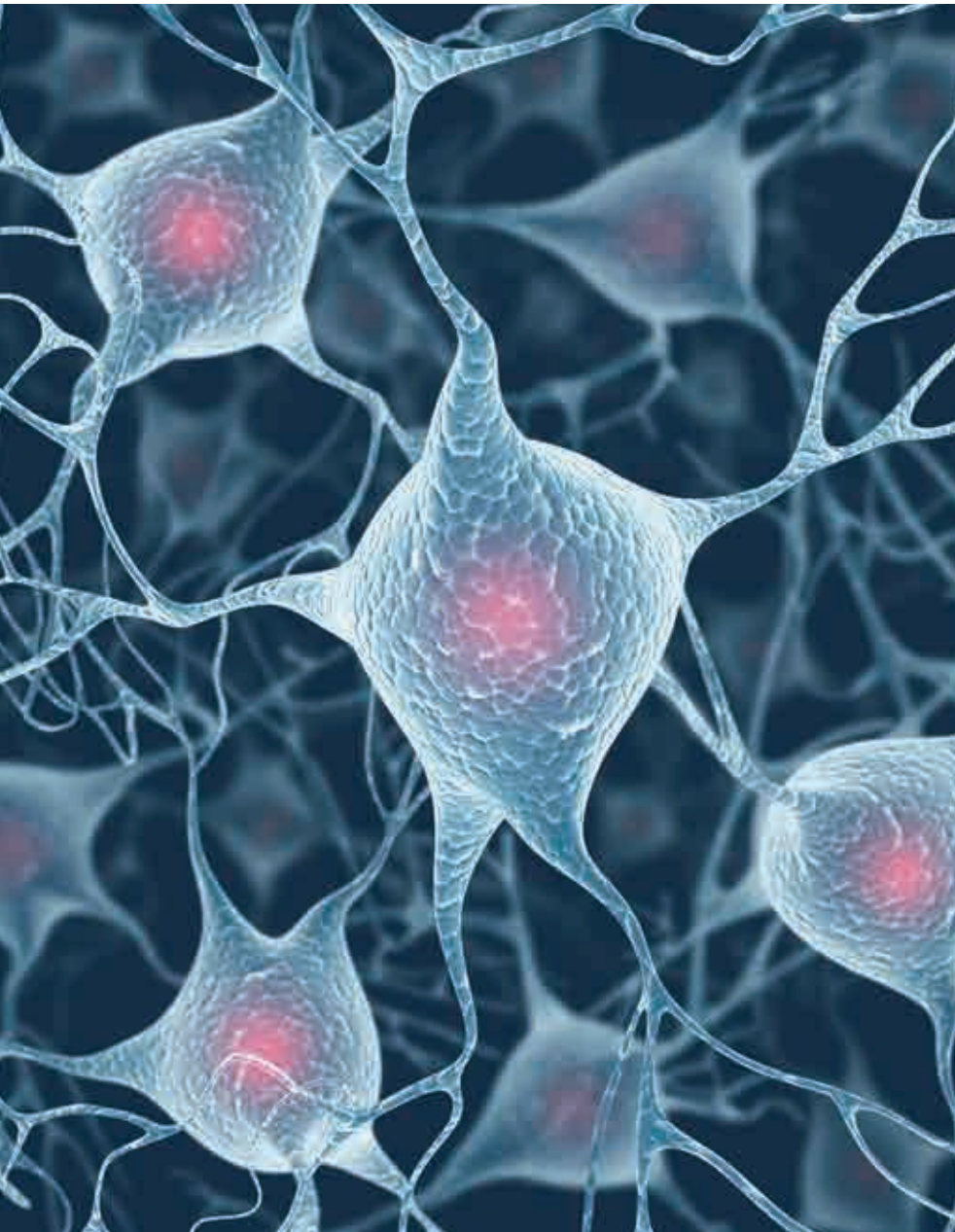


Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Volumen 06 - Número 01 - 2015
Periodicidad trimestral



01 Editorial
Investigación y diabetes
mellitus tipo 2

Domingo Orozco Beltrán

Página 2

02 Diabetes y depresión.
Cuestión de riesgo

**Iván González Tejón,
Susana González Tejón**

Página 8

03 La neuropatía autonómica.
Diagnóstico y manejo

Javier Lafita Tejedor

Página 15

04 Sujeto obeso y factores
de riesgo: ¿metformina
o modificación de estilos
de vida?

Escarlata Angullo Martínez

Página 20

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

Mateu Seguí Díaz

Página 25

06 Las nuevas insulinas.
Bioequivalentes

José Antonio Gimeno Orna

Página 32

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



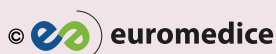
Director:
Pedro Muñoz Cacho

Secretario de redacción:
Josep Franch Nadal

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

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

Web redGDPS:
www.redgdps.org



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

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

© Copyright 2015: De los autores.

© Copyright de la edición 2015: EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

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

Como ilustración general de la temática tratada en esta publicación, las personas con diabetes tienen una mayor prevalencia de la enfermedad depresiva y de trastornos mentales severos.

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

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

SUMARIO:

EDITORIAL

Investigación y diabetes mellitus tipo 2 2
Domingo Orozco Beltrán

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Diabetes y depresión. Cuestión de riesgo 8
Iván González Tejón, Susana González Tejón

HABILIDADES PRÁCTICAS

La neuropatía autonómica. Diagnóstico y manejo 15
Javier Lafita Tejedor

CASO CLÍNICO

Sujeto obeso y factores de riesgo: ¿metformina o modificación de estilos de vida? 20
Escarlata Angullo Martínez

BIBLIOGRAFÍA

Recopilación de comentarios de artículos del blog de la redGDPS:
<http://redgedaps.blogspot.com> 25
Mateu Seguí Díaz

ESPECIALES

Las nuevas insulinas. Bioequivalentes 32
José Antonio Gimeno Orna

Investigación y diabetes mellitus tipo 2

Domingo Orozco Beltrán

Cátedra de Medicina de Familia. Universidad Miguel Hernández. San Juan de Alicante (Alicante)

PLANTEAR UNA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN. LA PREGUNTA PICO

Estamos interesados en saber si un paciente con obesidad y diabetes tratado con insulina basal y mal control se beneficia más de un tratamiento con análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) o de un tratamiento basal plus con insulina prandial.

También nos gustaría saber si el consumo moderado de alcohol tiene repercusión sobre la incidencia de diabetes.

El primer paso para iniciar una investigación es definir su objetivo principal de una forma lo más concreta posible o, en otras palabras, formular una pregunta de investigación. Todo proyecto, por complejo que sea, siempre deberá dar respuesta a una pregunta. Una metodología consensuada y muy utilizada que permite facilitar este primer paso es la metodología de la pregunta PICO (tabla 1).

PICO es el acrónimo de *patient, intervention compare and outcomes*. Es decir, la pregunta PICO se compone de cuatro elementos:

- El paciente. Debe definirse de forma precisa. Por ejemplo, si es población general o si por el contrario se va a seleccionar a pacientes con una determinada característica: edad, sexo, condición mórbida u otras. En el primer ejemplo sería un estudio de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con índice de masa corporal > 30 kg/m², tratados con insulina basal.
- La intervención u observación. Generalmente, los estudios se clasifican en dos grandes grupos: los de intervención o experimentales y los observacionales. En el primer caso se debe describir con detalle en qué consiste la intervención (por ejemplo, un tratamiento con análogos del receptor del GLP-1). Si ese estudio es observacional no hay intervención y el investigador se limita a examinar la exposición del paciente a un factor de riesgo (por ejemplo, consumo de alcohol). Se debe describir cuál es el factor analizado.

Tabla 1. Preguntas PICO

| | |
|---|--|
| Pregunta 1. En un paciente con diabetes y obesidad tratado con insulina basal que presenta mal control glucémico, ¿es preferible añadir un análogo del receptor de GLP-1 o una terapia basal plus? | |
| P. Paciente | Pacientes con diabetes y obesidad tratados con insulina basal con mal control glucémico |
| I. Intervención | Análogo del receptor de GLP-1 una vez al día |
| C. Comparación | Insulina prandial |
| O. Outcomes (resultados) | Eficacia (HbA1c) Efectos adversos: hipoglucemias, peso, costes Aceptabilidad por el paciente: adherencia, opinión del paciente |
| Pregunta 2. ¿El consumo moderado de alcohol previene la aparición de diabetes mellitus tipo 2? | |
| P. Paciente | Pacientes sin diabetes mayores de 50 años |
| E. Exposición | Consumo moderado de alcohol |
| C. Comparación | No consumo de alcohol |
| O. Outcomes (resultados) | Incidencia de diabetes mellitus tipo 2 |
| GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; HbA1c: hemoglobina glucosilada. | |

- La comparación. Habitualmente, los estudios más interesantes y que mayor evidencia aportan tienen un grupo comparador. En el caso de los estudios de intervención puede ser no recibir tratamiento, o un placebo u otro tratamiento activo (por ejemplo, en el supuesto anterior se podría comparar con la terapia basal plus añadiendo insulina prandial a la basal que tomaba el paciente). En el caso de dar placebo se dice que es un estudio enmascarado porque ni el paciente ni el investigador saben qué paciente recibe el tratamiento activo y qué paciente recibe el placebo, pues externamente son iguales. En el caso de no dar tratamiento (no aplicable en el ejemplo) o dar otro alternativo (basal plus), no se puede enmascarar y el paciente y el investigador

saben cuál es el grupo activo y cuál el grupo control, y por tanto el estudio es no enmascarado o abierto. En los estudios observacionales el comparador es el paciente no expuesto al factor estudiado (por ejemplo, consumo moderado de alcohol frente a no consumo).

- **Outcomes** (resultados). En este componente de la pregunta PICO se debe describir cuál es el resultado o resultados que se desea/n medir. Cuanto más completa sea la evaluación, mejor calidad tendrá el estudio. Por ejemplo, en el caso del paciente con mal control glucémico puede analizarse la eficacia de ambos tratamientos, pero también la seguridad (efectos adversos), así como los costes y la aceptabilidad por el paciente o la calidad de vida. Son múltiples los aspectos que se pueden valorar, y conviene hacer la valoración lo más completa posible. En otras ocasiones el resultado no puede analizarse con tanto detalle, y en el caso del segundo ejemplo el resultado sería la incidencia de diabetes comparando los expuestos a un consumo de alcohol con los no expuestos. Aunque también podría valorarse la incidencia de otros factores de riesgo para la diabetes como la hipertensión arterial o la obesidad.

PERTINENCIA Y FACTIBILIDAD

Pertinencia. Búsqueda bibliográfica

Una vez definida la cuestión que se quiere investigar, el siguiente paso es saber si ya ha sido respondida por otros autores, lo que nos lleva a realizar una búsqueda bibliográfica. Existen diferentes bases de datos. MEDLINE (PubMed) es la más empleada, pues recoge la gran mayoría de estudios relevantes publicados internacionalmente y es de acceso gratuito. Existe otra base, denominada EMBASE, que no es de acceso gratuito, y suele accederse a ella a través de los recursos bibliométricos de las instituciones como las universidades o los servicios de salud. EMBASE tiene un predominio europeo que contiene algunas publicaciones que no aparecen en PubMed. Un estudio bibliométrico obligaría a consultar las dos bases, pero en la práctica clínica la búsqueda en MEDLINE (PubMed) suele ser suficiente. Ambas están en inglés, por lo que los términos de búsqueda deben escribirse en ese idioma.

Tanto MEDLINE como EMBASE son bases de datos de documentos primarios, es decir, de documentos originales. Además, hay otra gran base de datos de documentos secundarios, es decir, de documentos que son un resumen de otros primarios, que es la base Cochrane, la cual recoge documentos de síntesis como metaanálisis o revisiones sistemáticas que resumen los estudios publicados sobre un determinado tema o pregunta de investigación.

La búsqueda en MEDLINE (PubMed) se debe realizar siempre empleando los descriptores o palabras clave que utiliza esta base siguiendo unos sencillos pasos:

- Acceder a MeSH. Debe comenzarse la búsqueda a través de los Medical Subject Headings (MeSH) (figura 1).
- Introducir el descriptor. Una vez seleccionada esta base de términos se escribe el descriptor en inglés y se elige el más apropiado. Por ejemplo, la palabra «diabetes» no nos llevaría a una búsqueda correcta, pues el término empleado es «diabetes mellitus». Introduciendo este término, MeSH nos dice los descriptores relacionados, que en este caso son 66. Elegimos el término «Diabetes Mellitus, Type 2»).

Figura 1. Inicio de la búsqueda bibliográfica con el término MeSH «Diabetes Mellitus»



- Incorporar el descriptor elegido a la caja de búsqueda («PubMed search builder»). Pulsando el botón «Add to search builder» se incorpora el término seleccionado a la caja de búsqueda.
- Añadir otros descriptores. Pueden agregarse más descriptores, que se sumarán al anterior mediante los operadores booleanos AND, OR, NOT. Si queremos añadir el descriptor «consumo de alcohol», escribimos «Alcohol Drinking» y comprobamos que también es un MeSH. Y lo incorporamos a la caja de búsqueda con el operador AND.
- Realizar la búsqueda. Pulsando el botón «Search PubMed» se realiza la búsqueda en PubMed de los términos MeSH incluidos en la caja de búsqueda. Aparece una nueva pantalla con 427 artículos.
- Aplicar filtros. Si la búsqueda ofrece un número elevado de artículos se pueden aplicar filtros que disminuyan el volumen. Se puede filtrar:
 - Tipo de artículo (*article type*). Se pueden seleccionar solo ensayos clínicos o metaanálisis o cualquier otro diseño.
 - Disponibilidad de texto completo o de *abstract* (*text availability*). Se pueden seleccionar solo los

- artículos que tengan resumen (*abstract*) o los que estén disponibles a texto completo (*free full text*).
- Fecha de publicación, de forma que puedan seleccionarse los trabajos publicados en los últimos cinco años o incluso en el último año.
- Humanos o animales. Se pueden seleccionar solo los estudios realizados en seres humanos descartando los básicos de experimentación animal.
- Filtros adicionales (*show additional filters*). Puede filtrarse por idioma, sexo, edad de los pacientes, etc.

En la pregunta de diabetes y consumo de alcohol, hay 427 citas. Al aplicar los filtros de tipo de estudio (*clinical trial*), texto completo, últimos cinco años y humanos, se obtienen seis artículos solamente, que son más sencillos de leer.

Factibilidad

La factibilidad hace referencia a la capacidad de finalizar el estudio en función del número de sujetos por estudiar, las variables por recoger, el tipo de estudio elegido y los recursos disponibles. Una misma pregunta puede responderse con diferentes diseños que pueden condicionar la viabilidad. Así, la pregunta 1 comparativa de dos tratamientos, GLP-1 frente a insulina prandial, puede responderse con un ensayo clínico prospectivo o también con un estudio

retrospectivo de la historia clínica electrónica, recogiendo la información de la práctica clínica real de manera mucho más sencilla y factible.

ESCOGER EL DISEÑO DEL ESTUDIO

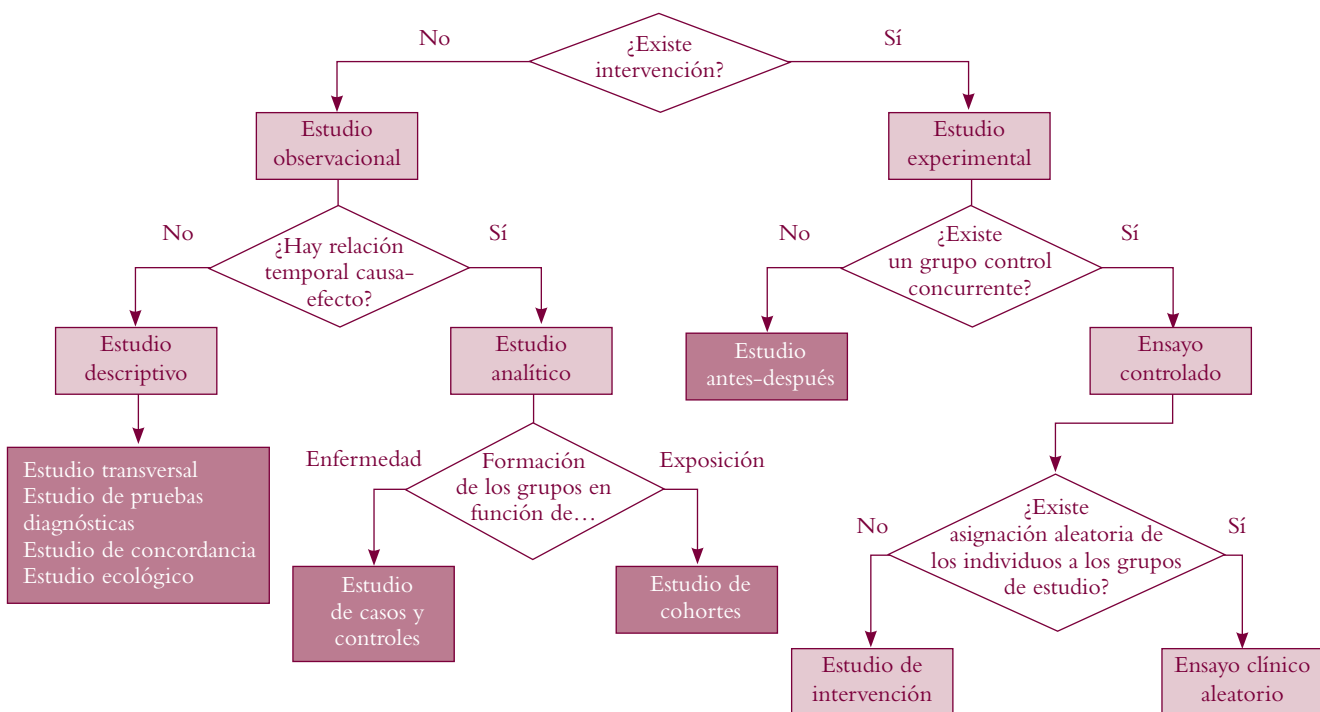
En función de la pregunta planteada se erigirá el diseño del estudio que dé respuesta de la forma más válida y factible a esta (tabla 2 y figura 2).

Tabla 2. Relación entre el objeto de la pregunta de investigación y el diseño del estudio

| Diseño de investigación según el tipo de pregunta | |
|---|--|
| Pregunta | Diseño |
| Tratamiento | ECA > cohorte > casos controles > serie de casos |
| Diagnóstico | Prospectivo, comparación cegada con el patrón de oro |
| Etiología/ riesgo | ECA > cohorte > casos controles > serie de casos |
| Pronóstico | Cohortes > casos controles > serie de casos |
| Prevención | ECA > cohorte > casos controles > serie de casos |
| Examen clínico | Prospectivo, comparación cegada con el patrón de oro |
| Coste | Análisis económico |

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

Figura 2. Tipos de estudios de investigación



ESTUDIOS SOBRE DIABETES

Al realizar una búsqueda sobre diabetes mellitus tipo 2 (tabla 3) se obtiene un total de 87 888 trabajos, pero al introducir filtros de tipo de estudio y período de búsqueda se reduce mucho el número de trabajos por revisar. Si centramos la búsqueda en artículos de diabetes y Atención Primaria solo se obtienen 1208 estudios.

Tabla 3a. Número de artículos con el descriptor «Diabetes Mellitus, Type 2» (MeSH) según el tipo de estudio

| Tipo de estudio | Global (n) | 5 años (n) | 2014 (n) |
|-------------------------|------------|------------|----------|
| Revisiones | 15 922 | 4807 | 676 |
| ECA | 7454 | 2704 | 639 |
| Metaanálisis | 1060 | 707 | 113 |
| Revisiones sistemáticas | 2763 | 1474 | 215 |

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

Tabla 3b. Número de artículos con el descriptor «Primary Health Care» (MeSH) AND «Diabetes Mellitus, Type 2» (MeSH)

| Tipo de estudio | Global (n) |
|-------------------------|------------|
| Revisiones | 133 |
| ECA | 162 |
| Metaanálisis | 3 |
| Revisiones sistemáticas | 61 |

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

METAANÁLISIS SOBRE DIABETES

Al aplicar los criterios anteriores de búsqueda podemos identificar los principales metaanálisis publicados recientemente sobre diabetes mellitus en general y en Atención Primaria en particular. Con el MeSH de diabetes mellitus tipo 2 se han publicado 1060 metaanálisis. Si se filtra por el último año (2014), quedan 113 metaanálisis, lo que da una idea del elevado número de publicaciones que se realizan sobre diabetes en el mundo. Y si se filtra por estudios que estén disponibles a texto libre quedan 38 estudios, un número aún elevado. En la tabla 4a se resumen los 12 más recientes.

Con el MeSH de diabetes mellitus tipo 2 y Atención Primaria solo se han publicado tres metaanálisis (tabla 4b).

Otra fuente de búsqueda, como se comentó al principio de este artículo, es la base Cochrane. En España esta base es de acceso gratuito. Simplemente tecleando en Google «Cochrane Plus» aparece la página (figura 3), que está sub-

Tabla 4a. Metaanálisis con el descriptor «Diabetes Mellitus, Type 2» (MeSH). Los 12 más recientes

| | Diabetes mellitus tipo 2 y Atención Primaria. Metaanálisis |
|----|---|
| 1 | Chen L, Pei JH, Kuang J, Chen HM, Chen Z, Li ZW, et al. Effect of lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. <i>Metabolism</i> 2015;64(2):338-47 |
| 2 | Wang B, Xu D, Jing Z, Liu D, Yan S, Wang Y. Effect of long-term exposure to air pollution on type 2 diabetes mellitus risk: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. <i>Eur J Endocrinol</i> 2014;171(5):R173-82 |
| 3 | Tang ST, Shen XR, Tang HQ, Wang CJ, Wei W, Zhang Q, et al. Association of the ENPP1 K121Q polymorphism with susceptibility to type 2 diabetes in different populations: evidence based on 40 studies. <i>Endocr J</i> 2014;61(11):1093-103. [Epub 2014 Aug 8] |
| 4 | Li L, Wan XH, Zhao GH. Meta-analysis of the risk of cataract in type 2 diabetes. <i>BMC Ophthalmol</i> 2014;14:94. Review |
| 5 | Ricci-Cabello I, Ruiz-Pérez I, Rojas-García A, Pastor G, Rodríguez-Barranco M, Gonçalves DC. Characteristics and effectiveness of diabetes self-management educational programs targeted to racial/ethnic minority groups: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. <i>BMC Endocr Disord</i> 2014;19:14:60 |
| 6 | Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. <i>PLoS One</i> 2014;9(6):e100379 |
| 7 | Wu Y, Liu HB, Shi XF, Song Y. Conventional hypoglycaemic agents and the risk of lung cancer in patients with diabetes: a meta-analysis. <i>PLoS One</i> 2014;9(6):e99577 |
| 8 | Horikawa C, Kodama S, Fujihara K, Yachi Y, Tanaka S, Suzuki A, et al. Association of Helicobacter pylori infection with glycemic control in patients with diabetes: a meta-analysis. <i>J Diabetes Res</i> 2014;2014:250620 |
| 9 | Xu R, Zhang S, Tao A, Chen G, Zhang M. Influence of vitamin E supplementation on glycaemic control: a meta-analysis of randomised controlled trials. <i>PLoS One</i> 2014;9(4):e95008 |
| 10 | Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. <i>BMJ</i> 2014;348:g2366 |
| 11 | Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. <i>Obes Rev</i> 2014;15(6):504-15 |
| 12 | Groop PH, Del Prato S, Taskinen MR, Owens DR, Gong Y, Crowe S, et al. Linagliptin treatment in subjects with type 2 diabetes with and without mild-to-moderate renal impairment. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2014;16(6):560-8 |

Tabla 4b. Metaanálisis con el descriptor «Primary Health Care» (MeSH) AND «Diabetes Mellitus, Type 2» (MeSH)

| | Diabetes mellitus tipo 2 y Atención Primaria. Metaanálisis |
|---|--|
| 1 | Huang Y, Wei X, Wu T, Chen R, Guo A. Collaborative care for patients with depression and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. <i>BMC Psychiatry</i> 2013;13:260 |
| 2 | Hoomans T, Abrams KR, Ament AJ, Evers SM, Severens JL. Modeling the value for money of changing clinical practice change: a stochastic application in diabetes care. <i>Med Care</i> 2009;47(10):1053-61 |
| 3 | Vermeire E, Hearnshaw H, Rätsep A, Levasseur G, Petek D, Van Dam H, et al. Obstacles to adherence in living with type-2 diabetes: an international qualitative study using meta-ethnography (EUROBSTACLE). <i>Prim Care Diabetes</i> 2007;1(1):25-33 |

Figura 3. Base de datos Biblioteca Cochrane Plus



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Argimon Pallás JM, Jiménez Villa J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 4.ª ed. Madrid: Elsevier España, S.A.; 2012.
- Burns N, Grove, SK. Investigación en Enfermería. 5.ª ed. Madrid: Elsevier España, S.A.; 2012.
- Hoogendam A, De Vries Robbé PF, Overbeke AJ. Comparing patient characteristics, type of intervention, control, and outcome (PICO) queries with unguided searching: a randomized controlled crossover Trial. *J Med Libr Assoc* 2012;100(2):121-6.
- Nobre MR, Bernardo WM, Jatene FB. Evidence based clinical practice. Part 1. Well structured clinical questions. *Rev Assoc Med Bras* 2003;49(4):445-9.

vencionada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Introduciendo el término «diabetes mellitus» se obtienen 9880 referencias, 9755 en inglés y 125 con traducción al español. De estas, 89 son revisiones Cochrane, 6 son análisis para agencias de tecnologías sanitarias, 16 versan sobre gestión, 13 son registros de ensayos clínicos aleatorizados y una trata sobre pediatría. En la tabla 4c se describen las revisiones Cochrane más recientes.

Tabla 4c. Revisiones Cochrane más recientes con el descriptor «Diabetes Mellitus»

| | Diabetes mellitus tipo 2. Revisiones Cochrane 2014-2015 |
|---|---|
| 1 | (2015) Hongo Ganoderma lucidum para el tratamiento de los factores de riesgo cardiovasculares |
| 2 | (2014) Control de glucosa intensivo versus control de glucosa convencional para la diabetes mellitus tipo 1 |
| 3 | (2014) Probióticos para la prevención de la diabetes gestacional |
| 4 | (2014) Sistemas de recordatorio para pacientes con diabetes mellitus gestacional previa para aumentar la aceptación de las pruebas para la diabetes tipo 2 o la intolerancia a la glucosa |
| 5 | (2014) Técnicas de control de la glucemia durante el embarazo para las pacientes con diabetes preexistente |
| 6 | (2014) Educación sanitaria adecuada a los factores culturales para pacientes de grupos étnicos minoritarios con diabetes mellitus tipo 2 |
| 7 | (2014) Insulina para el control de la glucemia en el accidente cerebrovascular isquémico agudo |

- Rebagliato M, Ruiz I, Arranz M. Metodología de investigación en epidemiología. Madrid: Editorial Díaz de Santos; 1996.
- Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000.
- Schardt C, Adams MB, Owens T, Keitz S, Fontelo P. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak* 2007;7:16.

Diabetes y depresión. Cuestión de riesgo

Iván González Tejón¹, Susana González Tejón²

¹Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Complex Assistencial en Salut Mental Benito Menni. Sant Boi de Llobregat (Barcelona)

²Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. EAP Raval Sud, Barcelona. Miembro del Grupo TMS SAP Litoral

INTRODUCCIÓN

Diabetes mellitus (DM) y depresión cuentan con 382 y 350 millones de afectados en el mundo, respectivamente, según datos de la Organización Mundial de la Salud. Esta elevada prevalencia de dos patologías crónicas con presencia de comorbilidad motiva una mayor preocupación al conocer el impacto de su asociación, descrito en numerosos trabajos.

Los pacientes con DM tipo 2 (DM2) tienen mayor riesgo de presentar depresión o recurrencias de episodios depresivos¹ con prevalencias de síntomas depresivos o diagnóstico de depresión de alrededor del doble respecto a la población general. Anderson et al. observaron una prevalencia del trastorno depresivo del 11 % en población diabética utilizando la entrevista estructurada en el diagnóstico de la depresión². Katon et al. en 2008³ hallaron un 15,5 % de diagnósticos de depresión y, en el estudio de Verma et al. de 2010, el 31,1 % de los pacientes (diabéticos) presentaron síntomas depresivos significativos⁴. Otro de los trabajos valorados en esta revisión, el metaanálisis de Nouwen et al. de 2010, mostró valores de riesgo relativo (RR) de 1,24 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,09-1,40)¹ de presentar episodios depresivos en personas con DM. Todos ellos son datos que traducen una clara vulnerabilidad de los pacientes diabéticos al trastorno depresivo.

En la otra dirección, Knol et al. sugieren en su metaanálisis la asociación entre depresión y la aparición de DM2 con incrementos del riesgo del 37 % de desarrollarla entre población afecta de depresión⁵. Otro metaanálisis, de Mezuk et al., comunicó un RR de desarrollar DM asociada a depresión como patología de base de 1,6 (IC del 95 %: 1,37-1,88)⁶.

Kan et al. relacionaron la aparición de resistencia a la insulina en pacientes con depresión⁷. Pan et al. realizaron otra revisión a partir de un metaanálisis de estudios epidemiológicos que reveló una *odds ratio* entre depresión y síndrome metabólico de 1,42 (IC del 95 %: 1,28-1,57), concluyendo que la relación entre depresión y DM podría iniciarse

de forma precoz con la aparición del síndrome metabólico como una condición intermedia⁸. Este aspecto muy posiblemente afecta al resultado de algunos estudios observacionales que no valoran esta situación basal⁵.

CONSECUENCIAS

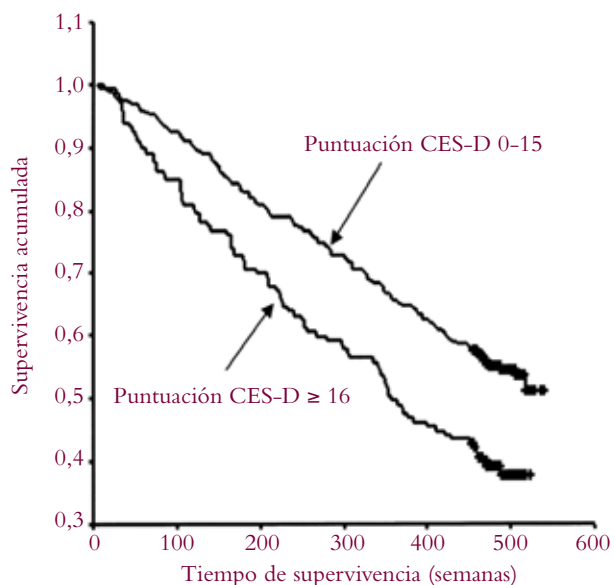
El resultado final, sin entrar en aspectos relativos a la causalidad o posibles limitaciones en los estudios (son ejemplos la heterogeneidad de los métodos diagnósticos utilizados en depresión o la variable existencia de una valoración basal del metabolismo glucémico), determina en los pacientes diabéticos con depresión una situación que tendrá consecuencias en su evolución.

La asociación entre DM y depresión traduce consecuencias para el paciente, como son un déficit de autocuidado (hábitos dietéticos, actividad física, revisiones periódicas, etc.), menor adherencia al tratamiento (tres veces mayor que en la población diabética sin depresión)⁹⁻¹¹ o la aparición de sobrepeso y obesidad. Son factores que inciden en un adecuado control metabólico y que dan lugar a la aparición de complicaciones, deterioro de la calidad de vida e incremento de la mortalidad (sobre todo de causa cardiovascular)^{3,7,9,12}, aspectos, todos ellos, relacionados con un aumento del gasto sanitario^{3,4} (figura 1).

FISIOPATOLOGÍA

A pesar de que los mecanismos que relacionan ambas entidades no quedan claros en la literatura, al valorar la fisiopatología de la DM y de los trastornos depresivos se observan puntos comunes que podrían postularse como la base de esta asociación, descrita por muchos autores como bidireccional⁶. Los aspectos de la fisiopatología de depresión y DM más destacados en los trabajos revisados son los que se indican a continuación.

Figura 1. Supervivencia de una población diabética con o sin criterios de depresión grave (depresión grave, puntuación de CES-D ≥ 16). Obtenido de Williams et al.¹⁹



CES-D: Center for epidemiologic studies depression scale.

El carácter crónico de la DM, la carga de autocuidado y su impacto psicosocial sería un importante factor para el desarrollo de sintomatología depresiva¹³. Esta teoría, por sí sola, no explicaría la prevalencia observada. La asociación entre alteraciones del metabolismo de la glucosa con el se-

dentarismo o la obesidad central tendrá un efecto negativo en la autopercepción que puede favorecer la aparición de clínica depresiva⁸.

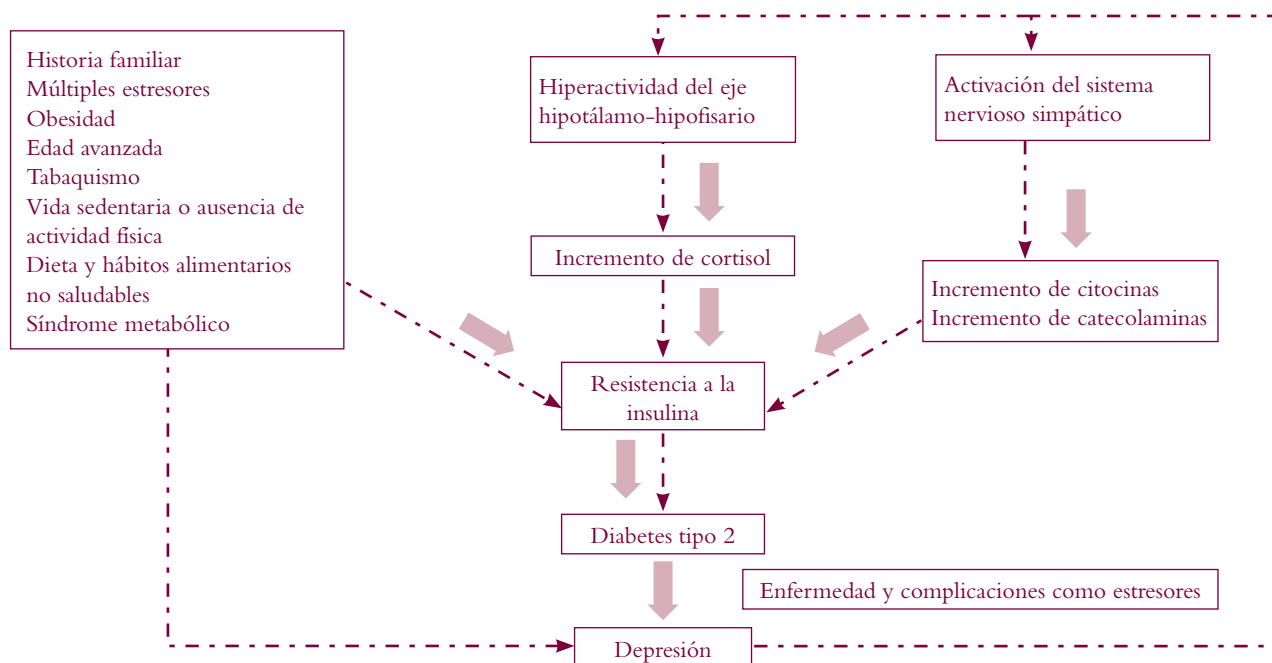
Otras teorías parten de la observación de la sobreactivación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal y del sistema nervioso simpático en relación con una exposición repetida a factores estresantes en la depresión, o de la respuesta inflamatoria con liberación de citocinas inflamatorias.

Por otro lado, y como factor de riesgo cardiovascular, la DM puede favorecer el daño vascular cerebral subclínico tras años de evolución dentro de una hipótesis vascular de la depresión. Otras teorías recientes apuntarían a cambios neurobiológicos como responsables de cambios afectivos y cognitivos en los pacientes diabéticos¹⁴. Finalmente, factores relacionados con el estilo de vida (obesidad troncular, falta de autocuidado, hábitos dietéticos, etc.) o el tratamiento antidepresivo favorecerían la aparición de alteraciones del metabolismo de la glucosa en población con depresión^{15,16} (figura 2).

EL PAPEL DE LA FARMACOTERAPIA DE LA DEPRESIÓN

Se ha sugerido una modesta asociación de la DM2 con el uso de tratamiento antidepresivo¹⁷. Aunque es difícil distinguir el efecto sobre el metabolismo de los hidratos de carbono de los fármacos antidepresivos en una población que presenta

Figura 2. Fisiopatología de la relación diabetes-depresión. Obtenido de Heeramun-Aubeeluck et al.¹⁵



por sí misma otros factores para desarrollar hiperglucemia, se ha observado en estudios de casos controles el aumento de riesgo para hiperglucemia en pacientes que usaban antidepresivos con RR de hasta 1,52 (IC del 95 %: 1,20-1,93)¹⁸.

Esta relación podría ser más fuerte en pacientes con tratamientos de larga evolución, el uso de combinaciones de antidepresivos o el empleo de dosis más altas, con una posible normalización del perfil glucémico tras la retirada del tratamiento antidepresivo¹⁷.

DEPRESIÓN Y COMPLICACIONES DE LA DIABETES

La asociación de depresión con la aparición de complicaciones de la DM se ha visto confirmada en numerosos estudios. Existen evidencias a favor de un incremento de la morbimortalidad del paciente diabético con síntomas depresivos^{3,4,11,19} y de una mayor prevalencia de trastornos depresivos en pacientes con complicaciones de su DM¹.

Lin et al. llevaron a cabo un estudio prospectivo con una población de 3922 pacientes afectados de DM2. Tras cinco años de seguimiento, el grupo con diagnóstico de depresión mayor y DM presentó un riesgo 36 % mayor de desarrollar complicaciones microvasculares y un riesgo 25 % mayor de presentar complicaciones macrovasculares en comparación con pacientes sin depresión²⁰.

La evidencia muestra que tanto los episodios depresivos menores como los mayores se asocian a un deterioro del nivel de autocuidado de la DM y que los episodios depresivos recurrentes pueden tener mayor impacto sobre estos hábitos que un episodio depresivo menor. Además, la sintomatología depresiva y los pobres cuidados de salud interactúan de forma que los síntomas depresivos pueden dificultar el control de la DM agravando los síntomas, situación que a su vez empeora la clínica depresiva²¹.

Los factores que se relacionan con la aparición de complicaciones y aumento de la mortalidad son tanto biológicos como conductuales, y se desarrollan en la tabla 1.

DIAGNÓSTICO

La evidencia de una relación entre DM y depresión y sus consecuencias en términos de morbimortalidad obliga a la detección y manejo precoz de esta asociación. No es nueva la existencia de un infradiagnóstico de alteraciones del metabolismo de la glucosa entre pacientes con patología

Tabla 1. Potenciales efectos mediadores de la depresión en el riesgo de progresión a diabetes. Obtenido de Williams et al.¹⁹

| Mediador | Efecto |
|---|---|
| Obesidad | Aumento de peso |
| Inactividad física | Fatiga Menor contacto social Pérdida funcional |
| Tabaquismo | Aumento del consumo |
| Hiperactividad hipotálamo-hipofisaria | Aumento del cortisol |
| Regulación de la glucosa | Hiperglucemia Incremento de la resistencia a la insulina |
| Alteraciones del tono autonómico (aumento del tono simpático y disminución del parasimpático) | Aumento de los metabolitos de la norepinefrina Disminución de la variabilidad de frecuencia cardíaca |
| Inflamación | Aumento de IL-6, TNF y otras citocinas |
| Factores genéticos | Genes compartidos para depresión y resistencia a la insulina |

IL-6: interleucina-6; TNF: tumor necrosis factor.

psiquiátrica²². Las actuales guías incluyen de forma breve la recomendación de realizar la evaluación de posibles comorbilidades de la DM, entre ellas la depresión¹¹.

El cribado de síntomas depresivos puede hacerse a partir de preguntas sencillas del tipo: «¿Durante el último mes se ha sentido a menudo preocupado por sentirse bajo de ánimo, triste o desesperanzado?» o «¿Durante el último mes se ha sentido preocupado por perder interés y satisfacción en hacer cosas?». La respuesta afirmativa a cualquiera de estas dos preguntas implica descartar la presencia de un cuadro depresivo utilizando test validados²³. Algunos test validados y de uso sencillo son la escala PHQ (Patient Health Questionnaire, Agència d'informació, Avaluació i Qualitat en Salut) o el test de Goldberg (tabla 2).

En relación con la detección de alteraciones del metabolismo de la glucosa, será necesario incluir herramientas como la hemoglobina glucosilada (HbA1c), sobre todo en aquellos pacientes de riesgo (incremento de peso, uso de fármacos relacionados con hiperglucemia, etc.).

TRATAMIENTO

Las medidas dirigidas al manejo de los síntomas depresivos parecen incidir positivamente en el control metabóli-

Tabla 2. Subescala de depresión de Goldberg

| Subescala de depresión | Sí/no |
|---|-------|
| 1. ¿Se ha sentido con poca energía? | |
| 2. ¿Ha perdido el interés por las cosas? | |
| 3. ¿Ha perdido la confianza en usted mismo? | |
| 4. ¿Se ha sentido desesperanzado, sin esperanzas? | |
| Si hay respuestas afirmativas a cualquiera de las preguntas anteriores, continuar preguntando | |
| Subtotal | |
| 5. ¿Ha tenido dificultades para concentrarse? | |
| 6. ¿Ha perdido peso? (a causa de su falta de apetito) | |
| 7. ¿Se ha estado despertando demasiado temprano? | |
| 8. ¿Se ha sentido usted enlentecido? | |
| 9. ¿Cree usted que ha tenido tendencia a encontrarse peor por las mañanas? | |
| TOTAL DEPRESIÓN | |

≥ 2: depresión probable.

co de los pacientes. El uso de fármacos antidepresivos en el síndrome depresivo mayor se acompaña de una mejoría de los parámetros metabólicos. Lustman et al. observaron que el tratamiento farmacológico con antidepresivos, a corto plazo (10 semanas), mejoraba parámetros como el índice de masa corporal (IMC), la HbA1c o los autocontroles realizados, aunque no se encontró correlación entre la disminución de la glucemia y la mejora del estado del ánimo o el IMC²⁴.

Los ensayos dirigidos a valorar el tratamiento farmacológico en pacientes diabéticos con sintomatología depresiva van a favor de una mejoría de la calidad de vida y del IMC¹⁶. No obstante, y aun logrando estos beneficios, los resultados en cuanto al cumplimiento de objetivos de glucemia son muy heterogéneos, y no siempre se alcanzan a pesar de la mejora de los síntomas depresivos. Sí se observa un mejor control glucémico en etapas de remisión de la depresión⁹.

En cuanto al uso de fármacos en depresión, tendremos en cuenta que determinados fármacos como los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina o imipramina) y los inhibidores de la monoaminoxidasa se relacionan con aumento de peso. El uso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) ha reducido su impacto; no obstante, la paroxetina se ha relacionado en algunos estudios con incremento ponderal de hasta el 7 % en comparación con la fluoxetina y la sertralina. El bupropión se ha mostrado de elección para evitar incrementos de peso en población de riesgo. Los ISRS podrían tener un efecto favorable al reducir la resistencia a la insulina, lo que también se ha descrito en el tratamiento con otros antidepresivos (amitriptilina, mirtazapina, paroxetina y venlafaxina)²⁵.

Igual que algunas guías plantean el uso de antipsicóticos, será recomendable el control del peso, IMC y parámetros metabólicos en contexto del tratamiento con antidepresivos, y utilizar en pacientes de riesgo para el desarrollo de DM aquellos antidepresivos no relacionados con incrementos de peso.

También se ha estudiado la efectividad de las intervenciones psicológicas (terapia cognitivo-conductual [TCC], *counseling*, psicoterapia psicodinámica breve, etc.), ya que se han observado eficaces en la reducción de los valores de HbA1c y en la mejora de la calidad de vida en pacientes diabéticos^{26,27}.

En el trabajo de revisión de Markowitz et al.²⁸, en el que se examina la literatura desde 1995 hasta 2008 para evaluar las intervenciones más efectivas (psicosocial, farmacológica y las intervenciones de atención de colaboración) en el tratamiento de la depresión en pacientes diabéticos, se encontró que la TCC era el tratamiento psicosocial con la evidencia más fuerte, mientras que el tratamiento farmacológico con ISRS se asoció con mejorías en los síntomas depresivos. Por otro lado, la atención de colaboración (seguimiento conjunto por parte de médicos de atención y psiquiatras para manejar la depresión) se asoció con mejoría en los síntomas depresivos. Esta revisión proporciona evidencia de que la TCC o los ISRS son las opciones de tratamiento eficaces para la depresión en personas diabéticas, especialmente en el contexto de la atención de colaboración. Sin embargo, si bien el tratamiento de la depresión mejora los síntomas depresivos, no parece obtener mejoras en el control de la glucemia, a menos que la educación en DM y el control glucémico estricto se incorporen en el tratamiento.

La monitorización activa de los síntomas depresivos, la psicoeducación, las intervenciones psicosociales y el cuidado colaborativo pueden ser estrategias de tratamiento eficaces en pacientes con síntomas depresivos leves²⁹.

Finalmente, es preciso comentar la importancia de la reducción de peso en la asociación DM-depresión como objetivo clínico. Las intervenciones sobre el estilo de vida en los pacientes diabéticos pueden reducir la aparición de depresión²¹. El estudio Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) efectuó una intervención sobre el estilo de vida (reducción de peso) en 2570 pacientes obesos con DM. Dicha intervención mejoró o redujo la aparición de síntomas depresivos (RR = 0,85; IC del 95 %: 0,75-0,97), lo que evidencia la importancia de la pérdida de peso en esta población²².

La relación entre DM y depresión se ha demostrado ampliamente en la literatura. Al margen de su causalidad, su

detección y manejo específico evitarán la precipitación de complicaciones en el paciente diabético. La búsqueda activa de sintomatología depresiva o el cribado para alteraciones del metabolismo de la glucosa a partir de herramientas sencillas y aplicables en la práctica clínica y un adecuado manejo posterior incidirán favorablemente en la calidad de vida del paciente.

CONCLUSIONES

- Existen evidencias acerca de una relación entre DM y depresión.
- La coincidencia de estas dos entidades empeora la evolución de ambas, especialmente de aquella que

depende de unas adecuadas medidas de autocuidado por parte del paciente.

- La relación depresión-DM favorece la aparición de complicaciones de la DM.
- El manejo de los síntomas depresivos se ha traducido en la mejoría de parámetros metabólicos y en la calidad de vida del paciente.
- El diagnóstico precoz de DM o de depresión facilitará el manejo de ambas patologías. Se recomienda una búsqueda activa.
- El tratamiento debe dirigirse a las condiciones que coexistan: la combinación de TCC o agentes farmacológicos (ISRS) con hipoglucemiantes orales o insulina son opciones que se han de valorar en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K, et al.; European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2010;53:2480-6.
2. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;26:1069-78.
3. Katon W, Fan MY, Unützer J, Taylor J, Pincus H, Schoenbaum M. Depression and diabetes: a potentially lethal combination. *J Gen Intern Med* 2008;23:1571-5.
4. Verma SK, Luo N, Subramaniam M, Sum CF, Stahl D, Liow PH, et al. Impact of depression on health related quality of life in patients with diabetes. *Ann Acad Med Singapore* 2010;39:913-9.
5. Knol MJ, Twisk JWR, Beekman ATF, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 2006;49:837-45.
6. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008;31:2383-90.
7. Kan C, Silva N, Hill S. A systematic review and meta-analysis of the association between depression and insulin resistance. *Diabetes Care* 2013;36:480-9.
8. Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome. A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care* 2012;35(5):1171-80.
9. Castillo-Quan JI, Divia J, Barrera-Buenfil JM. Depresión y diabetes: de la epidemiología a la neurobiología. *Rev Neurol* 2010;51(6):347-59.
10. González JS, Safren SA, Delahanty LM, Cagliero E, Wexler DJ, Meigst JB, et al. Symptoms of depression prospectively predict poorer self-care in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008;25:1102-7.
11. Nicolau J, Masmiquel L. Diabetes mellitus y trastorno depresivo, un mal binomio. *Endocrinol Nutr* 2013;60(10):583-9.
12. Schram MT, Baan CA, Pouwer F. Depression and quality of life in patients with diabetes: a systematic review from the European depression in diabetes (EDID) research consortium. *Curr Diabetes Rev* 2009;5(2):112-9.
13. Nouwen A, Nefs G, Caramlau I, Connock M, Winkley K, Lloyd CE, et al.; European Depression in Diabetes Research Consortium. Prevalence of depression in individuals with impaired glucose metabolism or undiagnosed diabetes: a systematic review and meta-analysis of the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. *Diabetes Care* 2011;34(3):752-62.
14. Holt RI, De Groot M, Lucki I, Hunter CM, Sartorius N, Golden SH. NIDDK International conference report on diabetes and depression: current understanding and future directions. *Diabetes Care* 2014;37(8):2067-77.
15. Heeramun-Aubeeluck A, Lu Z, Luo Y. Comorbidity of depression and diabetes: in a nutshell. *Psychology* 2012;3:787-94.
16. Álvarez A, Faccioli J, Guinzbourg M, Castex MM, Bayón C, Masson W, et al. Endocrine and inflammatory profiles in type 2 diabetic patients with and without major depressive disorder. *BMC Res Notes* 2013;6:61.
17. Barnard K, Peveler RC, Holt RI. Antidepressant medication as a risk factor for type 2 diabetes and impaired glucose regulation: systematic review. *Diabetes Care* 2013;36(10):3337-45.

18. Derijks HJ, Meyboom RH, Heerdink ER, De Koning FH, Janknegt R, Lindquist M, et al. The association between antidepressant use and disturbances in glucose homeostasis: evidence from spontaneous reports. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(5):531-8.
19. Williams MM, Clouse RE, Lustman PJ. Treating depression to prevent diabetes and its complications: understanding depression as a medical risk factor. *Clinical Diabetes* 2006;24:79-86.
20. Lin EH, Rutter CM, Katon W, Heckbert SR, Ciechanowski P, Oliver MM, et al. Depression and advanced complications of diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care* 2010;33(2):264-9.
21. Schmitz N, Gariépy G, Smith KJ, Clyde M, Malla A, Boyer R, et al. Recurrent subthreshold depression in type 2 diabetes: an important risk factor for poor health outcomes. *Diabetes Care* 2014;37(4):970-8.
22. Rubin RR, Wadden TA, Bahnson JL, Blackburn GL, Brancati FL, Bray GA, et al.; Look AHEAD Research Group. Impact of intensive lifestyle intervention on depression and health-related quality of life in type 2 diabetes: the Look AHEAD Trial. *Diabetes Care* 2014;37(6):1544-53.
23. Ruta Assistencial Trastorns Depressius de l'Àrea Integral de Salut (AIS) Barcelona Dreta. 2013. Pla de Salut 2011-2015. Generalitat de Catalunya. Disponible en: URL: http://www.gencat.cat/salut/botss/html/ca/dir2889/ra_dreta_trastorns_depressiu.pdf. Consulta realizada el 12 de diciembre de 2014.
24. Lustman PJ, Williams MM, Sayuk GS, Nix BD, Clouse RE. Factors influencing glycemic control in type 2 diabetes during acute- and maintenance-phase treatment of major depressive disorder with bupropion. *Diabetes Care* 2007;30(3):459-66.
25. Berkowitz RI, Fabricatore AN. Obesidad, estado psiquiátrico y medicamentos psiquiátricos. *Psychiatr Clin North Am* 2011;34(4):747-64.
26. Ismail K, Winkley K, Rabe-Hesketh S. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2004;363(9421):589-1597.
27. Alam R, Sturt J, Lall R, Winkley K. An updated meta-analysis to assess the effectiveness of psychological interventions delivered by psychological specialists and generalist clinicians on glycaemic control and on psychological status. *Patient Educ Couns* 2009;75(1):25-36.
28. Markowitz SM, González JS, Wilkinson JL, Safren SA. A review of treating depression in diabetes: emerging findings. *Psychosomatics* 2011;52(1):1-18.
29. Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, Ciechanowski P, Ludman EJ, Young B, et al. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med* 2010;363(27):2611-20.

La neuropatía autonómica. Diagnóstico y manejo

Javier Lafita Tejedor

Jefe de Sección del Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona (Navarra)

La neuropatía diabética es la complicación más frecuente responsable de más hospitalizaciones que el resto de complicaciones de la diabetes mellitus (DM) en su conjunto, y se estima que entre el 50 y el 75 % de las amputaciones no traumáticas se realizan por esta complicación, aun siendo la mayoría prevenibles¹. Sin embargo, es una complicación poco conocida que puede ser totalmente asintomática o puede presentarse como un conjunto de signos y síntomas, insidiosos y poco específicos, que pueden asemejarse a la clínica de otras muchas enfermedades. Esta variedad clínica, así como la clasificación de sus formas clínicas, no totalmente aceptada, hace difícil la sistematización de su estudio, que queda fuera de los objetivos del presente trabajo, pero que se ha revisado extensamente en otros trabajos^{2,3}.

NEUROPATÍA AUTONÓMICA

La neuropatía autonómica (NA) la podemos definir como la afectación del sistema nervioso autónomo, dentro de la afectación del sistema nervioso periférico por la DM. Generalmente, suele acompañar a la forma clínica más frecuente, que es la polineuropatía distal y simétrica; no obstante, pueden llevar cursos clínicos y presentar criterios de gravedad distintos, así como también puede asociarse a otros tipos de neuropatía menos frecuentes. Si intentamos hacer una correlación clinicopatológica, la afectación de fibras gruesas mielinizadas se asocia a clínica fundamentalmente motora, las fibras intermedias mielinizadas y no mielinizadas se asocian con distintos cuadros de alteración sensorial y las pequeñas fibras no mielinizadas conllevan afectación autonómica. Los mecanismos patogénicos metabólicos, vasculares e inmunes pueden afectar a los tres tipos de fibras en distinto grado, lo que justifica en parte la variabilidad clínica, si bien en la presente revisión nos vamos a centrar en la vertiente autonómica.

La neuropatía diabética afecta a pacientes tanto con DM tipo 1 (DM1) como con DM tipo 2 (DM2); en este segundo caso, incluso antes del diagnóstico de la DM, en fases clínicas

de glucemia basal alterada o intolerancia, en relación con distintos mecanismos de resistencia insulínica y dislipemia. No obstante, nos vamos a centrar más en aspectos generales y los más relacionados con la DM2.

La NA puede afectar a cualquier órgano inervado por el sistema nervioso autónomo, con un grado de afectación muy variable. Se encuentran típicamente alteraciones parcheadas, que van a representar un reto desde el punto de vista de su diagnóstico y manejo.

La American Diabetes Association (ADA) recoge dentro de sus recomendaciones asistenciales del año 2015⁴ hacer despistaje de la neuropatía periférica en el momento del diagnóstico de DM2 y desde los cinco años de evolución en la DM1, con una periodicidad anual, mediante test simples, como puede ser el uso de monofilamento de 10 g (con nivel de evidencia B); sin embargo, en cuanto a la NA, la recomendación es buscar signos y síntomas de NA cardiovascular en estadios más avanzados de la enfermedad, pero simplemente como recomendación de expertos, lo que pone en evidencia la dificultad que entraña su diagnóstico (sobre todo el diagnóstico precoz) con los medios disponibles por el generalista. Las manifestaciones clínicas más importantes de NA, que recoge el documento, se presentan en la tabla 1. En la mayoría de estas situaciones, el diagnóstico lo vamos a hacer en una fase tardía, con pocas posibilidades de reversión, por lo que, por regla general, el primer objetivo del tratamiento sería la prevención primaria. En este sentido se aprecia que el control glucémico, exclusiva-

Tabla 1. Principales manifestaciones clínicas de la neuropatía autonómica. American Diabetes Association (2015)

- Taquicardia de reposo
- Intolerancia al ejercicio
- Hipotensión ortostática
- Gastroparesia
- Estreñimiento
- Disfunción eréctil
- Función microvascular alterada
- Potencial fallo autonómico de respuesta a la hipoglucemia

mente, no es tan eficaz en la DM2 como en la DM1³; aun así, la intervención multifactorial intensiva sí es capaz de disminuir la incidencia y retrasar la evolución en la DM2⁵.

NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR

Es la forma clínica más estudiada y de mayor importancia clínica, ya que se ha demostrado que constituye un factor de riesgo de mortalidad, independiente del resto de factores de riesgo cardiovascular⁶.

El diagnóstico de sospecha se basa en la búsqueda de síntomas y signos clínicos bastante inespecíficos y de aparición tardía, como son: disminución de la tolerancia al ejercicio, taquicardia de reposo y distintos grados de ortostatismo. También se ha implicado en la mayor incidencia de infartos de miocardio, con clínica atípica e indoloros, en pacientes diabéticos.

En algunos escenarios clínicos puede ser relevante hacer un diagnóstico más precoz o preciso; por ejemplo, antes de realizar una intervención quirúrgica debido a la mayor inestabilidad anestésica que presentan estos pacientes. Si el paciente va a comenzar con un programa de ejercicio de intensidad media o elevada, por la mala adaptación al ejercicio, es necesario realizar algún tipo de test de esfuerzo, y también para la programación del tratamiento hipotensor, ya que estos pacientes no suelen tener descenso nocturno de la presión, de forma que coexisten hipertensión en decúbito con hipotensión ortostática.

El diagnóstico más precoz se puede llevar a cabo mediante la utilización de test no invasivos y validados, de realización sencilla⁷. Los test exploran la adaptación de la frecuencia cardíaca a distintas maniobras fisiológicas, así como la respuesta de la presión arterial al ortostatismo o ejercicio isométrico. Valoran tanto el sistema simpático como el parasimpático y, generalmente, son marcadores de afectación más precoz los que exploran la frecuencia cardíaca que los basados en los cambios de presión arterial.

El test más utilizado, sencillo y validado es el que explora las variaciones en la frecuencia cardíaca, en inspiración y espiración profundas. Se lleva a cabo invitando al paciente a realizar una inspiración lenta y profunda de 5 segundos de duración, seguida de una espiración de las mismas características, también de 5 segundos de duración. El proceso se repite seis veces a lo largo de 1 minuto, registrando la frecuencia cardíaca con electrocardiograma o monitor. La interpretación se efectúa mediante el cociente del intervalo RR más prolongado en espiración y el intervalo más corto en inspiración de cada ciclo, tomando como resultado la media de todos ellos, con respuesta normal $> 1,17$.

Este método no da una valoración global, pero puede utilizarse como despistaje y seguimiento. Los otros test valoran el cociente del intervalo RR, en el primer caso invitando al paciente a que se levante tras un período de decúbito supino, valorando el cociente del intervalo RR más prolongado alrededor del segundo 30, después de la bipedestación, y el intervalo RR más corto, alrededor del segundo 15, con estimación normal $> 1,03$; por último, se realiza tras la maniobra de Valsalva (contraindicado en pacientes con retinopatía), invitando al paciente a que haga una maniobra de Valsalva durante 15 segundos, y se continúa el registro durante el minuto posterior, tomando en consideración el cociente RR más prolongado tras la maniobra y el RR más corto durante la maniobra, con criterio de normalidad $> 1,2$. Respecto a los controles de presión arterial, se valora el descenso de la presión arterial sistólica 2 minutos tras la bipedestación, con la siguiente interpretación: < 10 mmHg, normal; 10 a 29 mmHg, límite; y > 30 mmHg, patológico. La otra maniobra que valora el cambio de presión arterial se lleva a cabo invitando al paciente a que efectúe un ejercicio isométrico (apretón de un dinamómetro al 30 % de la fuerza máxima, con la mano no dominante durante 30 segundos); el incremento de presión arterial diastólica en el brazo contralateral debe ser superior a 16 mmHg. Algunos test, como la valoración del intervalo QT corregido, no están tan validados.

Se estima que la alteración de uno de los test, generalmente el cociente inspiración/espiración, supone un diagnóstico posible; si está afectado otro test de frecuencia cardíaca, se confirma el diagnóstico. Si además está alterado un test de control de la presión arterial, podríamos hablar de NA cardiovascular avanzada.

Nos hemos extendido un poco más en esta parte porque esta evaluación puede ser factible en un medio de asistencia generalista al paciente diabético; no obstante, debemos tener presente la premisa de que el diagnóstico de todos los tipos de neuropatía diabética es de exclusión, por lo que no podemos obviar el diagnóstico diferencial, que en este caso fundamentalmente deberá hacerse con algunas endocrinopatías, tales como feocromocitoma, panhipopituitarismo, insuficiencia suprarrenal o síndrome carcinoide. El paciente diabético tiene un riesgo alto de desarrollar algún grado de insuficiencia cardíaca multifactorial (isquémica, miocardiopatía diabética, fármacos, etc.), que también tendremos en cuenta en el diagnóstico diferencial. Por último, hay cuadros neurológicos, poco frecuentes, como la atrofia multisistémica asociada a Parkinson o síndrome de Shy-Drager, entre otros.

En cuanto al manejo del cuadro, que resumimos junto con las principales recomendaciones para los distintos tipos de NA en la tabla 2, se basa fundamentalmente en intentar mantener un cierto grado de ejercicio, educando al paciente también en

Tabla 2. Manejo de las principales manifestaciones de la neuropatía autonómica (NA)

| | |
|--------------------------|---|
| NA cardiovascular | Mantener la actividad física |
| | Evitar fármacos (taquicardia y ortostatismo) |
| | Estudio si inicia programa de ejercicio intenso o se programa cirugía mayor |
| NA digestiva | Dieta y procinéticos en gastroparesia |
| | Estudio especializado en estreñimiento-diarrea |
| NA genitourinaria | Cistopatía. Estudio en Urología |
| | Disfunción eréctil: inhibidores de la fosfodiesterasa |
| | Derivación a Urología si hay una mala respuesta |
| Hipoglucemia inadvertida | Replantear el tratamiento y los objetivos |
| | Evitar todas las hipoglucemias en 6 a 12 semanas |

la evitación de cambios posturales bruscos y en la realización de ejercicios repetitivos como: cruce de piernas, dorsiflexión de pies, apretón en manos y elevación unos 30° de la cabecera de la cama, para evitar en lo posible el ortostatismo. Igualmente se deben evitar fármacos que incrementen la hipotensión ortostática o aumenten la taquicardia de base.

NEUROPATÍA AUTONÓMICA DIGESTIVA

Aunque las alteraciones gastrointestinales son extremadamente habituales (más del 40 % de la población normal presenta síntomas), los pacientes diabéticos las padecen con una frecuencia todavía mayor⁸. En muchos casos los síntomas se deben a patologías digestivas asociadas, y en otros la NA puede ser la causa principal. Esta puede afectar a cualquier órgano, desde la boca hasta el recto, con relevancia clínica muy diferente según el órgano afectado y el grado de neuropatía. Así, podemos encontrar disfunción de la motilidad esofágica, gastroparesia y distintos grados de estreñimiento y diarrea, incluso (en casos graves), con incontinencia fecal. En todos estos casos será necesario realizar un amplio diagnóstico diferencial con patologías infecciosas, tumorales, etc., por lo que generalmente se requerirá el apoyo de los servicios especializados para realizar manometrías esofágicas, endoscopias, estudios isotópicos, etc. Por su relevancia clínica, los cuadros más importantes son la gastroparesia y los trastornos de la motilidad intestinal, con estreñimiento y diarrea.

La gastroparesia, definida como el retraso en el vaciamiento gástrico, en ausencia de obstrucción mecánica, dificulta la tolerancia oral, completa o parcialmente, y se asocia a náuseas y vómitos. Su incidencia se estima en torno al 4,8 % en pacientes con DM1 y al 1 % en pacientes con DM2. Clínicamente, se caracteriza por la existencia de un mal control metabólico, por la disociación en los tiempos de acción de la insulina administrada o fármacos orales y la absorción de nutrientes, con frecuentes episodios de hipo-hiperglucemia

asociados a náuseas, vómitos, eructos, reflujo, palpitaciones o dolor abdominal; síntomas muy similares a los de la dispepsia, lo que puede retrasar el diagnóstico. El diagnóstico de certeza puede hacerse mediante el hallazgo de contenido gástrico tras 12 horas de ayuno al realizar una gastroscopia o mediante el estudio isotópico, marcando alimentos con distintos tipos de isótopos. En cuanto a su manejo, es preciso modificar la dieta, evitando alimentos que enlentezcan todavía más el vaciamiento gástrico, como los alimentos ricos en fibra o grasa y programando dietas con ingestas pequeñas y frecuentes, bajas en grasa y residuos. En casos de mala respuesta a este tipo de dietas, puede ser necesario utilizar dietas líquidas de fórmula y la consulta a un nutricionista para valorar sistemas alternativos de nutrición. En cuanto al tratamiento farmacológico, pueden usarse los procinéticos, como la eritromicina (si bien presenta un fenómeno de taquifilaxia), la metoclopramida (no recomendada en la actualidad por superar sus efectos extrapiramidales a su posible eficacia terapéutica) y, por último, la domperidona, aunque se debe descartar previamente un alargamiento del intervalo QT corregido, por sus efectos cardíacos.

En cuanto a la involucreción intestinal, el estreñimiento es el síntoma más común, con un amplio diagnóstico diferencial que, en fases avanzadas, se suele asociar a episodios de diarrea, generalmente voluminosa y acuosa, de predominio nocturno, que se puede asociar a esteatorrea e incontinencia fecal, habitualmente sin dolor. En este caso, dadas las dificultades del diagnóstico diferencial, es necesaria la colaboración con el servicio especializado de digestivo.

NEUROPATÍA AUTONÓMICA GENITOURINARIA

Los cuadros clínicos más frecuentes, secundarios a la NA, son la disfunción vesical y distintos tipos de disfunción sexual, que afectan tanto a varones como a mujeres; en este segundo caso, fundamentalmente por sequedad vaginal, en la que se recomienda el uso de lubricantes⁴.

La disfunción vesical se caracteriza por la presencia de infecciones urinarias de repetición, tanto cistitis como pielonefritis, episodios de retención urinaria, nocturia e incontinencia. En los pacientes con esta clínica está indicado un estudio urodinámico completo para confirmar el cuadro. El tratamiento inicial se basará en la programación de micciones voluntarias, por parte del paciente, frecuentemente asociadas a la maniobra de Credé. Esta pauta se puede asociar a tratamiento farmacológico con 10-30 mg de betanecol tres veces al día. En casos más graves puede estar indicado el sondaje intermitente o la resección del esfínter interno del cuello de la vejiga. Por todo ello, estos cuadros deben estudiarse en colaboración con el servicio especializado.

Respecto a la disfunción sexual en el varón, el problema más común es la disfunción eréctil, excluida la causa psicógena, de origen neurológico o microvascular⁹. Su manejo implica, en primer lugar, asegurar un buen control y estado de salud para el paciente. El primer escalón farmacológico está constituido por los inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil, vardenafil y tadalafil), si bien en estos pacientes coexisten habitualmente problemas cardíacos y debemos asegurarnos de que el paciente puede tolerar la actividad sexual (equivalente a subir dos rellanos de escaleras en 10 segundos). Si tiene dificultades, sería necesaria la valoración cardiológica previa. Junto con este problema, se debe tener en cuenta la incompatibilidad con nitritos (se debe consultar la ficha técnica). En el caso de que el tratamiento no fuera eficaz, sería preciso contactar con el servicio especializado para valorar la utilización de otros medios (intrauretrales, intracavernosos, prótesis, etc.). A este problema se puede asociar la eyaculación retrógrada, por lo que algunos pacientes pueden requerir técnicas de reproducción asistida.

NEUROPATÍA AUTONÓMICA E HIPOGLUCEMIA

La presencia de una hipoglucemia desencadena una respuesta escalonada, que se inicia por un frenado en la secreción de insulina y un estímulo de la secreción de glucagón, ambos ausentes en la DM1 y muy deteriorados en pacientes con DM2 avanzada. Se sigue de una respuesta simpatoadrenal y secreción de hormonas contrarreguladoras (hormona del crecimiento y cortisol). La elevación de glucemia por hormona del crecimiento y cortisol es bastante tardía, por lo que buena

parte de la defensa ante una hipoglucemia se centra en la respuesta simpatoadrenal, ya que además se asocia a la sintomatología de alarma que permite al paciente tomar medidas, antes de que con la neuroglucopenia requiera la ayuda de una tercera persona para tratar el episodio. Ante esta situación, está muy claro que el fallo autonómico supone un riesgo importante de aparición de hipoglucemias graves e inadvertidas, por lo que en estos casos es imprescindible replantearnos la seguridad de los fármacos que utilizamos como tratamiento de la DM y los objetivos de control. La presencia de hipoglucemias graves se asocia a un aumento de mortalidad, y son cada vez más frecuentes por los objetivos de control estricto que se siguen en la práctica clínica actual. Por ello, la ADA y la Endocrine Society han elaborado unas recomendaciones para la definición, la prevención y el tratamiento de los episodios de hipoglucemia¹⁰. Dentro de las distintas formas clínicas, es de especial relevancia el fallo autonómico asociado a hipoglucemia, que hace referencia a la respuesta (cada vez menos intensa y ante niveles de glucemia más bajos) que sucede tras episodios repetidos de hipoglucemia y que lleva al paciente a situaciones de neuroglucopenia antes de una repuesta simpatoadrenal. Este cuadro es yatrogénico y en buena parte reversible, y debe sospecharse ante la aparición de estos episodios sin ninguna otra clínica de neuropatía. El tratamiento será la evitación de todo tipo de hipoglucemia durante 6 a 12 semanas, tras lo cual el paciente volverá a percibir los episodios de hipoglucemia con una respuesta simpatoadrenal normal.

Como vemos en esta breve revisión, es una complicación importante, difícil, con amplios campos para la investigación clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:747-87.
2. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Brill V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:956-62.
3. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 2012;11:521-34.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S58-66.
5. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parvingand HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
6. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JF, Hoogwerf BJ, et al.; and the Accord Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33:1578-84.
7. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al.; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:639-53.
8. Boland BS, Edelman SV, Wolosin JD. Gastrointestinal complications of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:809-32.
9. Gaunay G, Nagler HM, Stember DS. Reproductive sequelae of diabetes in male patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:899-914.
10. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013;36:1384-95.

Sujeto obeso y factores de riesgo: ¿metformina o modificación de estilos de vida?

Escarlata Angullo Martínez

Centro de Salud Escola Graduada-IBSALUT. Palma de Mallorca (Islas Baleares)

Presentamos el caso de un varón de 59 años de edad.

Antecedentes familiares: madre hipertensa y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en hemodiálisis por nefropatía diabética. Padre hipertenso.

No padece alergias medicamentosas conocidas. Fumador de 10 cigarrillos/día desde los 20 años (15 paquetes/año).

Obesidad de grado I (índice de masa corporal [IMC]: 33,66 kg/m²) con perímetro de cintura (PC) de 108 cm. Presión arterial: 154/98 mmHg.

Esteatosis hepática.

El paciente nos manifiesta su preocupación por acabar desarrollando una diabetes mellitus (DM) «como su madre» y comenta que en analíticas de empresa anteriores (que no aporta) en alguna ocasión se le han detectado cifras de glucemia elevadas.

¿ESTÁ INDICADO REALIZAR CRIBADO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2?

Aunque no existen pruebas sólidas que apoyen la eficacia del cribado en términos de morbimortalidad, sobre todo en poblaciones de bajo riesgo de desarrollar DM2¹, tanto la American Diabetes Association (ADA) como el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) proponen diferentes estrategias de cribado en las poblaciones de mayor riesgo para detectar casos de pre-DM, prevenir la DM2 y, probablemente, sus complicaciones crónicas^{2,3}.

La ADA recomienda la búsqueda de DM en sujetos de alto riesgo a partir de los 45 años mediante la determinación de la glucemia basal (GB)², mientras que el NICE propone el uso del cuestionario FINnish Diabetes Risk SCORE

(FINDRISC, disponible en la web de la Sociedad Española de Diabetes [SED]: <http://www.sediabetes.org/calculadora-FindRisk.asp>) cada 3-5 años a partir de los 40 años (o entre los 25 y los 35 años si hay riesgo de DM2 o en raza asiática/negra) para discriminar a las personas que requerirán una determinación de GB en población adulta³.

En el recientemente publicado documento de la SED sobre la detección y el manejo de la pre-DM, se recomiendan dos posibles estrategias de cribado¹:

- Cribado oportunista a partir de los 45 años dentro del contexto de cribado de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV):
 - Cribado de pre-DM y DM2 mediante GB en personas de riesgo, definidas por antecedentes familiares de primer grado, hipertensión, hiperlipemia, obesidad, esteatosis hepática no alcohólica, tratamientos con fármacos hiperglucemiantes (antipsicóticos, corticoides, etc.), DM gestacional o patología obstétrica previa, GB alterada (GBA) o intolerancia oral a la glucosa (ITG), hiperandrogenismo funcional o etnias de riesgo.
 - Si el resultado es una GB de 110-125 mg/dl, se aconseja comprobar la hemoglobina glucosilada (HbA1c) o realizar un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG); si el resultado fuese una DM2, se iniciaría tratamiento y seguimiento.
- Cribado en dos etapas mediante el test FINDRISC cada cuatro años a partir de los 40 años, y entre los 25 y los 39 años si existen factores de riesgo para la DM2, y realizando la GB en segundo término:
 - < 15 puntos: se debe repetir el FINDRISC a los cuatro años.
 - ≥ 15 puntos: se debe comprobar la GB:
 - Si no hay pre-DM ni DM2, es necesario repetir el test FINDRISC anualmente y determinar la GB cuando este sea ≥ 15 puntos.
 - Si hay pre-DM: HbA1c (o TTOG) y control anual con GB y HbA1c.

- Si existe DM2: tratamiento de la DM2 y seguimiento clínico.

Nuestro paciente presenta varios factores de riesgo para el desarrollo de DM: antecedentes familiares de DM de primer grado, obesidad, PC de riesgo y esteatosis hepática, por lo que directamente, sin considerar la aplicación del FINDRISC, decidimos solicitar una analítica completa incluyendo glucemia plasmática en ayunas y la búsqueda de otros FRCV.

DIAGNÓSTICO DE PREDIABETES

Pre-DM es el término utilizado para aquellos sujetos que presentan GBA o ITG. Ambas situaciones indican un estado de regulación anormal de la glucosa intermedio entre la normoglicemia y la DM2. Por sí mismas no constituyen entidades clínicas propias, sino que deben verse como factores de riesgo para el desarrollo de DM y de enfermedad cardiovascular².

El riesgo de progresión a DM2 de los individuos con GBA o ITG es del 5 al 10 % por año en comparación con el 0,7 % por año en las personas con niveles normales de glucosa³. Aquellos con GBA e ITG simultáneamente, con una HbA1c del 6 % (42 mmol/mol) u otros factores de riesgo añadidos (como obesidad, antecedentes familiares o un PC elevado) presentan un riesgo aún mayor de desarrollar DM⁴.

En España, la prevalencia de pre-DM en población adulta es de un 14,8 %: GBA (110-125 mg/dl) del 3,4 % e ITG del 9,2 %, y ambas del 2,2 %, después de ajustarlas por edad y sexo⁵.

Los criterios diagnósticos de pre-DM, tal y como quedan reflejados en la tabla 1, difieren según las distintas sociedades.

El documento de consenso de la SED considera diagnósticas de pre-DM las cifras de glucemia plasmática en sangre venosa en ayunas entre 110 y 125 mg/dl, la glucemia plasmática en sangre venosa entre 140 y 199 mg/dl a las dos horas del TTOG (75 g) y los valores de HA1c del 6 al 6,4 %¹.

Los resultados de la analítica de nuestro caso son los siguientes: glucosa, 117 mg/dl; colesterol total, 219 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, 32 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, 131 mg/dl; triglicéridos, 279 mg/dl; HbA1c, 5,9 %. En el resto de parámetros no se evidenciaron alteraciones.

Tabla 1. Categorías de riesgo aumentado de diabetes (prediabetes)

| ADA | NICE | Consenso de la SED |
|--|--|--------------------|
| Glucemia basal plasmática de 100 (5,6 mmol/l) a 125 mg/dl (6,9 mmol/l) (glucemia basal alterada) | Glucemia basal plasmática de 110 (6,1 mmol/l) a 125 mg/dl (6,9 mmol/l) (glucemia basal alterada) | |
| Glucemia de 140 (7,8 mmol/l) a 199 mg/dl (11,00 mmol/l) a las 2 horas del TTOG-75 g (ITG) | Glucemia de 140 (7,8 mmol/l) a 199 mg/dl (11,0 mmol/l) a las 2 horas del TTOG-75 g (ITG) | |
| HbA1c del 5,7-6,4 % | HbA1c del 6,0-6,4 % | |

ADA: American Diabetes Association; HbA1c: hemoglobina glucosilada; ITG: intolerancia oral a la glucosa; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; SED: Sociedad Española de Diabéticos; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa.

Con estos datos, y acogiéndonos a los criterios diagnósticos de nuestro consenso, observamos que las cifras de GB permiten considerar una GBA, mientras que su HbA1c no se encuentra en el rango de pre-DM. Ante la duda diagnóstica de si nos hallamos realmente ante un estado prediabético, podríamos valorar la realización de un TTOG^{1,6}.

Dada la incomodidad del TTOG para el paciente y su baja reproductibilidad, la presencia de varios factores de riesgo para la DM2 y el cumplimiento de criterios diagnósticos de pre-DM según la ADA, se cataloga al paciente como tal y se le recomiendan medidas correctoras.

TRATAMIENTO

Que un individuo presente un riesgo elevado de desarrollar DM no significa que necesariamente llegue a progresar a DM. Este riesgo puede modificarse y, de hecho, un 25 % de los individuos remitirá de forma espontánea a una situación de normoglicemia³.

El objetivo del tratamiento es conseguir revertir la progresión a DM2.

La modificación de los estilos de vida ha demostrado ser tan eficaz en la prevención de la DM como la mayoría de fármacos utilizados en los ensayos clínicos⁷. Aunque no se ha demostrado que los cambios de estilo de vida reduzcan la morbimortalidad hasta el momento, estos son en general beneficiosos, no tienen efectos adversos y resultan más baratos que los fármacos utilizados en los ensayos, de ahí que constituyan el tratamiento de primera línea¹⁻³.

Los pilares de un estilo de vida saludable incluyen una dieta saludable y equilibrada, la práctica de ejercicio físico, la abstinencia de tabaco y otros tóxicos y evitar el exceso de alcohol.

Se debe animar a los individuos obesos y con sobrepeso a perder su peso gradualmente disminuyendo su ingesta calórica hasta que alcancen y puedan mantener un IMC dentro del rango saludable (IMC: 18,5-24,5 kg/m²). Una pérdida de un 5-10 % de su peso en un año es un objetivo inicial realista que puede ayudarles a reducir su riesgo de DM2 además de conseguir otros beneficios saludables¹⁻³.

Dieta

La pérdida de peso es el factor determinante en la prevención de la DM¹. No obstante, el estudio PrediMED, realizado en sujetos con alto riesgo cardiovascular, demostró una reducción de alrededor del 50 % en la incidencia de DM2 cuando la dieta mediterránea se suplementaba con aceite de oliva o frutos secos frente a la dieta control, sin necesidad de reducción de peso⁸.

Las recomendaciones dietéticas hechas a los individuos con pre-DM incluyen³:

- Reducir el consumo de hidratos de carbono de absorción rápida.
- Incrementar el consumo de alimentos ricos en fibra, tales como pan integral y cereales, legumbres, verduras y frutas.
- Elegir comidas bajas en grasas y grasas saturadas.
- Tomar productos lácteos desnatados o semidesnatados.
- Consumir pescado y carnes magras en lugar de carne grasa y productos cárnicos procesados.
- Escoger formas saludables de cocinar los alimentos (grill, hornear, escalfar o alimentos al vapor).

Ejercicio físico

Se recomienda realizar un mínimo de 150 minutos de actividad física de intensidad moderada por semana que pueden repartirse en sesiones de 10 o más minutos, intercambiables por 75 minutos de actividad intensa a lo largo de la semana o bien una combinación de ambos^{1-3,6}. También se aconseja, al menos dos días a la semana, complementar el ejercicio aeróbico con ejercicios de resistencia para aumentar la fuerza muscular⁶.

La prescripción del ejercicio debe realizarse de forma individualizada. Una prescripción correcta de ejercicio físico

debe tener en cuenta el tipo de ejercicio, la intensidad, la duración, la frecuencia, el ritmo de progresión y la estructura de la sesión de ejercicio, según el nivel inicial de aptitud física⁹:

- Intensidad: los efectos beneficiosos sobre la forma física se producen con frecuencia cardíaca (FC) entre el 55 y 90 % de la FC máxima. Para el cálculo de la FC máxima se suele utilizar, por su simplicidad, la siguiente fórmula: FC máxima (estimada): 220 – edad (en años).
- Duración: la duración ideal de una sesión sería de 20 a 60 minutos de actividad continua aeróbica con la intensidad elegida. A partir de los 20-30 minutos aumenta la utilización de la grasa como combustible generador de energía, lo que facilita la reducción del peso graso.
- Frecuencia: entrenar menos de dos días a la semana no produce un incremento significativo en el consumo de oxígeno, mientras que entrenar más de cinco días ofrece un beneficio sobre la salud mínimo con riesgo de aumentar la incidencia de lesiones. Se recomienda, por lo tanto, entrenar de tres a cinco días por semana.
- Ritmo de progresión: la intensidad del ejercicio físico debe aumentarse de forma gradual, comenzando con intensidades entre el 50 y el 55 % de la FC máxima, para ir progresando. Para mantener los efectos beneficiosos, el ejercicio físico debe practicarse con regularidad.
- Estructura de la sesión de ejercicio: la estructura ideal de una sesión de ejercicio físico debería constar de una fase de calentamiento (5-10 minutos), seguida de la fase de esfuerzo durante el tiempo que se determine, para finalizar con una fase recuperación (5-10 minutos).

Fármacos

El tratamiento farmacológico puede ser de ayuda en la prevención de la DM2 en pacientes seleccionados de alto riesgo que no responden o que presentan algún tipo de discapacidad o no pueden participar en un programa de modificación de estilos de vida.

La metformina, las tiazolidinedionas, los inhibidores de la α -glucosidasa y el orlistat han demostrado su eficacia preventiva¹⁰. Sin embargo, a pesar de que estos fármacos pueden retrasar el inicio de la DM, es necesario considerar el balance riesgo-beneficio de la intervención en una entidad asintomática, independientemente del efecto en la hiperglucemia.

No existe en la actualidad ningún fármaco en nuestro país que incluya en su ficha técnica la indicación de prevención de DM o tratamiento de la pre-DM.

Metformina

La metformina ha demostrado ser efectiva en sujetos con ITG para reducir el riesgo de progresar a DM2, aunque de manera menos efectiva que la dieta y el ejercicio. Es un fármaco eficaz en ambos sexos y en todos los grupos étnicos, y especialmente efectivo en jóvenes, individuos más obesos (IMC > 35 kg/m²) y en mujeres con DM gestacional previa².

El NICE recomienda considerar su uso en adultos de alto riesgo en los cuales las glucemias plasmáticas en ayunas o la HbA1c muestren una progresión hacia DM2 a pesar de su participación en programas de cambios intensivos de estilos de vida o en aquellos que no puedan participar en estos³.

La ADA, por su lado, considera el uso de metformina en las personas con GBA, ITG o HbA1c del 5,7 al 6,4 %, especialmente en aquellos con un IMC ≥ 35 kg/m², menores de 60 años o mujeres con historia de DM gestacional².

Las recomendaciones del grupo de trabajo de la SED incluyen la no prescripción rutinaria de fármacos en sujetos con pre-DM y aconseja el uso de metformina en prediabéticos en los que haya fracasado la dieta y el ejercicio y que presenten obesidad de grado II (IMC ≥ 35 kg/m²) o historia de DM gestacional y edad menor de 60 años¹.

Es importante comprobar que no existe alteración de la función renal antes de comenzar un tratamiento con metformina e iniciarlo con una dosis baja para ir incrementándola progresivamente hasta alcanzar los 1500-2000 mg/día, según la tolerancia.

A pesar de considerar el inicio de metformina, debe mantenerse el consejo de seguir una dieta y actividad física para alcanzar el objetivo de peso y de estilos de vida. Los pacientes tratados con metformina requieren monitorización anual con una GB en ayunas o HbA1c.

Prediabetes y obesidad

Según las recomendaciones del NICE, en los individuos prediabéticos con obesidad podría considerarse el uso de orlistat si fracasan las medidas higienicodietéticas. En ausencia de respuesta (reducción > 5 % del peso inicial a las 12 semanas) se aconsejaría suspender su prescripción³.

En sujetos con una obesidad de grado II o III, la cirugía bariátrica se ha asociado con una reducción significativa de la incidencia de DM2 en sujetos con IMC > 35 kg/m²¹¹.

Tratamiento de otros factores de riesgo cardiovascular

Debido a que la pre-DM y la DM2 representan un continuo en la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono y el riesgo cardiovascular, en los individuos con pre-DM se recomiendan los mismos objetivos de control de FRCV que en los pacientes diabéticos^{6,12} (tabla 2).

Tabla 2. Control de factores de riesgo cardiovascular en prediabetes²

| Tensión arterial | Dislipemia | Tabaco |
|------------------|--|----------|
| < 140/90 mmHg | C-LDL < 100 mg/dl (< 70 mg/dl si hay ECV) o reducción del 30-40 % del nivel basal | No fumar |

c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad;
ECV: enfermedad cardiovascular.

SEGUIMIENTO

Se aconseja que, de forma anual, se evalúen y se revisen:

- La glucemia plasmática en ayunas o HbA1c.
- Control de peso o el IMC.
- Los cambios realizados en los estilos de vida: reforzar los objetivos de alimentación y actividad física. Si los cambios de estilo de vida no se han mantenido, esta visita puede suponer una buena oportunidad para animar al paciente a reiniciarlos.
- Los FRCV asociados.

A nuestro paciente se le prescribió una dieta hipocalórica equilibrada y ejercicio físico. Se inició tratamiento con antihipertensivo y se le ofreció consejo antibaco. Al año presentaba una presión arterial de 133/63 mmHg, seguía fumando 10 cigarrillos/día y mantenía un IMC y PC elevados (32,9 kg/m² y 107 cm, respectivamente). Su GB era de 108 mg/dl; colesterol: 228 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad: 35 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad: 151 mg/dl y triglicéridos: 209 mg/dl. Se le añade a su tratamiento una estatina, se refuerza la adherencia a la dieta, el ejercicio y el tratamiento antihipertensivo y se insiste en la abstinencia al tabaco. Se continúa con el seguimiento anual.

CONCLUSIONES

La pre-DM afecta a un porcentaje elevado de la población y se asocia con un riesgo incrementado de desarrollar DM2. Sin embargo, es posible retroceder de un estado pre-diabético a los valores normales de glucosa en sangre.

La detección y tratamiento precoces con cambios en los estilos de vida puede prevenir la aparición de DM2 y es una intervención coste-efectiva. En situaciones de riesgo muy elevado (IMC ≥ 35 kg/m² y edad < 60 años) podría ser útil el tratamiento farmacológico coadyuvante con metformina, aunque ningún fármaco tiene aprobada esta indicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Escalada San Martín J, Ezkurra Loyola P, Ferrer García JC, Fornos Pérez JA, et al.; Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. *Rev Clin Esp* 2014;215(2): 117-29.
2. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S8-16.
3. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. NICE public health guidance 38. 2012. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ph383>. [última consulta: 07-02-2015.]
4. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation. WHO. 2006. Disponible en: URL: http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf. [última consulta: 07-02-2015.]
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. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013;34(39):3035-87.
7. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334(7588):299-302.
8. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MA, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al., for the PREDIMED Study investigators. Reduction in the incidence of type 2-diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011;34:14-9.
9. Subirats Bayego E, Subirats Vila G, Soteras Martínez I. Prescripción de ejercicio físico: indicaciones, posología y efectos adversos. *Medicina Clínica* 2012;138;1:18-24.
10. Shin JA, Lee JH, Kim HS, Choi YH, Cho JH, Yoon KH. Prevention of diabetes: a strategic approach for individual patients. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(Suppl 2):S79-84.
11. Booth H, Khan O, Prevost T, Reddy M, Dregan A, Charlton J, et al. Incidence of type 2 diabetes after bariatric surgery: population-based matched cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(12):963-8.
12. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol* 2011;108(3 Suppl):3B-24B.

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

Mateu Seguí Díaz

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

¿Cuál es la verdadera importancia de la acidosis láctica en la utilización de metformina?

Una de las leyendas negras de las biguanidas es la posibilidad de producir acidosis láctica (AL). Se habla de «leyenda negra» porque se magnificó este riesgo retirando del mercado tanto la fenformina como la metformina (MET) en EE. UU. en los años sesenta, para con el tiempo diferenciarse ambas y volver a comercializarse la MET más tarde (en 1972 en Canadá y en 1995 en EE. UU.). A partir de aquí, ha quedado la idea de que este efecto secundario se encuentra entre ser extremadamente raro en la MET a no existir. Pero, realmente, ¿cuál es la realidad de la AL y la MET?

Sabemos que la MET aumenta la sensibilidad del tejido hepático y muscular a la insulina, a la vez que actúa sobre el lactato del cuerpo, sin alterar, en principio, la concentración plasmática ni el *turnover* plasmático de este. La AL estaría causada, en general, por acumulación de ácido láctico en el cuerpo. Hablaríamos de AL cuando los niveles de lactato arterial estuvieran por encima de 5 mmol/l al tiempo que el pH sanguíneo fuera igual o inferior a 7,35, lo que sucede en situaciones en que la presión de oxígeno cae (hipoxia). Por otro lado, la MET se elimina sin modificarse por los riñones, de modo que su aclaramiento se reduce proporcionalmente a la disminución de la función renal según la tasa de filtrado glomerular estimado (FGe), de modo que este sería el principal factor que influiría en la concentración de esta sustancia.

Se estima la AL en 4,3 casos por 100 000 personas y año que toman MET, con lo que es realmente una rareza. La AL en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), aun siendo extremadamente rara, es importante, ya que su tasa de mortalidad puede llegar al 50 % (Kajbaf et al.). Sin embargo, existen discrepancias sobre si la AL está realmente asociada con el consumo de la MET, dado que estudios con gran cantidad de pacientes/año no encon-

traron esta asociación, al tiempo que en otros y referidos a otros antidiabéticos la tasa de AL podía llegar a 16,7 por 100 000 personas, lo que plantea un problema. Una revisión de la Cochrane (Salpeter et al.) del año 2010 sobre 347 ensayos clínicos y estudios de cohortes no encontraron casos de AL fatales en 70 490 pacientes/año que utilizaban MET y en 55 451 que no la utilizaban, si bien es cierto que la incidencia de AL fue de 4,3 casos por 100 000 pacientes/año en el grupo de MET y de 5,4 casos en el grupo que no tomaba MET.

El objetivo de este estudio es determinar si el uso de MET se asocia con un aumento en el riesgo de AL en pacientes con DM2 con función renal normal, o alteración leve, media o grave, y dentro de la situación habitual del primer nivel asistencial.

Se trata de un estudio realizado a partir de la base de datos del Clinical Practice Research Datalink (CPRD) del National Health Service británico, referido al primer nivel asistencial. Los datos aluden a 545 centros de Atención Primaria relativos a 13 millones de pacientes, lo que significó 68 millones de pacientes/año en 2012.

Los datos se extrajeron entre enero de 2007 y diciembre de 2012 de registros con al menos 180 días de antigüedad. Se agruparon los pacientes por consumo de MET o por combinación de MET con otros antidiabéticos y se distribuyeron según el último valor de función renal: normal, FGe superior a 90 ml/min/1,73 m²; insuficiencia renal leve (estadio 2), FGe = 90-60 ml/min/1,73 m²; moderada (estadio 3), FGe = 60-30 ml/min/1,73 m²; insuficiencia renal grave (estadio 4 o 5), FGe inferior a 30 ml/min/1,73 m². El objetivo primario fue la tasa de incidencia de AL en el grupo de MET según el estadio de insuficiencia renal, y el secundario, la proporción de pacientes con insuficiencia renal

normal, moderada o grave. Se analizaron las causas potenciales de la AL.

Se identificó a 77 601 pacientes con DM2 en tratamiento con MET. En estos hubo 35 casos de AL, lo que supuso una tasa de incidencia de 10,37 casos (intervalo de confianza del 95 %: 7,22-14,42) por 100 000 pacientes/año, de los cuales ninguno de ellos falleció y 23 estuvieron relacionados con alguna comorbilidad existente. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de AL entre los diferentes estadios de función renal: normal, 7,6 (0,9-27,5); leve, 4,6 (2,00-9,15); moderada, 17 (10,89-25,79), y grave, 39 (4,72-140,89) casos de AL por 100 000 pacientes/año.

Concluyen que las tasas de incidencia de AL en los pacientes que utilizan la MET se encuentra dentro de los

márgenes que se referencian en la bibliografía actual, y no existen diferencias estadísticamente apreciables según la función renal.

- Richy FF, Sabidó-Espin M, Guedes S, Corvino FA, Gottwald-Hostalek U. Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2014;37(8):2291-5.
- Kajbaf F, Lalau JD. Mortality rate in so-called «metformin-associated lactic acidosis»: a review of the data since the 1960s. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23(11):1123-7. [Epub 2014 Jul 31.]
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;4:CD002967.

¿Cuál es el intervalo de tiempo para determinar la hemoglobina glucosilada tras un cambio de tratamiento?

La hemoglobina glucosilada (HbA1c) es el principal parámetro que utilizamos para conocer cuál es el control metabólico de nuestros pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Los grandes estudios han demostrado una relación clara y significativa entre este parámetro y las complicaciones micro y macrovasculares. Los grandes organismos internacionales como el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido y la American Diabetes Association (ADA) de EE. UU. señalan que se debe controlar este parámetro durante 2-6 meses en pacientes con DM2 dependiendo de si se han conseguido los objetivos metabólicos con el tratamiento prescrito. Esta cadencia de controles se basa en la creencia de que la HbA1c precisa un tiempo (cambios irreversibles en los eritrocitos) para ser fiable y que por ello no debe repetirse antes de los 2-3 meses. Sin embargo, los cambios en la HbA1c tras la modificación de la medicación pueden ser más rápidos de lo que se piensa dentro de las 4-8 semanas. Estudios recientes muestran que la interacción entre la glucosa y la hemoglobina puede ser un proceso reversible y que podrían existir reacciones secundarias, de modo que hay una falta de evidencia que hace que la frecuencia en la petición de la HbA1c sea una cuestión de consenso. Por otro lado, los médicos no siempre siguen las recomendaciones de las guías de práctica clínica, y se solicita la HbA1c con más frecuencia. Por ello, este trabajo intenta responder a la cuestión de si un intervalo más corto que el convencio-

nal de 12 semanas podría ser más beneficioso en el caso de modificar la medicación.

Se trata de un estudio prospectivo a 12 semanas sobre una cohorte de 93 pacientes con DM2 de 18 consultas de Atención Primaria de Reino Unido (Thames Valley) entre julio de 2012 y mayo de 2013. Son pacientes con DM2 de al menos tres meses de evolución que no tomaban insulina y a los que sus médicos hicieron cambios en su tratamiento para reducir su HbA1c. Se midieron las concentraciones de HbA1c a las 2, 4, 8 y 12 semanas tras la visita al médico y el cambio de medicación. La HbA1c se procesó en un laboratorio central mediante cromatografía líquida según el National Glycohemoglobin Standardization Program. Se midió la adherencia a la medicación según la escala de Morisky (8 ítems). Se midió la correlación de la HbA1c a las 2, 4 y 8 semanas con el valor a las 12 semanas (coeficiente de correlación de Pearson). Se realizó una curva ROC (*receiver operating characteristic*) con la que identificar a las ocho semanas cuál es el umbral por encima del cual el ajuste de la medicación fue clínicamente apropiado.

De los 93 pacientes con una edad media de $61,3 \pm 10,8$ años, el 34 % eran mujeres y tenían una duración media de $6,0 \pm 4,3$ años. Las HbA1c al inicio, a las 2, 4, 8 y 12 semanas fueron $8,7 \pm 1,5$ %; $8,6 \pm 1,6$ %; $8,4 \pm 1,5$ %; $8,2 \pm 1,4$ % y $8,1 \pm 1,4$ %; respectivamente. Al final del estudio el 61 % de los pacientes tuvo un control subóptimo

(HbA1c superior al 7,5 %). A las 8 semanas los cambios en la HbA1c se correlacionaban significativamente con los cambios de la HbA1c a las 12 semanas. Si la HbA1c era superior al 8,2 % a las 8 semanas, clasificaba correctamente a todos los pacientes que no habían alcanzado el control glucémico a las 12 semanas.

Señalan que este estudio tiene la importancia de ser el primero con la potencia suficiente para examinar los cam-

bios de la HbA1c en un corto espacio de tiempo. Según este, las variaciones de la HbA1c a las 12 semanas pueden predecirse a las 8 semanas del cambio de medicación, lo que permite modificar las dosis de medicación antes.

- Hirst JA, Stevens RJ, Farmer AJ. Changes in HbA1c level over a 12-week follow-up in patients with type 2 diabetes following a medication change. PLoS One 2014;9(3):e92458.

Otro metaanálisis de los inhibidores de los cotransportadores de la bomba de sodio-glucosa en los riñones

No hace mucho que ya comentamos un metaanálisis de estas nuevas moléculas. Nuevas, pero con suficientes evidencias como para procesarlas en forma de distintos metaanálisis.

La piedra angular del tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es prevenir las complicaciones tanto micro como macrovasculares. Sobre las complicaciones microvasculares cualquier tratamiento que reduzca la hemoglobina glucosilada (HbA1c) a los objetivos metabólicos lo consigue, como han demostrado los grandes estudios como el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), pero en las complicaciones macrovasculares el tema no está tan claro. El control estricto de la glucemia no es suficiente para disminuir de manera sensible los problemas que la arteriosclerosis precoz produce en el paciente con DM2, de ahí que cualquier fármaco con un valor añadido en el control de los factores de riesgo cardiovasculares es bienvenido. La última familia que ha salido es el grupo de los inhibidores de los cotransportadores de la bomba de sodio-glucosa (SGLT2) en los riñones. Como comentamos, se trata de unos fármacos que reducen la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal renal incrementando la cantidad de glucosa que se pierde por la orina. En la persona con DM2 la actividad de los SGLT2 permite el 80-90 % de la reabsorción de glucosa. Los dos fármacos que están en el mercado, la dapagliflozina (hace escaso tiempo) y la canagliflozina (inminente), comparten acciones y efectos secundarios, de ahí que este metaanálisis determine la eficacia y la seguridad de los inhibidores de SGLT2 solos o en asociación con otros antidiabéticos orales (ADO) y realizado sobre ensayos clínicos aleatorizados.

En las bases de datos médicas MEDLINE, HINARI, EMBASE y Cochrane Library se hizo una búsqueda sobre los términos «sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors»,

«dapagliflozin», «canagliflozin», «ipragliflozin», «empagliflozin», «sergliflozin etabonate», «remogliflozin etabonate», «tofogliflozin» y «type 2 diabetes» de ensayos clínicos aleatorizados, recabando los cambios en la HbA1c, el número de pacientes con un porcentaje inferior al 7 %, cambios en el peso, presión arterial, etc., y los efectos adversos.

De 6390 citas, 104 se revisaron, y quedaron al final 26 artículos, de los que 17 cumplieron criterios de inclusión. De estos, 11 fueron de dapagliflozina, 3 de canagliflozina, 2 de ipragliflozina y solo uno de empagliflozina. Se evaluó a 4811 pacientes (2686 fueron tratados solo con inhibidores de SGLT2 y 2125 en combinación de inhibidores de SGLT2 con otros ADO), y 1921 fueron tratados con placebo o placebo con otros ADO (887).

En cuanto a la reducción de HbA1c globalmente frente a placebo, esta fue del -0,78 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: -0,86 a -0,69), yendo de la mayor reducción de la HbA1c con la canagliflozina (-0,97 %) a la que menos con la ipragliflozina (-0,68 %). La dapagliflozina redujo la HbA1c en un 0,73 %. No obstante, hay que señalar que los estudios son muy heterogéneos. En cuanto a la reducción de la glucemia en ayunas, esta fue de -0,70 mg/dl (IC del 95 %: -0,79 a -0,61). En el peso corporal hubo una reducción de -0,59 kg (IC del 95 %: -0,65 a -0,52). La utilización de estos fármacos estuvo asociada significativamente con una reducción tanto de la presión arterial sistólica (-0,27 mmHg [IC del 95 %: -0,34 a -0,20]) como de la diastólica (-0,24 mmHg [IC del 95 %: -0,30 a -0,17]) con respecto a la presión arterial del inicio del estudio. Según este, un número significativo de pacientes con DM2 (el doble) alcanzó una HbA1c inferior al 7 % (*odds ratio* [OR]: 2,09 [IC del 95 %: 1,77-2,46]). Como efectos secundarios, la administración de los inhibidores de SGLT2 se asoció a mayor frecuencia

de infecciones urinarias y genitales (dapagliflozina [OR: 3,07]; canagliflozina [OR: 3,42]). No hubo diferencias en las hipoglucemias frente al grupo placebo (OR = 1,16).

Concluyen que los inhibidores de SGLT2 en monoterapia o en combinación con otros ADO mejoran el control glucémico significativamente. Un pequeño porcentaje de pacientes tendría infecciones genitales y urinarias. Nada nuevo y en la línea de lo publicado en metaanálisis anteriores.

- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159(4):262-74.
- Berhan A, Barker A. Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Endocr Disord* 2013;13(1):58.

Aumentan los ingresos por hipoglucemias en los ancianos con diabetes en Estados Unidos

La epidemiología es importante en las enfermedades crónicas. Conocer la mortalidad, las complicaciones, la utilización de los recursos, etc., da cuenta de cómo se maneja la enfermedad en el primer nivel. En el caso de la diabetes mellitus tipo 2, aunque son muchos los actores implicados, los resultados siempre suelen ser elocuentes. La hipoglucemia grave, por su parte, es una complicación frecuente tras aplicar objetivos demasiado estrictos, lo que puede empeorar las complicaciones e incluso aumentar la mortalidad en personas mayores. El péndulo ha pasado de encontrarse en la prevención de los riesgos de la hiperglucemia a estas edades a generar efectos secundarios por exceso de intervención (objetivos por debajo del 7 % de hemoglobina glucosilada). Y es que el control metabólico, según nos muestran las estadísticas, ha mejorado sustancialmente al tiempo que ha aumentado la preocupación por los riesgos de las hipoglucemias. Por esto, presentamos este trabajo que estudia las tasas de ingresos por hiperglucemias y por hipoglucemias durante el período de tiempo en que se mejoraron los objetivos intermedios metabólicos en EE. UU. (Medicare), entre los años 1999 y 2011. A su vez, cabe determinar si las complicaciones del tratamiento difieren según edad, raza, sexo, etc.

A partir de los archivos de historias clínicas de Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) se identificó a los beneficiarios atendidos de Medicare entre los años 1999 y 2011 mayores de 65 años, excluyendo a aquellos atendidos o ingresados fuera de EE. UU. De ellos, se determinaron cinco objetivos: ingresos por hiperglucemia o hipoglucemia, mortalidad debido a estos procesos entre los primeros 30 días (0 mortalidad el día del ingreso), y entre estos y el año, y las tasas de readmisión hospitalaria entre los 30 días tras del ingreso. Se agruparon los datos según períodos de edad (65-74, 75-84 y ≥ 85 años), sexo, raza y

por presencia de 20 comorbilidades. Se calculó con todo ello la *odds ratio* de riesgo ajustada por mortalidad y readmisión por año, determinando las tendencias según edad, sexo y raza.

Según esto, se contabilizó a 33 952 331 beneficiarios de Medicare ≥ 65 años, que supusieron 363 261 068 personas/año de observación en el período 1999-2011. De un total de 279 937 pacientes, se generaron 302 095 ingresos por hiperglucemia, y de 404 467 pacientes, 429 850 ingresos por hipoglucemia entre los años estudiados. La tendencia de ingresos por hiperglucemia cayó un 38,6 % (de 114 a 70 ingresos por 100 000 personas/año), mientras que los ingresos por hipoglucemias se incrementaron un 11,7 % (de 94 a 105 ingresos por 100 000 personas/año). Si se tenían en cuenta los cambios debidos a la mayor prevalencia de diabetes, los ingresos cayeron en un 55,2 % en hiperglucemia y en un 9,5 % en hipoglucemia. Estas tendencias se mantuvieron según edad, sexo y subgrupos raciales, aunque la hipoglucemia, por su parte, fue dos veces más alta en pacientes ancianos (mayores de 75 años) cuando se comparó con el estrato de edad de 65-74 años. A su vez, tanto las hipo como las hiperglucemias fueron cuatro veces más altas en los pacientes de raza negra que en los de raza blanca. Las tasas de mortalidad a los 30 días y al año y de readmisión a los 30 días mejoraron durante el período.

Se concluye que las tasas de hipoglucemia superan en este momento a las de hiperglucemia en las personas mayores y, aunque han disminuido algo desde 2007, se mantienen altas por encima de los 75 años. Y es que nuestro *chip* debe cambiar: el problema principal por encima de los 75 años no es la hiperglucemia (salvo en la prevención de complicaciones agudas: deshidratación, cetosis, etc.), sino la hipoglucemia.

• Lipska KJ, Ross JS, Wang Y, Inzucchi SE, Minges K, Karter AJ, et al. National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and

hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011. JAMA Intern Med 2014;174(7): 1116-24.

No existe riesgo de pancreatitis con los derivados incretínicos

La cuestión de los efectos secundarios a largo plazo de los derivados incretínicos aún sigue dando de sí. Se va clarificando el escenario, pero todavía quedan puntos grises que necesitan despejarse con nuevas evidencias.

El tema de las pancreatitis es algo que preocupa. Los factores de riesgo relacionados con las pancreatitis son la litiasis biliar, la ingesta de alcohol, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, la edad, la raza negra y el tabaquismo, si bien es cierto que algunos medicamentos pueden estar relacionados con su aparición. Así, en este sentido, se ha apuntado a los derivados incretínicos, tipo análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Ambos están posicionados en el segundo escalón de tratamiento en la mayoría de guías de práctica clínica.

En 2008 la Food and Drug Administration (FDA) avisó de la asociación entre la exenatida y casos de pancreatitis (30 casos); en 2009 sucedió lo mismo con la sitagliptina (88 casos). En 2012 se dio la voz de alarma con la liraglutida (3,7 veces más frecuente). Y esto ha seguido en el 2013. Los estudios anatomopatológicos en animales van desde inflamación de las células acinares hasta la metaplasia ductal o neoplasias intraepiteliales, pero sus resultados son inconsistentes para sacar conclusiones. Las encuestas de vigilancia epidemiológica no muestran una relación potente entre los derivados incretínicos y el riesgo de pancreatitis, de ahí este metaanálisis sobre estudios aleatorizados (ECA) y no aleatorizados (ECNA) de este tipo de sustancias.

Se incorporaron ECA, ECNA, cohortes prospectivas y retrospectivas, casos control que incluyeran derivados incretínicos (análogos del GLP-1 o inhibidores de la DPP-4) y placebo, o modificación de estilos de vida u otros antidiabéticos orales, en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y con una duración de al menos 12 semanas, y que se explicitaran los datos correspondientes a las pancreatitis producidas. La búsqueda se hizo en bases de datos como MEDLINE, EMBASE y Cochrane Central Register of Controlled Trials y aquellos registrados por la FDA hasta marzo de 2013.

Se encontraron 7432 documentos, que, tras el cribado, quedaron en 468. Aplicando los criterios de inclusión, estos se redujeron a 55 ECA o 61 documentos, tres estudios de cohortes y un estudio caso-control, y se les añadió, en último momento, un importante estudio caso-control publicado en noviembre de 2013.

En total fueron 353 639 pacientes, de 33 350 ECA y de 320 289 estudios observacionales. La duración de los ECA fue de 12 a 107 semanas (media 26), en los que se observó 37 casos de pancreatitis (en 33 227 pacientes), lo que significó una tasa cruda de eventos del 0,11 %. Esto sugirió que estas sustancias no incrementaban el riesgo de pancreatitis frente a los controles (*odds ratio* [OR]: 1,11; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,57-2,17). Desglosados según el tipo de derivado incretínico, se sugirieron parecidos resultados (OR: 1,05 [IC del 95 %: 0,37-2,94]) para los análogos agonistas del GLP-1 frente a control (29 ECA, 14 562 pacientes y 16 pancreatitis) y para los inhibidores de la DPP-4 (OR: 1,06 [IC del 95 %: 0,46-2,45]) frente a control (28 ECA, 19 241 pacientes y 23 pancreatitis). Según la duración del tratamiento, monoterapia o combinación, el tipo de sustancia, etc., tampoco se encontraron diferencias. En tres cohortes retrospectivas (38 615 pacientes) en las que se documentaron 154 pancreatitis (22 [0,3 %] en el grupo de exenatida, 67 en el grupo de sitagliptina [0,4 %] y 65 en el grupo control [0,4 %]), con una tasa cruda de eventos en general del 0,47 %, tampoco se sugirió un aumento del riesgo de pancreatitis. La OR de la exenatida fue 0,9 (IC del 95 %: 0,6-1,5) y la OR de la sitagliptina fue 1,0 (IC del 95 %: 0,7-1,3) frente a control. Un estudio caso-control (268 561 pacientes, exenatida frente a control, con duración media de tres años) con un riesgo moderado de sesgo tampoco encontró una asociación significativa (OR: 0,98 [IC del 95 %: 0,69-1,38]). En un caso, sin embargo, en un estudio caso-control (1269 casos frente a 1269 controles) con un riesgo de sesgo moderado sí que se mostró una asociación significativa de pancreatitis a los dos años (OR: 2,07 [IC del 95 %: 1,36-3,13]). Sin embargo, en otro del estilo realizado en Italia (1003 casos frente a 4012 controles) no se halló relación (OR: 0,98 [IC del 95 %: 0,69-1,38]).

Concluyen que la incidencia de pancreatitis en los pacientes que utilizan derivados incretínicos es baja, al tiempo que no constatan que el uso de estas sustancias incremente el riesgo de padecer esta patología. No obstante, faltarían estudios de calidad para afirmarlo categóricamente.

- Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014;348:g2366.

La combinación de metformina con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 es más segura que con sulfonilureas

Todas las guías de práctica clínica y todos los expertos, por lo general, recomiendan empezar el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 con metformina (MET). En el segundo escalón, cuando el tratamiento falla, las recomendaciones cambian dependiendo de las características del paciente y de consideraciones de coste-efectividad. Así, las guías de práctica clínica como la del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de España (2008) o el National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2009) del Reino Unido recomiendan las sulfonilureas (SU) como la primera opción a la hora de emplear un antidiabético oral junto con la MET, siempre que no estén contraindicados. En caso de riesgo de hipoglucemias se utilizarían los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) o las glitazonas.

Las SU son la combinación clásica en el segundo escalón de tratamiento, pero tienen el riesgo de las hipoglucemias y el aumento de peso. Los iDPP-4, por su parte, no han mostrado ser inferiores a las SU en la reducción de la hemoglobina glucosilada en combinación con la MET, y no presentan riesgo de hipoglucemias ni de aumento de peso.

La preocupación actual por la falta de datos sobre la repercusión cardiovascular de la combinación de la MET y las SU, como de la combinación de la MET y iDPP-4, tanto en aumento de la mortalidad por cualquier causa (MCC) o cardiovascular como en el incremento de eventos cardiovasculares (ECV), ha llevado a realizar este trabajo nuestro nivel asistencial en el Reino Unido. Para ello se utilizaron las bases de datos del Clinical Practice Research Datalink (CPRD), que agrupa la información proveniente de cerca de 600 centros de salud en el Reino Unido, o la correspondiente a 13 millones de personas, y se relacionaron con otras bases de datos de estadística sanitaria, como Hospital Episode Statistics (HES), y de mortalidad, como Office for National Statistics (ONS). De estas, se seleccionó a aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que iniciaron dichas combinaciones entre los años 2007 y 2012, y solo se introdujo en el análisis a aquellos que cumplieron

los criterios de inclusión y estaban en posesión de toda la información requerida al efecto. Los objetivos primarios fueron MCC y primeros episodios de ECV en forma de infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular.

Así, se encontró que a 33 983 pacientes se les prescribió MET + SU y a 7864 MET + iDPP-4. De estos, 5447 pacientes de cada cohorte pudieron emparejarse directamente. En el análisis se introdujeron 716 ECV y 1217 fallecimientos. Las tasas crudas de ECV mostraron 11,3 eventos por 1000 personas/año en la combinación de MET + SU frente a 5,3 eventos por 1000 personas/año en la combinación de MET + iDPP-4. Para MCC, las tasas fueron de 16,9 por 1000 personas/año en la combinación de MET + SU frente a 7,3 por 1000 personas/año en la combinación de MET + iDPP-4.

Hubo un incremento significativo de la *hazard ratio* ajustada (aHR) en MCC en aquellos expuestos a la combinación de MET + SU; según el modelo analítico utilizado, la aHR fue de 1,357 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,076-1,710) para toda la población, y aHR = 1,850 (IC del 95 %: 1,245-2,749) para el modelo emparejados. En los ECV, la aHR fue de 1,710 (IC del 95 %: 1,280-2,285) para toda la población, y aHR = 1,323 (IC del 95 %: 0,832-2,105) en el modelo emparejado.

Concluyen que la combinación de MET + SU tiene mayor riesgo de MCC que la combinación de MET + iDPP-4. Dicho de otro modo, la combinación de MET + iDPP-4 sería más segura en el segundo nivel.

- Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, Holden SE, Currie CJ. Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(10):977-83. doi: 10.1111/dom.12306. Epub 2014 May 22.

Con buen control cardiometabólico, visitas cada seis meses son suficientes y además más baratas

Hay temas en diabetología sobre los que es difícil hacer recomendaciones con respecto a lo que dice la evidencia, pues esta es inexistente. Uno de ellos es sobre cuáles han de ser los intervalos de tiempo para el control metabólico y para el control de las complicaciones. Las recomendaciones de las guías de práctica clínica suelen efectuarse según la opinión de expertos y, en general, sugieren entre dos y cuatro contactos al año, según los países, en relación con la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). No existe evidencia, hasta ahora, sobre cuál es el número de visitas mínimo para obtener un mejor control metabólico, y en algún estudio señalan que en el control antihipertensivo se obtienen los mismos resultados con controles cada tres o seis meses, pero no hay ninguno que muestre este aspecto en el control glucémico. El objetivo de este estudio es, por tanto, conocer si una visita bianual de pacientes con DM2 bien controlados (hemoglobina glucosilada [HbA1c] \leq 58 mmol/mol, presión arterial sistólica [PAS] \leq 145 mmHg y colesterol total \leq 5,2 mmol/l) sería más coste-efectiva que controles cada tres meses.

El estudio EFFIMODI es un ensayo clínico mínimamente aleatorizado y controlado realizado en el primer nivel (223 médicos de cabecera) a partir de agosto de 2009, en Holanda, en 2215 individuos de entre 40 y 80 años, con DM2 de más de un año, en tratamiento pero sin insulino-terapia. De estos, a 747 se les monitorizó cada tres meses y 677 prefirieron hacerlo cada seis meses. A 791, que no mostraron preferencia, se les aleatorizó y fueron seguidos durante 18 meses. Los objetivos fueron el porcentaje de pacientes con buen control cardiometabólico, o sea, su HbA1c \leq 58 mmol/mol, PAS \leq 145 mmHg y colesterol total \leq 5,2 mmol/l. Como objetivos secunda-

rios, cada uno de los valores por separado: el índice de masa corporal, hábito tabáquico, la actividad física, etc. Se determinaron los cambios en porcentajes de pacientes con buen control cardiometabólico y se tomó en consideración cuando hubo una diferencia en el rango de los valores del control cardiometabólico con un intervalo de confianza (IC) del 95 % entre -5 y 5. Se hizo un análisis de minimización de costes cuando los resultados fueron equivalentes en los dos grupos, y cuando fueron diferentes, un análisis de coste-utilidad, para valorar la relación de coste-efectividad. En el grupo controlado cada tres meses, el 69,5 % se mantuvo con buen control cardiometabólico frente al 69,8 % en el grupo de los seis meses (un 0,3 % de diferencia; IC del 95 %: -6,2 a -6,7; $p = 0,94$). Los objetivos secundarios, asimismo, fueron equivalentes tanto en el grupo de los tres como de los seis meses, con la excepción de la PAS, la actividad física y la utilización de medicación antihipertensiva. El índice de masa corporal fue comparable en ambos grupos. Lógicamente, el grupo de los seis meses resultó más barato (387 euros menos por paciente) que el de los tres meses.

Por ello, podemos asegurar que, en pacientes con DM2 con buen control, un seguimiento cada seis meses es más que suficiente, y a su vez más barato.

- Wermeling PR, Gorter KJ, Stellato RK, De Wit GA, Beulens JW, Rutten GE. Effectiveness and cost-effectiveness of 3-monthly versus 6-monthly monitoring of well-controlled type 2 diabetes patients: a pragmatic randomised controlled patient-preference equivalence trial in primary care (EFFIMODI study). *Diabetes Obes Metab* 2014;16(9):841-9. doi: 10.1111/dom.12288. Epub 2014 Apr 9.

Las nuevas insulinas. Bioequivalentes

José Antonio Gimeno Orna

FEA Endocrinología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

El tratamiento con insulina es necesario en todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) cuyas células β han perdido una parte importante de su capacidad secretora de insulina. En el presente capítulo se intentarán justificar brevemente los objetivos que debe cumplir el tratamiento con insulina, describir las ventajas de los análogos de insulina (disponibles y en desarrollo) y conocer los requisitos que debe cumplir un biosimilar de insulina para que se pueda utilizar con seguridad en la práctica clínica.

LOS RETOS DEL TRATAMIENTO CON INSULINA

Está ampliamente demostrado que la mejoría del control metabólico de la diabetes mellitus (DM), medido como niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c), se asocia a la reducción del riesgo de complicaciones microvasculares y, a muy largo plazo, también del riesgo de enfermedad cardiovascular¹. Por ello, el primer objetivo al insulinar un paciente es reducir su HbA1c. La insulinización es la herramienta terapéutica más potente en la DM2, con una relación lineal entre intensidad de la reducción y niveles iniciales de HbA1c. Todas las insulinas son eficaces en forma proporcional a la dosis administrada². No obstante, hay otros objetivos que deberían asociarse a la reducción de HbA1c: minimizar el incremento de peso, disminuir la variabilidad en los niveles de glucemia y, sobre todo, prevenir la aparición de hipoglucemias.

Pacientes con igual HbA1c pueden tener perfiles glucémicos muy diferentes. Aunque no hay un estándar de referencia para cuantificar la variabilidad glucémica, cada vez se acumulan más datos que sugieren su importancia pronóstica. Recientes datos del estudio ADVANCE³ demuestran que un incremento de la variabilidad visita a visita (desviación estándar) en los niveles de HbA1c y de la glucemia en ayunas se asociaba a un incremento del riesgo de las complicaciones micro y macrovasculares. Por ello se considera necesario realizar estudios de intervención que puedan responder defini-

tivamente a la pregunta de si la reducción de la variabilidad glucémica puede disminuir el riesgo de la aparición de complicaciones crónicas en la DM⁴.

El efecto deletéreo de las hipoglucemias sobre la aparición de eventos cardiovasculares se ha demostrado. Un metaanálisis reciente de seis estudios, con 903 510 sujetos con DM2 analizados, evidenció que la aparición de hipoglucemia grave se asociaba con un incremento significativo del riesgo de eventos vasculares (riesgo relativo [RR] = 2,05 [1,74-2,42]), con una fracción atribuible poblacional del 1,56 % (1,32-1,81). La causalidad de la asociación se consideró probable por su plausibilidad biológica y por el análisis de sesgos, que descartó que alguna comorbilidad confundiese totalmente los resultados⁵.

Parece clara la necesidad de reducir la HbA1c (y posiblemente la variabilidad glucémica) sin inducir hipoglucemias. Este objetivo será más difícil cuanto mayor sea la duración de la DM y menor la reserva insulínica endógena⁶.

LAS VENTAJAS DE LA PRIMERA GENERACIÓN DE ANÁLOGOS DE INSULINA

En el momento actual hay disponibles en el mercado cinco tipos de insulina: insulina rápida humana (regular), insulina NPH (*neutral protamine Hagedorn*), análogos de acción rápida, análogos basales e insulinas premezcladas.

Los análogos de insulina presentan alteraciones en la secuencia de aminoácidos para conseguir mejorar las propiedades farmacocinéticas y así cubrir mejor las necesidades basales y prandiales del paciente diabético. Dichos cambios se producen en lugares de la molécula de insulina que no inducen una respuesta inmune clínicamente significativa. La insulina regular muestra una absorción variable, lo que se traduce en un pico máximo de acción que puede variar entre las 2 y 4 horas, una duración de acción máxima de 6 a 8 horas, un control deficiente de la glucemia posprandial y un riesgo in-

crementado de hipoglucemia retardada. Los análogos rápidos (lispro, aspart, glulisina) consiguen una absorción más rápida y predecible. Por otra parte, los análogos basales (glargina y detemir) tienen un perfil de acción más fisiológico que la NPH por no presentar un pico pronunciado de acción y por su duración de acción más prolongada y cercana a las 24 horas⁷.

La principal crítica a la utilización de los análogos actualmente disponibles ha sido la modesta, y clínicamente poco importante, reducción en HbA1c que han conseguido respecto a la insulina humana. Solo 15 de 64 estudios (23 %) han comunicado resultados significativos, y la diferencia promedio de descenso de la HbA1c a favor de los análogos ha sido del 0,09 % (rango de 0,01 a 0,23)⁸. No obstante, está demostrado que los análogos rápidos, respecto a la insulina regular, reducen las excursiones glucémicas posprandiales, y que los análogos lentos, frente a NPH, reducen la incidencia de hipoglucemia nocturna⁹. Por ello en la actualidad los análogos son recomendados frente a la insulina humana en los pacientes con DM1, en los pacientes con DM2 e insulinoopenia grave tributarios de tratamiento basal-bolo y en los pacientes con DM2 en tratamiento con insulina basal que no pueden alcanzar los objetivos de control metabólico necesario debido a la presencia de hipoglucemias^{1,7,9,10}.

BIOSIMILARES: LA NECESIDAD DE REDUCIR EL PRECIO MANTENIENDO LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD

Los análogos de insulina tienen un precio más elevado que la insulina regular o NPH. El análogo basal glargina es actualmente el producto que más ingresos genera en el mercado de las insulinas¹¹. Por ello no es de extrañar que, tras la expiración de las patentes, haya compañías interesadas en introducir en el mercado copias de los análogos más utilizados, una situación similar a los genéricos de diversos fármacos. Dado que el coste de producción de los biosimilares es elevado, los descuentos respecto al producto original difícilmente podrán ser superiores a un 20-40 %, frente a los descuentos de un 90 % que pueden alcanzarse con los genéricos.

Los genéricos son copias exactas de fármacos con moléculas pequeñas, estables y producidas por síntesis química¹². Es más difícil copiar productos proteicos como la insulina: el gen que la codifica debe quedar insertado a través de un vector en una bacteria o levadura, la cual, mantenida en las condiciones adecuadas, expresará un precursor de insulina que finalmente se deberá purificar. Aunque las secuencias de aminoácidos sean idénticas, el producto final no será exactamente igual al original, ya que las cepas de los organismos vivos y las condiciones de incubación serán diferentes. Esto se

debe a que el protocolo de producción no será el mismo que el de la compañía original. Además, hay que tener en cuenta que la síntesis de insulina se realiza en lotes, y el control de calidad debe ser riguroso para asegurar la consistencia entre los lotes. En definitiva, variaciones en el proceso de producción pueden dar lugar a pequeñas diferencias en el producto final que afecten a las propiedades farmacocinéticas o a la inmunogenicidad (el proceso es el producto¹³).

Para que el nuevo producto biológico pueda considerarse un biosimilar del original debe demostrar igualdad en sus características fisicoquímicas, en su eficacia y en su seguridad mediante las comparaciones adecuadas¹⁴. Se trata de demostrar si las pequeñas diferencias son o no de relevancia clínica. La Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) imponen requisitos exigentes para la aprobación de biosimilares: similitud estructural y de actividad *in vitro*, igualdad en eficacia clínica (medida mediante estudios farmacodinámicos de *clamp* euglucémico hiperinsulinémico [EMA] o mediante estudios de no inferioridad en el cambio en HbA1c [FDA]) y una inducción de anticuerpos comparable entre el producto original y el biosimilar. Dado que el principal problema que se ha de descartar es la diferente inmunogenicidad de los productos, se recomienda la realización de una farmacovigilancia activa tras la comercialización. Aunque no es un requisito indispensable, también sería deseable incluir estudios de intercambiabilidad que demostrasen que el biosimilar es capaz de conseguir el mismo resultado clínico que el producto original en cualquier paciente¹⁵. Finalmente, la EMA recomienda que, dado que el biosimilar y el producto de referencia no son totalmente idénticos, la sustitución de uno por otro en un paciente determinado debería ser prescrita por el médico responsable y no de manera automática en el sistema farmacéutico. Para conseguir este último objetivo sería conveniente denominar al biosimilar de un modo diferente al del producto original.

Para que tras su aprobación el biosimilar de insulina tenga aceptación en el mercado, la compañía que lo ha desarrollado deberá adaptarse a las exigencias que impone la comercialización de un producto complejo como es la insulina. Entre ellas estarán la información a los profesionales de la salud sobre las características del biosimilar, con la justificación de que puede ser intercambiable con el producto de referencia; la necesidad de la compañía de alcanzar una reputación sólida que genere confianza; el compromiso con la educación diabetológica de los pacientes y, sobre todo, la disposición de dispositivos de inyección a la altura de los ofrecidos por las compañías originales.

Hasta el momento hay comercializados biosimilares de insulina humana recombinante y de glargina en países con requisitos de aprobación más laxos que los de la EMA y la

FDA, como China y la India. Productos utilizados en estos mercados no han podido cumplir los requisitos exigidos por las agencias de Europa y Estados Unidos. La falta, en algunos países, de criterios con el rigor científico necesario previos a la aprobación y la ausencia de una red de farmacovigilancia eficaz podrían comprometer la eficacia y la seguridad del tratamiento de los pacientes¹². Por todo ello sería deseable la unificación mundial de los criterios necesarios para que un producto insulínico pueda considerarse un biosimilar o bioequivalente de un producto original ya existente.

Un biosimilar de insulina glargina, LY2963016 (producido conjuntamente por Eli Lilly y Boehringer Ingelheim), ha recibido un informe positivo para su aprobación en el mercado europeo por la EMA. Este biosimilar ha cumplido un amplio proceso de demostración de equivalencia con glargina tanto en estudios farmacodinámicos como en estudios clínicos. Los estudios de fase III fueron:

- ELEMENT-1¹⁶: ensayo de 52 semanas en 535 pacientes con DM1. A las 52 semanas la reducción de HbA1c fue del 0,3 % en ambos grupos, LY2963016 y glargina original; la tasa de hipoglucemias respectiva fue de 87 y 89 sucesos por paciente/año y el porcentaje de pacientes con anticuerpos antiinsulina al final del tratamiento alcanzó el 40 y el 39 %, respectivamente.
- ELEMENT-2¹⁷: ensayo de 24 semanas en 756 pacientes con DM2. A las 24 semanas la reducción de HbA1c fue del 1,3 % en ambos grupos, LY2963016 y glargina original; la tasa de hipoglucemias respectiva fue de 21 y 22 sucesos por paciente/año y el porcentaje de pacientes con anticuerpos anti-insulina al final del tratamiento alcanzó el 15 y el 11 %, respectivamente.

Todos estos datos demostraron la no inferioridad de LY2963016 respecto a la glargina de referencia. Además, fue similar la proporción de pacientes con anticuerpos antiinsulina detectables, los cuales no afectaron ni a los niveles de HbA1c, ni a la dosis de insulina, ni a la tasa de hipoglucemias. Finalmente, LY2963016 contará cuando llegue al mercado con la infraestructura y los dispositivos de inyección de una compañía ya implantada en el mercado de las insulinas.

LA NUEVA GENERACIÓN DE ANÁLOGOS: ACERCÁNDONOS A LOS PREPARADOS IDEALES

Aunque los análogos actualmente disponibles tienen un perfil de acción más fisiológico que la insulina humana, no son perfectos. Por ello se investiga, por un lado, una forma de conseguir una absorción más veloz de los análogos rápidos mediante sistemas de administración que dispersen el prepa-

rado (incrementando la relación superficie/volumen) o mediante la coadministración del análogo con hialuronidasa¹⁸.

Por otro lado, se han desarrollado nuevas formulaciones de análogos existentes y una nueva generación de análogos destinados a conseguir una insulina basal con un perfil farmacocinético plano, con una tasa de absorción estable y reproducible y con una duración de acción que supere las 24 horas¹⁹.

- *Insulina glargina* con una concentración de 300 UI/ml. La reducción en la relación superficie/volumen hace que posea un perfil farmacodinámico más plano. Está siendo evaluada en el programa de desarrollo de fase 3 EDITION y ha demostrado un descenso de HbA1c similar al de la glargina, con una reducción de hasta un 23 % en hipoglucemias nocturnas²⁰. Podría ser de elección en pacientes con altas dosis de insulina debido al menor volumen de producto inyectado.
- *Insulina degludec*. Mediante la adición de un ácido graso consigue formar un depósito soluble de multihexámeros tras su administración subcutánea, lo que retrasa su absorción. Tiene una vida media de 25,4 horas, el doble que la glargina (12,5 horas). Los estudios de *clamp* muestran que una dosificación diaria alcanza el estado de equilibrio en tres días, momento a partir del cual las tasas de metabolización y absorción de insulina se igualan. Tras llegar a este estado de equilibrio la variabilidad farmacodinámica es cuatro veces menor que con glargina²¹, lo que hace más predecible su efecto de un día a otro. La eficacia clínica de degludec se ha evaluado en el programa BEGIN, con demostración tanto en DM1 como en DM2 de no inferioridad frente a la glargina. En un metaanálisis combinado²² de los estudios de fase 3 ha habido reducción de hipoglucemias totales (RR = 0,91 [0,83-0,99]) y sobre todo nocturnas (RR = 0,74 [0,65-0,85]). La reducción absoluta de hipoglucemias nocturnas en sucesos por paciente/año fue 0,14 en pacientes con DM2 tratados con insulina basal + antidiabéticos orales, 0,45 en DM2 tratados con insulinización bolo-basal y 1,45 en DM1. Ya ha sido aprobada por la EMA y está comercializada en algunos países.
- *Insulina lispro pegilada*. La insulina lispro está unida a una cadena de polietilenglicol, lo que reduce su aclaramiento renal y enlentece su absorción. Además de una farmacocinética favorable, podría tener una mayor selectividad hepática que otras insulinas¹⁹. Está siendo evaluada en el programa de desarrollo IMAGINE.

Dado que la mayor ventaja de la segunda generación de análogos basales es (a igualdad de control metabólico) la reducción de hipoglucemias, se podría priorizar su utilización en los pacientes con mayor tasa de eventos: con DM1 y DM2 en tratamiento bolo-basal.

PUNTOS CLAVE

- El tratamiento con insulina tiene como objetivo reducir la HbA1c con el menor número de hipoglucemias posible.
- Las ventajas de las nuevas generaciones de análogos son, a igualdad de reducción de HbA1c, una menor variabilidad glucémica y una menor incidencia de hipoglucemias.

- El mayor beneficio absoluto en reducción del número de hipoglucemias, sobre todo nocturnas, se producirá en los pacientes con menor reserva insulínica.
- Los biosimilares de insulina son parecidos, pero nunca idénticos al producto original. La magnitud y relevancia clínica de la diferencia debe evaluarse en ensayos clínicos adecuados para cada preparado en particular.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S14-80.
2. Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Proportion of patients at HbA1c target < 7 % with eight clases of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78945 patients. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:228-33.
3. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas A, Ninomiya T, Cooper M, Hamet P, et al. Impact of visit to visit glycemic variability on the risk of macrovascular and microvascular events and all cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE Trial. *Diabetes Care* 2014;37:2359-65.
4. Ceriello A, Kilpatrick ES. Glycemic variability: both sides of the story. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 2):S272-5.
5. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: sistematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013;347:f4533.
6. Donner T, Muñoz M. Update on insulin therapy for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1405-13.
7. Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, Grunberger G, Bloomgarden ZT, Bray GA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract* 2011;17(Suppl 2):S1-53.
8. Cefalu WT. Insulin analogs. Is there a compelling case to use them? No! *Diabetes Care* 2014;37:1771-4.
9. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
10. Adler A, Shaw EJ, Stokes T, Ruiz F. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: summary of NICE guidance. *BMJ* 2009;338:b1668.
11. Rotenstein LS, Ran N, Shivers JP, Yarchoan M, Close KL. Opportunities and challenges for biosimilars: what's on the horizon in the global insulin market? *Clin Diabetes* 2012;30:138-50.
12. Owens DR, Landgraf W, Schmidt A, Bretzel RG, Kuhlmann MK. The emergence of biosimilar insulin preparations: A cause for concern? *Diabetes Technol Ther* 2012;14:989-96.
13. Heinemann L. Biosimilar insulins. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12:1009-16.
14. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Narayanan G, et al. Biosimilars-why terminology matters. *Nat Biotechnol* 2011;29:690-3.
15. Minocha M, Gobburu J. Drug development and potential regulatory paths for insulin biosimilars. *J Diabetes Sci Technol* 2014;8:14-9.
16. Blevins T, Dahl D. Similar efficacy and safety with ly2963016 insulin glargine compared with Lantus® Insulin Glargine in patients with T1D: the ELEMENT 1 Study. Abstract 69-OR. Presented at 74th American Diabetes Association (ADA) Scientific Sessions; 2014 June 13-17; San Francisco, CA.
17. Rosenstock J, Hollander P. Similar Efficacy and Safety with LY2963016 Insulin Glargine Compared with Lantus® Insulin Glargine in Patients with T2D: the ELEMENT 2 Study. Abstract 64-OR. Presented at 74th American Diabetes Association (ADA) Scientific Sessions; 2014 June 13-17; San Francisco, CA.
18. Muchmore DB, Vaughn DE. Accelerating and improving the consistency of rapid acting analog insulin absorption and action for both subcutaneous injection and continuous subcutaneous infusion using recombinant human hyaluronidase. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6:764-72.
19. Garber AJ. Will the next generation of basal insulins offer clinical advantages? *Diabetes Obes Metab* 2014;16:483-91.
20. Yki-Järvinen H. An investigational new insulin U300: glucose control and hypoglycemia in people with type 2 diabetes on basal insulin and OADs (EDITION II). Abstract OP0075. Presented at 2013 World Diabetes Congress; 2013 December 2-6; Melbourne, Australia.
21. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:859-64.
22. Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:175-84.