muestran que estos productos contienen niveles más altos de nicotina, alquitrán y monóxido de carbono: alcanzan valores de hasta el 70, el 85 y el 84 %, respectivamente, más de lo permitido para los cigarrillos convencionales<sup>15</sup>.

### INTERVENCIONES CONDUCTUALES EN PERSONAS FUMADORAS

Una revisión Cochrane mostró que la asesoría conductual individual de >10 min aumenta significativamente la probabilidad de cese en un 40-60 % en comparación con un control de contacto mínimo<sup>16</sup>. Una revisión Cochrane de 2019 concluye que el aumento de la intensidad en el apoyo conductual a las personas que utilizaban fármacos para dejar de fumar elevaba las probabilidades de dejar de fumar. Cerca del 17 % de las personas en los grupos que recibieron menos

o ningún apoyo dejaron de fumar, en comparación con cerca del 20 % en los grupos que recibieron más apoyo. Es útil proporcionar cierto apoyo a través de contactos personales, en persona o por teléfono<sup>10</sup>. Además, lo bueno de las intervenciones sobre el comportamiento es su seguridad y que no tienen efectos secundarios.

### TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

En las tablas 1 y 2 se detallan los tratamientos usuales para dejar de fumar.

La combinación de la terapia sustitutiva de nicotina también se recomienda con muchas pautas. Generalmente, consiste en utilizar un parche de nicotina de larga duración y formas de acción corta (inhalador, chicle o pastillas), que pueden combinarse de forma secuencial o concurrente. También el uso combinado de vareniclina y bupropión, en comparación con la monoterapia, podría aumentar la abstinencia prolongada.

### TRATAMIENTO BREVE FRENTE A INTENSIVO

En diferentes estudios se ha demostrado la efectividad del tratamiento intensivo frente al breve (riesgo relativo: 1,29; IC del 95 %: 1,09-1,53). Así lo encontraron Canga y Pérez en ensayos clínicos realizados en nuestro país, que se han incluido en una revisión Cochrane<sup>3,5,16</sup>.

### CONCLUSIONES

En el abordaje de las personas con DM fumadoras se recomienda tener en cuenta sus comorbilidades y preferencias. La combinación de terapia conductual más fármacos se ha demostrado como la más útil y efectiva. No se aconseja el uso de cigarrillos electrónicos ni para evitar el consumo ni para reducir daños. Es básico registrar y aconsejar habitualmente a todas las personas fumadoras con DM. Los tratamientos intensivos han demostrado más efectividad.

**Tabla 1.** Tratamientos farmacológicos para dejar de fumar: bupropión y vareniclina

#### Bupropión (comprimidos de 150 mg)

- **Dosis/duración:** 150 mg durante 6 días; después, 150 mg/2 veces/día separadas 8 h. Iniciar 1-2 semanas antes del día D. Duración de 7-9 semanas desde el día D
- **Efectos adversos:** insomnio, cefalea, sequedad de boca y alteraciones sentido del gusto, reacciones cutáneas/hipersensibilidad
- **Contraindicaciones:** hipersensibilidad al producto, trastorno convulsivo actual o antecedentes, tumor en el sistema nervioso central, cirrosis hepática grave, deshabitación brusca de alcohol o benzodicepinas, diagnóstico actual o previo de anorexia-bulimia, uso de inhibidores de la monoaminoxidasa en los 14 días previos, historia de trastorno bipolar, embarazo y lactancia, niños y adolescentes
- **Precauciones:** en insuficiencia hepática leve-moderada o insuficiencia renal y ancianos, 150 mg/día. Si hay un umbral convulsivo disminuido (*tratamiento con medicación que baja el umbral de convulsiones, uso abusivo de alcohol, historia de traumatismo craneal, diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina, uso de estimulantes o productos anorexígenos*), NO DEBE USARSE SALVO que exista una causa clínica justificada donde el beneficio de dejar de fumar supere el riesgo de convulsiones. En estos casos la dosis será de 150 mg/día

#### Vareniclina (comprimidos de 0,5 y 1 mg)

- **Dosis/duración:** 0,5 mg/día del primer al tercer día, 0,5 mg/12 h del cuarto al séptimo día y 1 mg/12 h del octavo día al final de tratamiento. Duración: 12 semanas. Iniciar tratamiento 1-2 semanas antes de dejar de fumar. Tomar durante las comidas
- **Efectos adversos:** náuseas, cefalea, insomnio y sueños anormales, estreñimiento y flatulencia, vómitos
- **Contraindicaciones:** hipersensibilidad al producto, no usar en <18 años, durante el embarazo o la lactancia. No existen interacciones clínicamente significativas
- **Precauciones:** en insuficiencia renal grave, disminuir dosis a 1 mg/día (iniciar dosis con 0,5 mg/día durante los 3 primeros días)

Adaptada de Camarelles Guillem et al.<sup>17</sup>.



**Tabla 2.** Tratamientos farmacológicos para dejar de fumar: terapia sustitutiva de nicotina

Parches de nicotina	Chicles de nicotina	Comprimidos de nicotina
Parches de 16/24 h	Chicles de 2 y 4 mg	Comprimidos de 1 y 2 mg
<b>Dosis/duración</b>		
1 parche/día Parches de 16 h: 4 semanas, 15 mg; 2 semanas, 10 mg; 2 semanas, 5 mg Parches de 24 h: 4 semanas, 21 mg; 2 semanas, 14 mg; 2 semanas, 7 mg	Dar 2 mg inicialmente y 4 mg si hay dependencia alta ( $\geq 5$ en el test de Fagerström) No pasar de 25/día de 2 mg, ni de 15/día de 4 mg. Disminuir gradualmente después de 3 meses	Dosis habitual: 8-12 comprimidos/día Disminuir gradualmente después de 3 meses
<b>Instrucciones:</b> durante su uso NO SE DEBE FUMAR y son un complemento a la intervención psicosocial		
Utilizar sobre piel sana y sin vello, en el tronco, la parte superior del brazo o la cadera. En mujeres, no aplicar sobre el pecho Empezar al levantarse el día D y retirar: el de 16 h por la noche y el de 24 h al día siguiente Cambiar la localización a diario	Masticar hasta percibir un sabor «picante», colocarlo entre la encía y la pared bucal para permitir que la nicotina se absorba. Cuando disminuya el sabor, volver a masticar (cambiando el sitio de colocación del chicle)  Utilizar cada chicle o comprimido durante 30 min Absorción limitada por la ingesta de café, bebidas ácidas o refrescos (evitarse durante los 15 min anteriores)	Chupar el comprimido lentamente hasta percibir un sabor «picante», colocarlo entre la encía y la pared bucal para permitir que la nicotina se absorba. Cuando disminuya el sabor, volver a chupar (cambiando el sitio de colocación del comprimido)
<b>Efectos adversos:</b> reacciones dermatológicas locales (parches); insomnio y pesadillas; dolor muscular en la mandíbula (chicles); gástricos: náuseas, vómitos, pirosis, hipo, cefaleas; locales: hipersalivación, irritación o úlceras leves en la boca o garganta		
<b>Contraindicaciones:</b> dermatitis generalizada (parches) y enfermedad cardiovascular aguda o inestable: infarto agudo de miocardio, angina de pecho inestable, arritmias cardíacas graves, accidente cerebrovascular reciente, insuficiencia cardíaca avanzada		
<b>Precauciones:</b> durante el embarazo y la lactancia se debe recomendar siempre el abandono COMPLETO del tabaco sin terapia sustitutiva con nicotina; no obstante, en caso de no conseguirse en mujeres embarazadas fumadoras muy dependientes, puede recomendarse la terapia sustitutiva con nicotina bajo supervisión médica valorando siempre la relación riesgo-beneficio. No recomendado su uso en niños; se puede utilizar en adolescentes (de 12 a 17 años) bajo control médico. Usar con precaución en hipertensión no controlada, ulcera péptica activa, feocromocitoma, hipertiroidismo o daño hepático o renal grave		
Adaptada de Camarrelles Guillem et al. <sup>17</sup> .		

## BIBLIOGRAFÍA

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S4-6.
- Scemama O, Hamo-Tchatchouang E, Le Faou AL, Altman JJ. Difficulties of smoking cessation in diabetic inpatients benefiting from a systematic consultation to help them to give up smoking. *Diabetes Metab* 2006;32:435-41.
- Canga N, De Irala J, Vara E, Duaso MJ, Ferrer A, Martínez-González MA. Intervention study for smoking cessation in diabetic patients: a randomized controlled trial in both clinical and primary care settings. *Diabetes Care* 2000;23:1455-60.
- Persson L-G, Hjalmarson A. Smoking cessation in patients with diabetes mellitus: Results from a controlled study of an intervention programme in primary healthcare in Sweden. *Scand J Prim Health Care* 2006;24:75-80.
- Pérez-Tortosa S, Roig L, Manresa JM, Martín-Cantera C, Puigdomènech E, Roura P, et al. Continued smoking abstinence in diabetic patients in primary care: a cluster randomized controlled multicenter study. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;107:94-103.
- Clair C, Meigs JB, Rigotti NA. Smoking behavior among US adults with diabetes or impaired fasting glucose. *Am J Med* 2013;126:541.e15-541.e18.
- Vinagre I, Mata-Cases M, Hermsilla E, Morros R, Fina E, 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.
- Carter-Pokras OD, Johnson TM, Bethune LA, Ye C, Fried JL, Chen L, et al. Lost opportunities for smoking cessation among adults with diabetes in Florida (2007) and Maryland (2006). *Prev Chronic Dis* 2011;8:A51.
- Solberg LI, Desai JR, O'Connor PJ, Bishop DB, Devlin HM. Diabetic patients who smoke: are they different? *Ann Fam Med* 2004;2:26-32.
- Hartmann-Boyce J, Hong B, Livingstone-Banks J, Wheat H, Fanshawe TR. Additional behavioural support as an adjunct to

- pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:CD009670.
11. Clair C, Rigotti NA, Porneala B, Fox CS, D'Agostino RB, Pencina MJ, et al. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. *JAMA* 2013;309:1014-21.
  12. Hu Y, Zong G, Liu G, Wang M, Rosner B, Pan A, et al. Smoking cessation, weight change, type 2 diabetes, and mortality. *N Engl J Med* 2018;379:623-32.
  13. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane database Syst Rev* 2016;9:CD010216.
  14. Surgeon General's Advisory on E-cigarette Use Among Youth. 2018. Disponible en: URL: <https://e-cigarettes.surgeongeneral.gov/documents/surgeon-generals-advisory-on-e-cigarette-use-among-youth-2018.pdf>. [último acceso: 19 de agosto de 2019].
  15. Castaño Calduch T, Hebert Jiménez C, Campo San Segundo MT, Ysa Valle M, Pons Carlos-Roca A. Tabaco de liar: una prioridad de salud pública y consumo. *Gac Sanit* 2012;26:267-9.
  16. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD001292.
  17. Camarelles Guillem F, Barchilón Cohen V, Clemente Jiménez L, Iglesias Sanmartín JM, Martín Cantera C, Minué Lorenzo C, et al.; Grupo de Abordaje del Tabaquismo (GAT) de la semFYC. Pocket Guide to Quit Smoking (semFYC). Barcelona: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; 2018. Disponible en: <https://semanasinhumo.es/wp-content/uploads/2017/02/GUIASINHUMO2018english-FINAL.pdf>. Último acceso: 11 de octubre de 2019.

## 79.º Congreso de la American Diabetes Association

Jaime Amor Valero<sup>1</sup>, Ane Urbina Juez<sup>2</sup>

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. <sup>1</sup> Centro de Salud Chapinería. Madrid. <sup>2</sup> Unidad de Atención Primaria de Sopela (Vizcaya)

El pasado junio, como cada año (y van 79), se celebraron en Florida las sesiones científicas de la American Diabetes Association (ADA). Como era de esperar, un sinnúmero de publicaciones llegaron a nuestras manos. A continuación, resumiremos algunas de las más interesantes.

### **ESTUDIO RESEARCHING CARDIOVASCULAR EVENTS WITH A WEEKLY INCRETIN IN DIABETES (REWIND)<sup>1</sup>**

El estudio REWIND examinó la seguridad en la reducción de complicaciones cardiovasculares, así como los efectos renales, a largo plazo (cinco años de seguimiento) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en tratamiento con dulaglutida frente a placebo.

Se estudiaron 9901 pacientes (edad media de 55 años, hemoglobina glucosilada [HbA<sub>1c</sub>] media del 7,3 %, duración media de la diabetes mellitus [DM] de 10 años, con alguna complicación macrovascular o un factor de riesgo cardiovascular) aleatorizados a un grupo de tratamiento con 1,5 mg de dulaglutida semanal subcutáneo o placebo.

El objetivo cardiovascular primario evaluado (eventos adversos cardiovasculares mayores compuestos por infarto agudo de miocardio, ictus no letal y mortalidad por causas cardiovasculares) ocurrió en 594 pacientes (12 %) del grupo de la dulaglutida y en 663 pacientes (13,4 %) del grupo placebo, que muestra una reducción estadísticamente significativa (*hazard ratio* [HR]: 0,88; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,79-0,99;  $p = 0,026$ ) de los eventos macrovasculares. La mortalidad por cualquier causa no presentó diferencias estadísticamente significativas entre grupos (10,8 % en el de dulaglutida frente al 12 % en el placebo). Respecto a los efectos adversos, se observó mayor frecuencia (que resultó estadísticamente significativa) de acontecimientos adversos gastrointestinales (náuseas) en el grupo de dulaglutida (47 %) frente a placebo (34,1 %).

Sobre los resultados renales, el objetivo primario (variable compuesta por aparición de macroalbuminuria, reducción mayor o igual del 30 % del filtrado glomerular estimado [FGe] del valor de referencia o la necesidad de tratamiento sustitutivo crónico de la función renal) mostró diferencias estadísticamente significativas (HR: 0,85; IC del 95 %: 0,77-0,93;  $p = 0,0004$ ) en favor del grupo de dulaglutida (el 17,1 % de pacientes) frente al grupo placebo (19,6 %), resultados debidos en gran medida a la progresión a macroalbuminuria en el grupo placebo.

### **ESTUDIO CARDIOVASCULAR OUTCOME STUDY OF LINAGLIPTIN VERSUS GLIMEPIRIDE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (CAROLINA)<sup>2</sup>**

Con los datos presentados de CAROLINA, primer estudio en evaluar la seguridad cardiovascular de dos fármacos hipoglucemiantes frente a frente, se examinaron los resultados cardiovasculares de linagliptina frente a glimepirida en una población de 6033 pacientes con DM2 precoz y riesgo cardiovascular alto.

El objetivo primario fue el tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de un evento observado formado por el compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto agudo de miocardio no mortal e ictus no mortal. El estudio demostró ausencia de inferioridad de la linagliptina respecto a la glimepirida (HR: 0,98; IC del 95 %: 0,84-1,14) para el compuesto de 3 puntos del objetivo principal. Respecto al riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares, no hubo diferencias en los tres supuestos evaluados en ambos grupos. Existió una frecuencia de hipoglucemias significativamente mayor (el 37,7 % frente al 10,6 %;  $p < 0,0001$ ) en el grupo de glimepirida.

El análisis de CAROLINA apoya la seguridad cardiovascular tanto de linagliptina como de glimepirida en pacientes con DM y riesgo cardiovascular alto.

### A TRIAL INVESTIGATING THE CARDIOVASCULAR SAFETY OF ORAL SEMAGLUTIDE IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES (PIONEER-4)<sup>3</sup>

El estudio PIONEER comparó la eficacia y el perfil de efectos adversos a largo plazo de semaglutida oral frente a liraglutida subcutánea y placebo. Se reclutaron 711 pacientes con DM2 en tratamiento con metformina o algún inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y se aleatorizaron tres grupos: uno que recibió tratamiento con 14 mg de semaglutida oral, otro con 1,8 mg de liraglutida subcutánea y otro con placebo. Tras 26 semanas de seguimiento, semaglutida oral no fue inferior a liraglutida subcutánea en reducción de la HbA<sub>1c</sub> y fue superior al placebo. Respecto a la pérdida de peso, se observó mayor disminución en el grupo de semaglutida (4,4 kg a las 26 semanas) respecto a liraglutida y placebo; se mostró superioridad estadística de semaglutida oral frente a ambos. Los acontecimientos adversos fueron más frecuentes en los pacientes tratados con semaglutida oral (80 %) que en los que recibieron liraglutida subcutánea (74 %), sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

### EFFECTOS DE DAPAGLIFLOZINA EN EL DESARROLLO Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. ANÁLISIS DEL ENSAYO DECLARE-TIMI 58<sup>4</sup>

Este subestudio del DECLARE-TIME 58 nos presenta nuevos datos sobre objetivos cardiovasculares y renales, tanto en pacientes en prevención primaria como secundaria. Se analizaron 17 160 pacientes; 8162 pacientes (47,6 %) presentaban un FGe superior a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; 7732 pacientes (45,1 %), un FGe de entre 60 y 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; y 1265 pacientes (7,4 %), un FGe inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Los pacientes del grupo de dapagliflozina presentaron una reducción del 46 % en el objetivo secundario renal (reducción de más del 40 % del FGe y menos de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) frente a placebo (HR: 0,54; IC del 95 %: 0,43-0,67). Asimismo, la enfermedad renal terminal fue menos frecuente en el grupo de dapagliflozina (HR: 0,41; IC del 95 %: 0,20-0,82).

Con respecto al objetivo secundario compuesto cardiorrenal (disminución del 40 % del FGe, enfermedad renal terminal, muerte cardiovascular o renal), el grupo de dapagliflozina presentó una disminución estadísticamente

significativa frente a placebo (HR: 0,76; IC del 95 %: 0,67-0,87). El objetivo renal específico, excluyendo las causas de muerte cardiovascular del objetivo anterior, evidenció también una mejora significativa (HR: 0,53; IC del 95 %: 0,43-0,66).

A modo de conclusión, dapagliflozina parece prevenir y disminuir la progresión de enfermedad renal frente a placebo en esta población de sujetos con DM2 con o sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, la mayoría de los cuales tenía una función renal preservada.

### RESULTADOS DEL DA QING DIABETES PREVENTION OUTCOME STUDY (CDQDPS) A LOS 30 AÑOS DE SEGUIMIENTO<sup>5</sup>

El CDQDPS es un ensayo clínico no aleatorizado realizado en 577 adultos con intolerancia a la glucosa en forma de pequeñas agrupaciones (*clusters*). Empezó en el 1986 en 33 clínicas de Da Qing (China) aleatorizadas al azar en tres intervenciones (dieta, ejercicio o dieta y ejercicio), con 438 participantes en el grupo de intervención y 138 en el grupo control.

A los 30 años de seguimiento, se evaluaron resultados de 540 (94 %) de los 576 participantes iniciales (135 del grupo control y 405 del grupo de intervención). En el grupo de intervención (tratamiento combinado) se generó un retraso en el inicio de la DM2 de 3,96 años (IC del 95 %: 1,25-6,67;  $p = 0,0042$ ).

En general, los pacientes del grupo de intervención sobre los estilos de vida presentaron menos eventos cardiovasculares (HR: 0,74; IC del 95 %: 0,59-0,92;  $p = 0,0060$ ), menos incidencia de complicaciones microvasculares (HR: 0,65; IC del 95 %: 0,45-0,95;  $p = 0,025$ ) y menor mortalidad de causa cardiovascular (HR: 0,67; IC del 95 %: 0,48-0,94;  $p = 0,022$ ) o muerte por cualquier causa (HR 0,74; IC del 95 %: 0,61-0,89;  $p = 0,0015$ ). Además, se asoció un incremento medio en la esperanza de vida de 1,44 años (IC del 95 %: 0,20-2,68;  $p = 0,023$ ).

En resumen, la intervención sobre los estilos de vida en personas con intolerancia a la glucosa tras 30 años de seguimiento retarda el inicio de la DM2 y reduce la incidencia de eventos cardiovasculares, las complicaciones microvasculares, la muerte por causa cardiovascular y la muerte por cualquier causa, de manera que incrementa la esperanza de vida.

## OTRAS PUBLICACIONES DE INTERÉS

### Teplizumab, anticuerpo anti-CD3, en familiares en riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 1<sup>6</sup>

La DM tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmunitaria crónica que conduce a la destrucción de las células  $\beta$  productoras de insulina y a la dependencia de insulina exógena. En su evolución pasa por diversas etapas asintomáticas antes del desarrollo de la hiperglucemia y se caracteriza por la aparición de autoanticuerpos (estadio 1); después, acontece la disglucemia (etapa 2) y, finalmente, hiperglucemia, cuando se manifiesta el déficit de insulina (estadio 3).

Intervenciones inmunológicas con anticuerpos monoclonales CD3 en pacientes con DM1 de reciente comienzo han demostrado retrasar la disminución de las células  $\beta$  y, en consecuencia, la pérdida de producción de insulina a través de la modificación de la respuesta de los linfocitos T CD8+.

En cuanto al teplizumab (anticuerpo anti-CD3), se realizó un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de fase 2, para evaluar si su utilización podría prevenir o tratar a personas familiares de pacientes con DM1 de riesgo alto que no tenían DM, mayores de 8 años y con al menos dos autoanticuerpos relacionados con la DM positivos y alguna forma de alteración del metabolismo glucémico en el rango de prediabetes.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento endovenoso diario durante 14 días con placebo o una dosis de teplizumab. El seguimiento se realizó con el resultado del test de tolerancia a la glucosa cada seis meses durante al menos tres años. Un total de 76 pacientes participaron: 44 en el grupo del teplizumab y 32 en el grupo del placebo.

La variable principal fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el diagnóstico de DM1. El tiempo medio hasta el diagnóstico fue de 48,4 meses en el grupo del teplizumab y 24,4 meses en el grupo del placebo (HR: 0,41; IC del 95 %: 0,22-0,78;  $p = 0,006$ ). El tratamiento con teplizumab ralentiza el diagnóstico de la DM1: 19 (43 %) de los 44 participantes, frente a los 23 (72 %) de 32 participantes que recibieron placebo.

El teplizumab mostró un descenso de la incidencia de DM del 72 al 43 %, lo que supone una reducción del riesgo relativo del 41 % y del absoluto del 29 %. La media del retraso en el diagnóstico de DM fue de dos años, el porcentaje de personas sin DM en el grupo del teplizumab (57 %) fue el doble que en el grupo del placebo (28 %).

El mayor efecto protector del tratamiento con teplizumab se detectó en el primer año: se diagnosticó DM en solo 3 de 44 participantes (7 %) en el grupo del teplizumab, en contraste con 14 de 32 participantes (44 %) en el grupo del placebo (HR: 0,13; IC del 95 %: 0,05 a 0,34).

### Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY-2)<sup>7</sup>

El estudio TODAY, iniciado en el año 2004, fue el primer estudio que analizó la evolución de la DM2 juvenil (en pacientes de diferentes etnias) y reclutó a 699 pacientes (de 10 a 17 años de edad que seguían tratamiento con 1000 mg de metformina cada 12 horas) que se aleatorizaron en tres grupos: uno que continuó tratamiento únicamente con metformina, otro tratado con la combinación de metformina y rosiglitazona y otro en el que al tratamiento con metformina se asoció un programa específico de intervención en los estilos de vida (centrado en la pérdida de peso, el control de la alimentación y el ejercicio físico). En cuanto al objetivo principal, tiempo transcurrido hasta el fallo glucémico (definido como alcanzar un nivel de HbA<sub>1c</sub> >8 % mantenido durante seis meses o descompensación metabólica con necesidad de tratamiento insulínico que no pudiera suspenderse durante tres meses), se observó una reducción significativa del 25,6 % en el grupo en tratamiento con metformina y rosiglitazona frente al grupo tratado con metformina, sin que hubiera diferencias relevantes entre el resto de los grupos comparados.

En 2011 el estudio TODAY-2 realizó un seguimiento sobre 517 pacientes del TODAY, con el objetivo de analizar la evolución de las complicaciones asociadas a la DM2 juvenil. Los pacientes de este estudio tenían 21,2 años de media, una HbA<sub>1c</sub> promedio del 9,3 %, un índice de masa corporal promedio de 36,3 kg/m<sup>2</sup> y una evolución media de DM de 6,9 años.

A lo largo de 12 años de seguimiento, se observó un incremento acumulado en la frecuencia de dislipemia e hipertensión, además de un fenómeno de remodelado cardíaco, evidenciado por el aumento de parámetros como el índice de masa del ventrículo izquierdo, la fracción de eyección y el tamaño auricular izquierdo, especialmente en pacientes jóvenes con obesidad y DM2. Renalmente, existió una disminución de filtrado glomerular en el 13,8 % de los pacientes a lo largo de todos los años de seguimiento, así como un incremento acumulado de hiperfiltración en el 48 % de los pacientes y un aumento del 40 % de la excreción alterada de albúmina.

Se evidenciaron de igual forma efectos como el aumento en la frecuencia de hipertensión y nefropatía en aquellas



pacientes que quedaron embarazadas durante el estudio, así como un incremento en las complicaciones fetales (macro-somía, defectos cardíacos, síndrome de dificultad respiratoria o hipoglucemia neonatal).

Los datos de TODAY-2 advierten de la necesidad de un control más estricto en la DM2 de inicio precoz ante la mayor agresividad de la hiperglucemia en sujetos jóvenes, en la que se evidencia una mayor vulnerabilidad del órgano diana.

### Suplementación con vitamina D y prevención de la diabetes mellitus tipo 2<sup>8</sup>

Actualmente, no hay evidencias que apoyen la suplementación con vitamina D para mejorar la función pancreática en pacientes sin déficit o en aquellos con niveles de vitamina D sérica normal. Algunos estudios previos, hechos en Noruega (Tromsø Vitamin D and T2DM) y Japón (Diabetes Prevention with Active Vitamin D study) encontraron diferencias a favor de la suplementación sin llegar a la significación estadística.

El ensayo clínico aleatorizado Vitamin D and Type 2 Diabetes evalúa si suplementar con vitamina D, independientemente de los niveles del sujeto, reduce el riesgo de presentar DM2 en individuos adultos con riesgo alto de padecerla (prediabetes).

Aleatorizaron a 2423 pacientes adultos con dos o tres criterios de prediabetes (según los criterios de la ADA) a recibir 4000 UI diarias de vitamina D<sub>3</sub> (1211 sujetos) o placebo (1212). El objetivo primario fue determinar los nuevos casos de DM2.

Después de un seguimiento medio de 2,5 años, 293 participantes del grupo de la vitamina D (9,39 por 1000 personas/año)

progresaron a DM2 y 323 (10,66 por 1000 personas año) en el grupo placebo (HR: 0,88; IC del 95 %: 0,75-1,04;  $p = 0,12$ ). La incidencia de eventos adversos entre los grupos fue similar.

En resumen, suplementar con vitamina D<sub>3</sub> a personas con riesgo alto de presentar DM2 pero sin deficiencia no reduce el riesgo de padecer DM2.

### Diabetes REmission Clinical Trial (DIRECT)<sup>9</sup>

Se confirmaron los resultados favorables del estudio DIRECT de remisión de la DM2 a los dos años de seguimiento. Consistió en un estudio aleatorizado, no ciego en abierto con pacientes con DM2 de al menos seis años de evolución sin tratamiento con insulina. Se aleatorizó a los pacientes a un grupo de intervención (en el que se retiraron los fármacos orales hipoglucemiantes y se introdujo una dieta específica; se realizó un seguimiento con un sistema estructurado de apoyo para mantener la pérdida de peso) y a un grupo control al que se le dieron únicamente consejos de buenas prácticas. Se evaluó como objetivo primario alcanzar una pérdida de peso superior a 15 kg y la remisión de la DM2.

Durante el primer año de seguimiento, el 24 % del grupo de intervención consiguió una pérdida de al menos 15 kg de peso frente a ninguno del grupo control, y el 46 % de los pacientes del grupo de intervención logró una remisión completa de la DM2 frente al 4 % del grupo control. En un seguimiento a dos años el 36 % de los pacientes del grupo de intervención obtuvo una remisión completa de la DM2 frente al 3 % del grupo control.

Este estudio evidencia la importancia de la intervención en los estilos de vida y en la pérdida de peso para conseguir la remisión de la DM2.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-30.
2. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al.; CAROLINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019 Sep 19. [Epub ahead of print]
3. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, et al.; PIONEER 4 investigators. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet* 2019;394:39-50.
4. Mosenson O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes- an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:606-17.

5. Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y, et al.; Da Qing Diabetes Prevention Study Group. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:452-61.
6. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA. An anti-CD3 antibody, teplizumab in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:603-13.
7. TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K, Pyle L, Linder B, Copeland K, et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:2247-56.
8. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, et al.; D2d Research Group. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:520-30.
9. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:344-55.

