

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

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Jornadas de actualización terapéutica. Diabetes tipo 2

Alicante

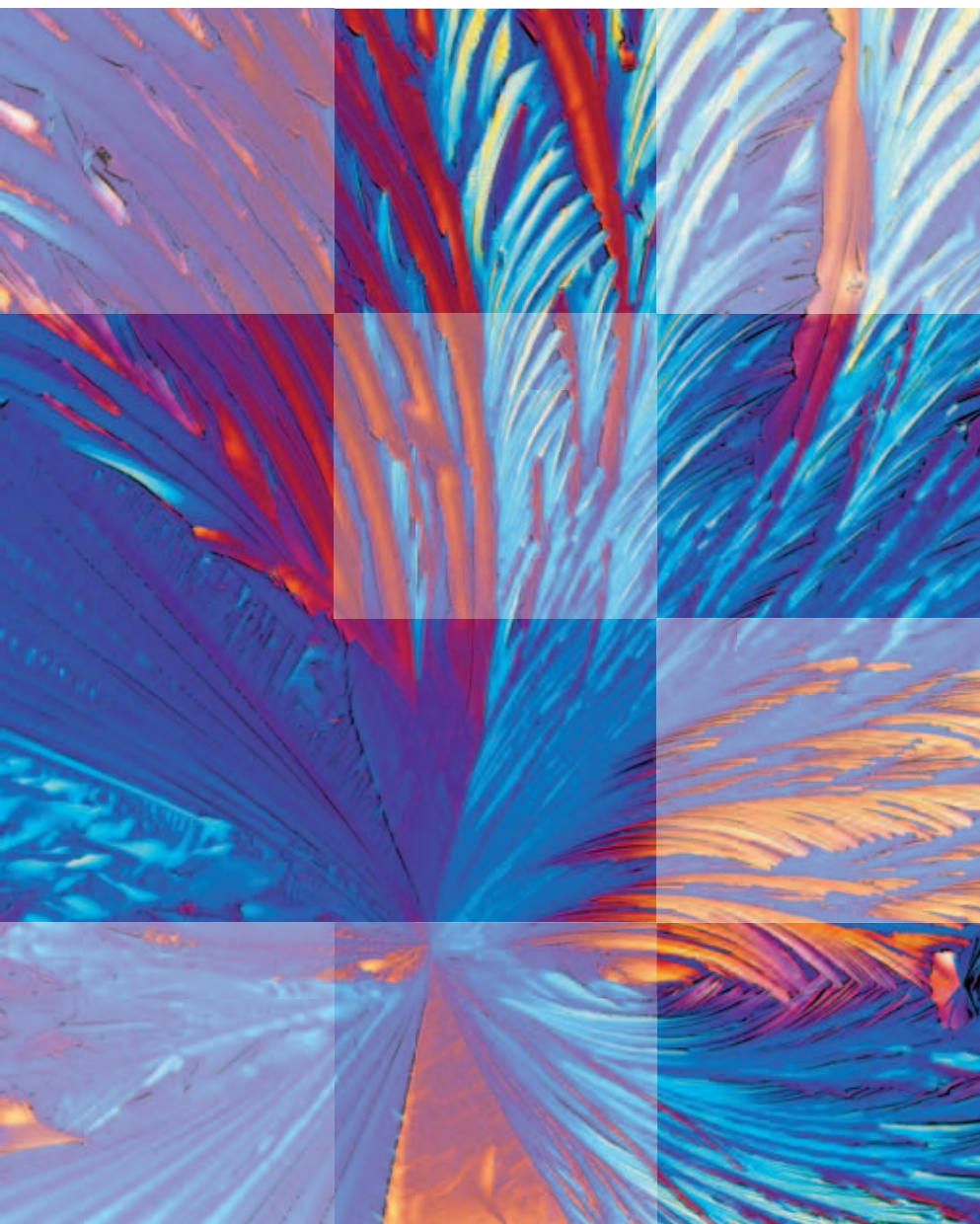
19 y 20 de octubre de 2012

Coordinador:

José Manuel Millaruelo Trillo

Autores:

José Juan Alemán Sánchez
José María Maroto Montero
José Manuel Millaruelo Trillo
Juan Francisco Merino Torres
Patxi Ezkurra Loiola
Javier Sangrós González
Javier Díez Espino
Iván González Tejón
Francisco Javier García Soidán
Rosario Serrano Martín
Sara Artola Menéndez
Josep Franch Nadal
Alicia Díaz-Redondo
Enrique Regidor
Grupo de Estudio PREDAPS



SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



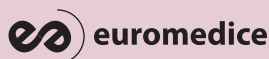
Director:
José Manuel Millaruelo Trillo

Secretario de redacción:
Josep Franch Nadal

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

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

Web redGDPS:
www.redgdps.org



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

Depósito legal: B-29351-2012
ISSN: 2013-9071

© Copyright 2012: De los autores.
© Copyright de la edición 2012: EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

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

Como ilustración general de la temática tratada en esta publicación, la portada es un lípido (sustancia grasa) encontrado en los vertebrados y en los alimentos de origen animal. En gran parte se encuentra en el cerebro, la médula espinal y en el hígado, el sitio principal de la síntesis de colesterol.

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:

PRESENTACIÓN DE ACTUALIDAD

Posicionamiento de uso de estatinas en prevención primaria de la dislipemia diabética 2

José Juan Alemán Sánchez

La rehabilitación del diabético posinfartado 8

José María Maroto Montero

Pertinencia de los objetivos terapéuticos en diabetes: la necesidad de individualizarlos 13

José Manuel Millaruelo Trillo

MESA REDONDA SOBRE DIABETES MELLITUS Y CÁNCER

Cáncer y obesidad 18

Juan Francisco Merino Torres

Los tratamientos de la diabetes mellitus y el cáncer 21

Patxi Ezkurra Loiola

CASOS CLÍNICOS

Anciano y diabetes tipo 2 30

Javier Sangrós González

Diabetes en el paciente oncológico en cuidados paliativos. Morir con la glucemia ni demasiado alta ni demasiado baja 34

Javier Díez Espino

Factores de riesgo de la diabetes. El trastorno mental severo 39

Iván González Tejón

INVESTIGACIÓN EN LA REDGDPS

Estudio PREDAPS: resultados de la etapa basal 46

Francisco Javier García Soidán, Rosario Serrano Martín, Sara Artola Menéndez, Josep Franch Nadal, Alicia Díaz-Redondo, Enrique Regidor y Grupo de Estudio PREDAPS

Posicionamiento de uso de estatinas en prevención primaria de la dislipemia diabética

José Juan Alemán Sánchez

Médico de familia. Gerencia de Atención Primaria. Tenerife

El presente artículo está basado en la revisión «Estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2» publicada en la revista Diabetes Práctica¹. Esta revisión fue elaborada por un grupo de trabajo designado por la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (RedGDPS) y constituye un documento de consenso entre sus autores, posteriormente avalado como documento de posicionamiento por la RedGDPS.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está asociada con un significativo incremento del riesgo cardiovascular (RCV), de tal forma que el 50% de las personas con diabetes fallecen a causa de complicaciones cardiovasculares y la enfermedad coronaria (EC) es la primera causa de muerte en estos pacientes.

La aterosclerosis precoz asociada a la diabetes obedece no solo a la hiperglucemia, sino también a la asociación de diversos factores de RCV (FRCV) presentes en un mismo individuo. Entre estos factores destacan principalmente la dislipemia, la hipertensión, la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina, las alteraciones de la coagulación, los productos finales de glucosilación y el aumento del estrés oxidativo, entre otros.

Si nos centramos en la dislipemia diabética, se ha de señalar que esta es una compleja alteración del metabolismo lipídico de la que aún desconocemos una gran parte. Desde el punto de vista clínico, se manifiesta por un incremento de las cifras de triglicéridos, una reducción de las cifras del colesterol de alta densidad y una alteración cualitativa en la composición de la fracción de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), con el resultado de partículas pequeñas y densas que conllevan un mayor efecto aterogénico. Esta tríada, que como ya se ha señalado caracteriza a la dis-

lipemia diabética, también se ha denominado «dislipemia aterogénica».

Disponemos de una gran diversidad de protocolos y guías clínicas para el abordaje de la dislipemia diabética, pero son frecuentes las divergencias en sus recomendaciones. Por este hecho, la RedGDPS encargó a un grupo de sus miembros la elaboración de una revisión y propuesta de posicionamiento en relación con la utilización de las estatinas en la prevención primaria del paciente con DM2. Fruto de este trabajo es el posicionamiento del que es objeto el presente artículo.

ESTATINAS Y PREVENCIÓN PRIMARIA EN EL PACIENTE CON DIABETES

Gran parte de la falta de evidencia para la utilización de las estatinas en la prevención primaria del paciente con DM2 obedece a la reducida participación de diabéticos en los estudios disponibles. Esto se traduce en una limitada e insuficiente información sobre los riesgos y beneficios de su utilización en esta población. Sobre la base de ello, la revisión que se realizó se limitó a los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y metaanálisis en los que solo se incluyeran pacientes con diabetes o un gran número de estos. Con el objetivo de valorar la indicación del tratamiento con estatinas en la prevención primaria del paciente con DM2, se analizaron seis ECA y se excluyeron posteriormente uno de ellos (tabla 1) y ocho metaanálisis (tabla 2); a ellos se añadieron tres estudios sobre coste-eficacia.

Resulta importante destacar que los estudios que demuestran la eficacia de las estatinas en prevención primaria se han realizado principalmente en población anglosajona y del norte de Europa y que numerosos estudios clínicos y epidemiológicos señalan que el valor predictivo del colesterol para presentar una EC es inferior en la po-

Tabla 1. Ensayos clínicos en prevención primaria. Tratamiento con estatinas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

	CARDS	ASPEN	ALHAT-LLT	ASCOT-LLA	MEGA
Tipo de estatina	Atorvastatina 10 mg	Atorvastatina 10 mg	Pravastatina 40 mg	Atorvastatina 10 mg	Pravastatina 10-20 mg
Porcentaje de participantes diabéticos en el estudio	100	100	35	24	21
Media de c-LDL (mg/dl) al iniciar el estudio	117	114	145	133	156
Media de c-LDL (mg/dl) al finalizar el estudio	81	84	121	89	128
Variable principal del estudio	Episodios coronarios, revascularización coronaria, ictus	Muerte CV, IAM no mortal, ictus no mortal revascularización, ángor inestable	Muerte por cualquier causa	IAM no mortal, enfermedad coronaria mortal	Primer episodio de enfermedad coronaria
RRA (%)	3,2	No significativa	0,4	1,1	1,7
NNT	31	–	250	99	59
Disminución mortalidad total					
RRR	0,73 (0,52-1,01)	–	0,99 (0,89-1,11)	0,87 (0,71-1,06)	0,72 (0,51-1,01)

c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; NNT: número necesario a tratar; RRA: reducción de riesgo absoluto; RRR: reducción de riesgo relativo.

Tabla 2. Prevención primaria con estatinas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Revisiones sistemáticas y metaanálisis

	Vijan et al.	Costa et al.	Thavendira-nathan et al.	CTT	Brugts et al.	Ray et al.	Therapeutic Letters	Revisión Cochrane
N.º de ensayos clínicos	6	12	7	14	10	11	7	11
Disminución de episodios cardiovasculares								
RRR	0,78 (0,67-0,89)	0,79 (0,70-0,89)	0,71 (0,6-0,83)	0,78 (0,69-0,87)	0,70 (0,61-0,81)	No disponible	0,79 (0,72-0,86)	0,70 (0,61-0,79)
RRA	0,03 (0,01-0,04)	- 0,01 (-0,04-0,0)			1,3			
Disminución de mortalidad total								
RRR	No disponible	No disponible	0,92 (0,84-1,01)	0,91 (0,82-1,10)	0,88 (0,81-0,96)	0,91 (0,83-1,01)	0,99 (0,90-1,08)	0,83 (0,73-0,95)
RRA					0,6			

CCT: cholesterol treatment trialists; RRA: reducción de riesgo absoluto; RRR: reducción de riesgo relativo.

blación mediterránea. Tal es así que se estima que, con cifras similares de colesterol, la incidencia de EC es de tres a cuatro veces inferior en la población mediterránea,

comparada con la del centro y norte de Europa. Además, entre los países desarrollados, España presenta una tasa baja de EC².

Está bien documentado que los pacientes con DM2 presentan un RCV dos veces superior al de las personas no diabéticas³ y que tienen un peor pronóstico tras sufrir un primer infarto agudo de miocardio (IAM)⁴. Pero no todos los pacientes diabéticos presentan el mismo riesgo, de ahí la importancia de individualizar el tratamiento en función del riesgo coronario (RC). Estudios como los de Evans et al.⁵, Cano et al.⁶ y el metaanálisis de Bulughapitiya⁷ señalan que, efectivamente, el paciente con diabetes presenta mayor RCV que el paciente sin diabetes, pero este riesgo es inferior (un 44%) al del paciente que previamente ha sufrido un IAM, lo que no apoya la tesis de asumir (y abordar) la DM2 como un «equivalente coronario».

La mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento con estatinas en los pacientes diabéticos en prevención primaria, al considerar que la DM2 es un equivalente coronario. Esta recomendación está basada en los resultados de ECA realizados en pacientes diabéticos con alto RCV (15% en los estudios CARDS y WOSCOPS), donde varios de los participantes ya presentaban alguna enfermedad cardiovascular (ECV) al entrar en los estudios. Estos ECA incorporaron pacientes con un amplio rango de riesgo, que incluía en ocasiones pacientes en prevención secundaria. Pero en estos estudios no estratificaron los resultados según el riesgo basal; en consecuencia, el beneficio relativo del control estricto para los pacientes con un nivel de riesgo específico no pudo ser determinado.

El RCV del paciente con DM2 depende de diferentes variables, incluidos la edad, la duración de la diabetes, el grado de control de los diferentes FRCV y la presencia o no de nefropatía u otras lesiones arterioscleróticas subclínicas. La heterogeneidad del riesgo de desarrollar EC en los pacientes con diabetes se puso de manifiesto en el estudio DIAD⁸, realizado en población diabética asintomática, con bajo RCV; la tasa de episodios cardíacos observada fue muy baja, un 0,69% al año; sin embargo, en el Strong Heart Study⁹, que incluyó una población con mayor RCV, las tasas de EC en pacientes diabéticos dependieron en parte de la coexistencia de otros FRCV y solo aquellos diabéticos con varios FRCV asociados tuvieron tasas equivalentes a las de los pacientes no diabéticos con EC previa.

ESTIMACIÓN DEL RIESGO CORONARIO EN EL PACIENTE CON DIABETES

Las funciones derivadas del estudio SCORE no disponen de tablas de estimación de riesgo para la población diabética, y su aplicación implica considerar a todos los

pacientes diabéticos como pacientes de alto RCV. Existen tablas específicas para los diabéticos (United Kingdom Prospective Diabetes Study), pero no han sido validadas en la población española. La función de Framingham calibrada por el grupo REGICOR¹⁰ ha sido validada en la población española (estudio VERIFICA)¹¹ y dispone de una tabla para la población con diabetes. Estas tablas calculan el RC.

El presente posicionamiento recomienda la estimación del RC mediante las tablas del proyecto REGICOR. La utilidad principal de la aplicación de una tabla de riesgo es seleccionar a aquellos pacientes que más pueden beneficiarse de las diferentes intervenciones sanitarias. Sin embargo, es importante tener claro que estas estimaciones no deben sustituir al juicio clínico. Por último, no deben utilizarse las tablas de riesgo en las siguientes situaciones clínicas:

- En prevención secundaria.
- En pacientes mayores de 75 años de edad.
- En pacientes con colesterol total > 320 mg/dl o c-LDL > 240 mg/dl.
- En pacientes con hipercolesterolemia familiar o dislipemias genéticas.

CIFRAS OBJETIVO DE C-LDL

Un aspecto controvertido en la prevención primaria es si deben fijarse unos objetivos determinados de c-LDL o si debe pautarse una dosis moderada de estatinas (aquella dosis que logre al menos una reducción del 30-40%) sin fijar un objetivo definido de c-LDL. La recomendación establecida en el posicionamiento es que deben fijarse unos objetivos de c-LDL en función del RC del paciente.

Actualmente no disponemos de evidencia sólida para aconsejar una cifra objetivo de control para el c-LDL, ni en prevención primaria ni en secundaria. Tampoco disponemos de ECA que comparen la administración de dosis fijas de estatinas, generalmente dosis bajas-moderadas, frente a la titulación de dosis progresivas hasta alcanzar la cifra de c-LDL objetivo de control. En la mayoría de los ECA se utilizó una dosis fija de estatinas y no se tituló la dosis. En los estudios en que se utilizaron dosis altas, se trataba de pacientes que presentaban un síndrome coronario agudo, y menos de la mitad de los participantes alcanzaron las cifras objetivo de control del estudio. En los ECA la intervención clínica realizada fue la administración de estatinas y no los niveles de c-LDL alcanzados, si bien se observó que el grado de reducción del c-LDL se asoció con una disminución del riesgo de ECV. Aunque la asociación entre los niveles de c-LDL y el

riesgo de EC es continua, el riesgo aumenta considerablemente al aumentar las cifras de c-LDL, originando una relación curvilínea o logarítmica lineal; la reducción de riesgo relativo de EC sería igual en cualquier tramo de reducción de la concentración de c-LDL, pero con niveles bajos de este la reducción de riesgo absoluto del riesgo de EC es cada vez menor y clínicamente poco relevante. Esto cuestiona si es coste-eficaz el tratamiento con estatinas en este grupo de pacientes.

En estudios previos se observó que las concentraciones de c-LDL superiores a 145 mg/dl son un FRCV independiente y que esta asociación es menos relevante con cifras de c-LDL inferiores a 130 mg/dl; en cambio, cuando el RC a los 10 años es $\geq 13\%$, el tratamiento con estatinas consigue reducir la mortalidad¹².

En el estudio PROVE IT-TIMI 22¹³ el subgrupo de pacientes con concentraciones de c-LDL inferiores a 125 mg/dl obtuvo menos beneficios. Debemos tener en consideración que las reducciones intensas del c-LDL se produjeron en pacientes ingresados por un síndrome coronario agudo o por ictus, por lo que debemos ser muy cautos a la hora de extrapolar los resultados de estos ECA a la práctica clínica habitual.

En el estudio PROSPER¹⁴, realizado exclusivamente en mayores de 70 años, las estatinas fueron eficaces en la prevención secundaria, pero no en la primaria. Por ello, la decisión de iniciar el tratamiento con estatinas en prevención primaria en diabéticos mayores de 75 años debe hacerse de forma individualizada y una vez valorados los riesgos y beneficios. Hay que recordar que la edad atenúa la relación entre el colesterol y la mortalidad por EC.

Para la toma de decisiones en la intervención, también hemos de tener presente que en algunos estudios^{15,16} se observó que la duración de la diabetes incrementaba la morbilidad y la mortalidad por ECV. En el estudio de Fox et al.¹⁵ el riesgo de ECV y el riesgo de muerte de causa cardiovascular aumentaron a partir de los 10 años de duración de la diabetes: *hazard ratio* (HR) 1,38 (intervalo de confian-

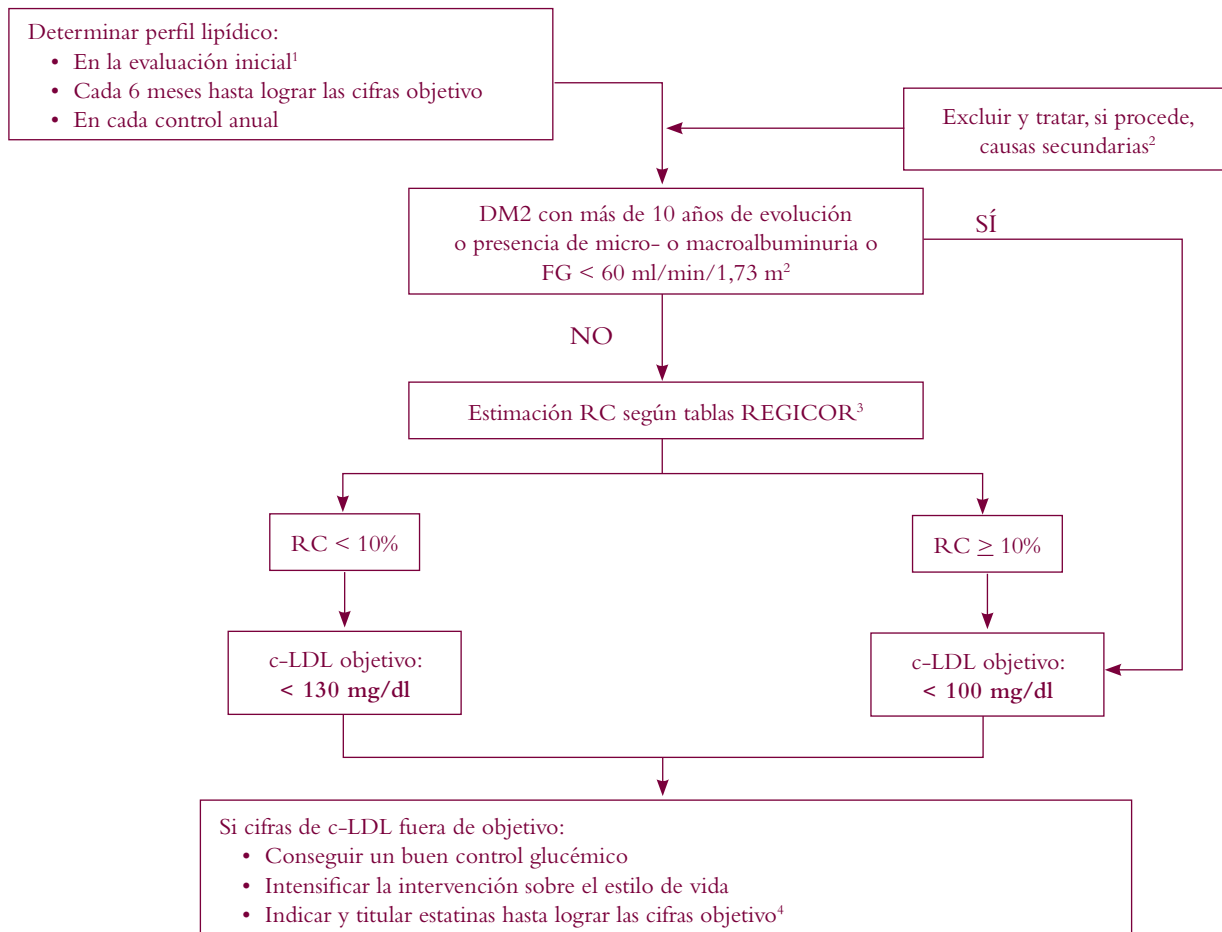
za [IC] 95%, 0,99-1,92) y HR 1,86 (IC 95%, 1,17-2,93), respectivamente.

RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN EL PACIENTE CON DIABETES TIPO 2

Los pasos que se han de seguir para el abordaje de la dislipemia en el paciente con DM2 en prevención primaria se detallan en el algoritmo de la figura 1; en síntesis, son los siguientes:

- 1. Recomendar estilos de vida cardiosaludables** (dieta mediterránea, aumentar la actividad física y abandonar el tabaco, si es fumador) y **motivar al cambio** de hábitos cuando estos no se cumplen.
- 2. Estimar el RC** de todos los pacientes diabéticos, utilizando las tablas específicas del proyecto REGICOR (Framingham calibrada), excepto si la diabetes tiene más de 10 años de evolución o si presenta una enfermedad renal crónica, pues estas dos situaciones se consideran de RC alto. Aquellos diabéticos que presentan antecedentes familiares de ECV precoz, obesidad, retinopatía, alteración del índice tobillo/brazo o aumento del grosor de la íntima media carotídea deben reclasificarse a una categoría de riesgo superior.
- 3. Establecer las cifras objetivo de c-LDL** en función del RC del paciente:
 - **Diabéticos con un RC $\geq 10\%$:** conseguir un c-LDL < 100 mg/dl.
 - **Diabéticos con un RC < 10%:** conseguir un c-LDL < 130 mg/dl.
- 4. Indicar tratamiento con estatinas** cuando sea preciso iniciar tratamiento farmacológico para alcanzar los objetivos marcados. Al menos conseguir una reducción del 30 al 40% del c-LDL.
- 5. Titular las estatinas** en dosis moderadas-altas hasta conseguir el objetivo marcado, siempre y cuando sean bien toleradas. Si no se alcanzase el objetivo señalado, valorar el tratamiento combinado.

Figura 1. Abordaje de la dislipemia en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 en prevención primaria



c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FG: filtrado glomerular; RC: riesgo coronario.

¹ La evaluación inicial del paciente con diabetes exige una valoración global de todos los factores de riesgo cardiovascular y ha de incluir un perfil lipídico completo.

² Las causas más frecuentes son: fármacos, hipotiroidismo, alcohol, colestasis, síndrome nefrótico.

³ En la estimación del RC se han de tener presentes los modificadores del riesgo: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz, obesidad, retinopatía, alteración del índice tobillo/brazo o aumento del grosor de la íntima media carotídea.

⁴ El tratamiento farmacológico combinado puede ser una opción solamente en pacientes muy seleccionados y con un seguimiento estrecho.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez Poncelas A, Alemán Sánchez J, Álvarez Cosmea A, Serrano Cumplido A, Torres Baile J, en representación de la RedGDPS. Estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. *Diabetes Práctica* 2011;2:9-17.
- Muller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J* 2008;29:1316-26.
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
- Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mähönen M, Niemelä M, Haffner SM, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998;21:69-75.
- Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002;324:939-42.

6. Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care* 2010;33:2004-9.
7. Bulugahapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26:142-8.
8. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954-61.
9. Howard BV, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care* 2006;29:391-7.
10. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdán F, et al. [Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function]. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-61.
11. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:40-7.
12. Jackson PR, Wallis EJ, Haq IU, Ramsay LE. Statins for primary prevention: at what coronary risk is safety assured? *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:439-46.
13. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
14. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
15. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2004;27:704-8.
16. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med* 2011;171:404-10.

La rehabilitación del diabético posinfartado

José María Maroto Montero

Doctor en Medicina. Cardiólogo. Jefe de la Unidad de Rehabilitación Cardíaca del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Los **programas de rehabilitación cardíaca (PRC)**, sistemas terapéuticos de actuación multifactorial, buscan mejorar la calidad de vida de los pacientes para lograr su reincorporación más completa posible a la sociedad. En los enfermos coronarios, los PRC intentan, además, conseguir beneficios en la morbimortalidad.

Se consideran seguros y efectivos y son indicación clase I de las sociedades americanas (American College of Cardiology y American Heart Association) y europea de Cardiología.

Las **indicaciones** son muy amplias, de manera que todos los cardiopatas deberían realizar este tipo de tratamiento. Las patologías más tratadas son: 1) la cardiopatía isquémica (infarto agudo de miocardio [IAM], revascularización coronaria percutánea o quirúrgica), 2) las valvulopatías y cardiopatías congénitas operadas, 3) el trasplante cardíaco, 4) la insuficiencia cardíaca crónica, 4) los portadores de marcapasos o desfibrilador automático implantable (DAI).

También deberían ser incluidas las personas con riesgo elevado de padecer enfermedad cardiovascular, al presentar: a) varios factores de riesgo que presupongan un 5% de riesgo de muerte cardiovascular a los 10 años; b) diabetes tipo 2 o tipo 1 con microalbuminuria; c) un único factor de riesgo asociado con daño isquémico en algún órgano; d) familiares cercanos con enfermedad aterosclerosa prematura.

REHABILITACIÓN CARDÍACA SUPERVISADA

Suele efectuarse de forma ambulatoria. En nuestra unidad, tiene una duración media de 2-3 meses y comienza en la segunda o tercera semana tras el IAM o en la sexta de la cirugía. El PRC incluye entrenamiento físico (EF), actuaciones psicológicas y aprendizaje de pautas de control de los factores de riesgo¹.

El **EF** incrementa la capacidad física, reduce la isquemia miocárdica, ayuda a controlar la angina de esfuerzo, mejora la función endotelial por aumento local de óxido nítrico secundario al efecto de cizallamiento, tiene acción antiinflamatoria, incrementa la variabilidad del riesgo relativo, etc. Estos y otros muchos efectos inciden de forma muy positiva en la calidad de vida y en el pronóstico de los pacientes con cardiopatía aterosclerosa (tabla 1).

Tres días a la semana (lunes, miércoles y viernes) los enfermos acuden al gimnasio para realizar: 1.º) tabla de fisioterapia (estiramientos, movimientos de las distintas articulaciones, abdominales, ejercicios del tren superior, incluidos algunos con pesas de 1 y 2 kg) durante 15-20 minutos, 2.º) entrenamiento sobre bicicleta ergométrica o tapiz rodante, de duración e intensidad progresivamente creciente hasta llegar a 45-50 minutos a las pocas semanas.

Una ergometría, máxima o limitada por síntomas, es obligada a la hora de planificar el entrenamiento aeróbico sobre cicloergómetro o banda sin fin. El entrenamiento se efectuará a una intensidad del 75-85% de la frecuencia cardíaca o de la carga alcanzada (medida en mets o wats), si la prueba es eléctricamente negativa, o 10 latidos por debajo del nivel de isquemia, si es positiva. Si se analiza el consumo de oxígeno, la frecuencia cardíaca de entrenamiento (FCE) no debe alcanzar el umbral anaeróbico. La sensación subjetiva de esfuerzo, medida por la escala de Borg, debe mantenerse en puntuaciones de 12-14. Los pacientes son monitorizados con telemetría durante las dos primeras semanas. Se aumenta el tiempo, o se reinician los controles, en casos específicos (presencia de arritmias, DAI, marcapasos, clínica de dolor precordial, etc.).

El entrenamiento dinámico se complementa con un programa domiciliario de marchas o bicicleta, diario, con intensidad y distancias crecientes, hasta una duración media final de 60 minutos por sesión. Tras 10 minutos de calentamiento, se le aconseja mantener la FCE y una puntuación de 12-14 en la escala subjetiva de ejercicio de Borg.

Tabla 1. Efectos del entrenamiento físico en cardiópatas**A.** Sobre la calidad de vida

1. Aumento de la capacidad física por modificaciones a nivel:
 - a. Central: incremento o menor deterioro de la función ventricular
 - b. Periférico:
 - Mejoría en la función del endotelio arterial
 - Aumento de la capilaridad muscular
 - Incremento en:
 - El tamaño y número de mitocondrias
 - Las crestas mitocondriales
 - La capacidad oxidativa
 - La diferencia arteriovenosa de O₂
2. Elevación del umbral de angina por descenso de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial sistólica (en reposo y en niveles de esfuerzo submáximo)
3. Nivel respiratorio: descenso de disnea, capacidad vital aumentada, mejoría en la cinética diafragmática
4. Nivel psicológico: descenso en estrés, depresión y ansiedad

B. Sobre el pronóstico

1. Indirectos:
 - Aumento del colesterol de alta densidad
 - Descenso de los triglicéridos, el colesterol de baja densidad y la homocisteína
 - Mejor control de la hipertensión arterial leve-moderada
 - Menor porcentaje de fumadores
 - Mejor control de la diabetes
 - Disminución del porcentaje de obesidad
 - Menor nivel del patrón de conducta tipo A
2. Directos:
 - Nivel trombogénico: descenso del fibrinógeno y agregabilidad plaquetaria, con aumento de la actividad fibrinolítica
 - Nivel miocárdico: aumento de capilaridad, mayor diámetro de coronarias extramurales, aumento de la circulación colateral, mejoría en aporte/demanda de O₂, menor sensibilidad de receptores beta
 - Mejoría en la función ventricular
 - Mejoría en la función endotelial
 - Menor nivel de catecolaminas (reposo y ejercicio submáximo)
 - Disminución de la actividad del sistema renina-angiotensina
 - Disminución de resistencias periféricas
 - Mejor respuesta neurovegetativa al estrés
 - Aumento en la variabilidad del «R-R»
 - Elevación del umbral de fibrilación ventricular

En las actividades diarias y en las laborales se suele efectuar ejercicio isométrico y estático en proporciones variables (ejercicio isodinámico). Aunque la tabla de fisioterapia, realizada con pesas de 1-2 kg, ayuda a la reanudación de estas, en muchos pacientes puede ser muy necesario un programa de ejercicios isométricos, con el fin de aumentar la fuerza muscular.

Los **ejercicios de resistencia** de alta intensidad pueden dar lugar a elevaciones bruscas y desmesuradas de la tensión arterial, con pocos cambios en la frecuencia cardíaca. Fue la razón por la que se desaconsejaron en los pacientes

con cardiopatía aterosclerosa, ante la posibilidad de producir isquemia por aumento del doble producto, insuficiencia cardíaca por incremento en la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y arritmias como consecuencia de lo anterior y por hiperactividad simpática. Por otro lado, existe gran dificultad en el control de este tipo de ejercicio, ya que los cambios cronotrópicos no están directamente relacionados con los aumentos de carga.

Estudios posteriores han demostrado que la respuesta presora se relaciona con el porcentaje de la máxima contracción voluntaria efectuada, siendo menos influyente la

masa muscular involucrada en la contracción. Intensidades inferiores al 40-50% de una contracción máxima de un grupo muscular no provocan elevaciones desproporcionadas del doble producto eléctrico y son similares a las obtenidas con ejercicios dinámicos.

El **entrenamiento de resistencia** en nuestra unidad se realiza tras un estudio cuidadoso previo de la potencia de cada grupo musculoesquelético, con controles y vigilancia muy estrictos, empezando los ejercicios a las 3-4 semanas de iniciado el entrenamiento dinámico. Las sesiones (20 minutos, 2-3 días a la semana) consisten en 2-4 series de 6-8 repeticiones, de cada grupo analizado, a una intensidad del 40-60% de una contracción máxima.

Actuación psicológica

La incidencia de trastornos emocionales tras un IAM es alta. Se caracterizan por fenómenos progresivos de miedo a la muerte, ansiedad, depresión y sensación subjetiva de no tener futuro. En algunas ocasiones aparecen reacciones psicológicas de negación que, cuando son exageradas, pueden resultar peligrosas.

La ansiedad, la depresión, el estrés, la ausencia de apoyo social y el patrón de conducta tipo A, sobre todo algunas facetas de este como la hostilidad, han sido considerados factores de riesgo de la cardiopatía isquémica y, en ocasiones, desencadenantes de muerte súbita por la elevación del tono simpático que favorecería la aparición de arritmias ventriculares letales en un miocardio isquémico.

El metaanálisis efectuado por Dusseldorp² en el año 1999, que incluyó 37 estudios, concluía que la actuación psicoeducacional dentro de los PRC daba lugar a un descenso del 34% en la mortalidad y del 29% en los reinfaros.

La actuación psicológica, en nuestra unidad, se inicia con una entrevista individualizada efectuada por una psicóloga que incluye el pase de cuestionarios que analizan la ansiedad, la depresión y el patrón de conducta tipo A. Los enfermos acuden a sesiones de relajación dos días a la semana (martes y jueves) y a terapia de grupo (jueves), esta última bajo la supervisión de un psiquiatra. Los pacientes que lo precisen reciben tratamiento psicológico o psiquiátrico individualizado.

Control de los factores de riesgo

Una actuación intensiva para el control de la dislipemia, el síndrome metabólico, el sobrepeso, la diabetes, la hiper-

tensión arterial y la adicción al tabaco durante los meses de asistencia al programa puede mejorar el pronóstico de la enfermedad. Por esta razón deben formar parte de los PRC.

El asistente social, mediante encuesta y entrevistas, analiza el entorno social, familiar y laboral e intenta resolver los problemas que en estas esferas puedan ir surgiendo.

Existen tres subunidades para el manejo y tratamiento individual, si se precisa, de la dislipemia (cardióloga y enfermera), el tabaquismo (cardióloga, enfermera y psicóloga) y la disfunción sexual (cardiólogo, psiquiatra, andrólogo y enfermera).

PARTICULARIDADES DE LA REHABILITACIÓN CARDÍACA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS³

La diabetes mellitus (DM) tiene alta prevalencia en los pacientes con cardiopatía aterosclerosa y su presencia empeora el pronóstico, de forma que la mortalidad al año del primer infarto de miocardio es 2 y 3,5 veces más alta en el varón y la mujer diabética, respectivamente.

Los pacientes cardiopatas con DM tienen una menor tolerancia al ejercicio, quizás como consecuencia de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, de la afectación del sistema nervioso autónomo (SNA) y de las alteraciones metabólicas asociadas a un control glucémico pobre (anomalías en el transporte y el uso de la glucosa, aumento de ácidos grasos libres, déficit de carnitina y cambios en la homeostasis del calcio).

El **EF, dinámico o estático**^{4,5} en pacientes diabéticos ha demostrado un significativo efecto favorable en el metabolismo de los carbohidratos tanto desde un punto de vista epidemiológico como experimental. Amplios estudios prospectivos han demostrado una menor incidencia de DM tipo 2 en individuos físicamente activos, independientemente de la edad o el sexo.

Desde el punto de vista experimental, se ha demostrado que como respuesta al EF existe una mayor afinidad de los receptores para insulina a nivel muscular.

Un segundo efecto metabólico, de gran importancia tras el EF, es el aumento de la proteína transportadora de glucosa (GLUT4) en la célula muscular. Se ha podido demostrar tanto un incremento en los niveles de mRNA para GLUT4 a nivel intracelular como una mayor expresión de esta proteína en la membrana celular después del ejercicio físico.

Se ha documentado una mejor capacidad oxidativa para la glucosa y los ácidos grasos, por el mayor número y tamaño de las mitocondrias. Dentro de las adaptaciones bioquímicas, existe un incremento en la actividad de la hexocinasa II encargada de fosforilar la glucosa como primer paso fundamental para la mayoría de las vías metabólicas y la activación de la piruvatodeshidrogenasa, reguladora primordial de la glucólisis y el ciclo de Krebs.

El tercer cambio metabólico de importancia se encuentra en la síntesis del glucógeno muscular regulada por la actividad de la glucógeno sintetasa. Esta vía metabólica no oxidativa de la glucosa se ve favorecida como resultado del entrenamiento dinámico y de fuerza.

La tabla 2 resume distintos aspectos que se han de considerar en el EF del paciente diabético.

Como se ha demostrado en otros niveles, los efectos benéficos del ejercicio estarán en función de la duración e intensidad a la que se efectúan. La intensidad recomendada, aunque condicionada por las posibles limitaciones cardíacas, será de moderada a alta⁵.

Hipoglucemias o hiperglucemias con el ejercicio: aunque son más frecuentes en la DM tipo 1 o dependiente de insulina (DMID), también pueden darse en el paciente con DM tipo 2, especialmente si está en tratamiento con insulina, sulfonilureas o secretagogos de la insulina. En la DMID, la aportación exógena de insulina puede inhibir una liberación de glucosa hepática normal y dar lugar a una hipoglucemia, especialmente grave si el ejercicio coincide con el pico máximo de dicha hormona en sangre. Por otro lado, en el caso de una hiperglucemia persistente basal por un mal control, el ejercicio físico aumentará mucho más estos niveles, así como los de ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos, lo que puede conducir al paciente a una cetoacidosis diabética.

En el caso de tratamiento con insulina, esta se debe administrar en lugares que no se vayan a ejercitar.

El ejercicio se debe realizar en un estado posprandial y no en ayunas.

En los centros de rehabilitación cardíaca se debe disponer de suplementos de hidratos de carbono, así como de glucagón, para casos con síntomas más graves que hagan imposible la administración oral de glucosa.

En el caso de crisis de hipoglucemias repetidas, se deberá plantear modificar el tratamiento.

Tabla 2. Consideraciones del ejercicio físico en el paciente diabético

DIABETES MELLITUS

- Determinantes de la respuesta glucémica al ejercicio:
 - Duración e intensidad del ejercicio
 - Ingesta preesión
 - Tipo y momento de la toma de hipoglucemiantes
 - Valores de glucemia preesión de entrenamiento
- Recomendaciones para prevenir la hipo/hiperglucemia con ejercicio:
 - Ejercicio prolongado y de intensidad moderada-alta
 - Ejercicio en estado posprandial
 - No inyectar insulina en músculos que se van a ejercitar
 - No ejercicio en el pico de acción de la insulina
 - Glucemia preejercicio < 100 mg/dl → suplemento HC
 - Glucemia preejercicio > 250 mg/dl y CC en orina positivos → no ejercicio
- Otras peculiaridades que se han de considerar:
 - Afectación SNA: respuesta cronotrópica y presora con ejercicio alterada
 - Neuropatía diabética → prevenir úlceras pies
 - Retinopatía diabética proliferativa → evitar ejercicio intenso

CC: cuerpos cetónicos; HC: hidratos de carbono; SNA: sistema nervioso autónomo.

Neuropatía diabética: la presencia de esta complicación aumenta el riesgo de desarrollar úlceras en los pies. Educaremos al paciente en la revisión de sus pies antes y después de cada sesión de ejercicio y utilizará calzado deportivo ancho por delante y con buena capacidad para absorber el impacto^{6,7}. En casos de afectación importante, se dará preferencia al ejercicio en descarga, como cicloergómetro de extremidades inferiores y superiores; las máquinas elípticas parecen ser más seguras en estos casos que la pista de marcha o los *steps*.

Retinopatía diabética: aunque no hay resultados concluyentes, en los pacientes diabéticos con retinopatía proliferativa avanzada, algunos profesionales evitan ejercicios de alta intensidad por el riesgo de aumento de la tensión arterial sistólica e intraocular. Esto no es necesario en casos de retinopatía leve⁷.

Neuropatía autonómica cardíaca: no es muy frecuente, pero ocasionalmente origina problemas como taquicardia sinusal en reposo, frecuencias cardíacas máximas más bajas e hipotensión ortostática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maroto JM, Prados C. Rehabilitación cardíaca. Historia. Indicaciones. Protocolos. En: Maroto, De Pablo (eds.). Rehabilitación cardiovascular. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2011. p. 3-18.
2. Dusseldorp E, Van Elderen T, Maes S, Meulman J, Kraaij V. A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol* 1999;18:506-19.
3. Garreta R, Gardia F. Importancia del estudio y actuación sobre patologías asociadas a la rehabilitación cardíaca. En: Maroto, De Pablo (eds.). Rehabilitación cardiovascular. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2011. p. 327-44.
4. LaFontaine T. Fuerza y acondicionamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo II. *J Strength Cond Res* 2007;22:82-4.
5. Fang ZY, Sharman J, Prins JB, Marwick TH. Determinants of exercise capacity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1643-8.
6. Chipkin SR, Klugh SA, Chasan-Taber L. Exercise and diabetes. *Cardiol Clin* 2001;19:489-505.
7. Lavie CJ, Milani RV. Cardiac rehabilitation and exercise training programs in metabolic syndrome and diabetes. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25:59-66.

Pertinencia de los objetivos terapéuticos en diabetes: la necesidad de individualizarlos

José Manuel Millaruelo Trillo

Centro de Salud Torrero La Paz, Zaragoza. RedGDPS Aragón

Desde hace varios años hemos venido criticando la unanimidad de las guías de práctica clínica en cuanto a la uniformidad de los objetivos, sin tener en cuenta que los pacientes son distintos por circunstancias clínicas y personales. Ello se acompañaba de dos mensajes, también falaces, que el tiempo, ese juez casi divino, ha desenmascarado. La enfermedad cardiovascular, aun siendo muy importante, no representa siquiera un 50% de la mortalidad en los diabéticos, frente al 80% que todavía sigue siendo esgrimido. Además la tendencia es, afortunadamente, a disminuir su peso relativo. Estas circunstancias tan favorables no se han debido a la casualidad, sino a un manejo más correcto de la diabetes y los factores de riesgo cardiovascular que habitualmente la acompañan.

En 2011, apareció un artículo de Ismail-Beigi¹ en el que abogaba por la individualización de objetivos en el control glucémico, que, para satisfacción de algunos, ha servido de base al nuevo algoritmo de control glucémico centrado en el paciente de la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD).

Dada la difusión que se espera de esta reciente guía, por el peso específico de ambas sociedades, parece oportuno hacer unas consideraciones adicionales para no quedarnos en la superficie del mensaje y ser eficaces al llevar las recomendaciones a la práctica.

Cuando hablamos de control más o menos estricto, tenemos en mente las cifras de 7% y 8% de hemoglobina glucosilada, como si esas fueran cifras concretas avaladas por estudios concretos. La primera no implica normalidad, sino glucemias medias de 160 mg/dl aproximadamente, con las que no nos sentiríamos satisfechos en un paciente joven de diagnóstico reciente al verlas en su cuaderno de autocontrol. La segunda puede parecer excesivamente exigente para un paciente de 80 años, sobre todo si se acompaña de una comorbilidad tan frecuente como la demencia y está institucionalizado.

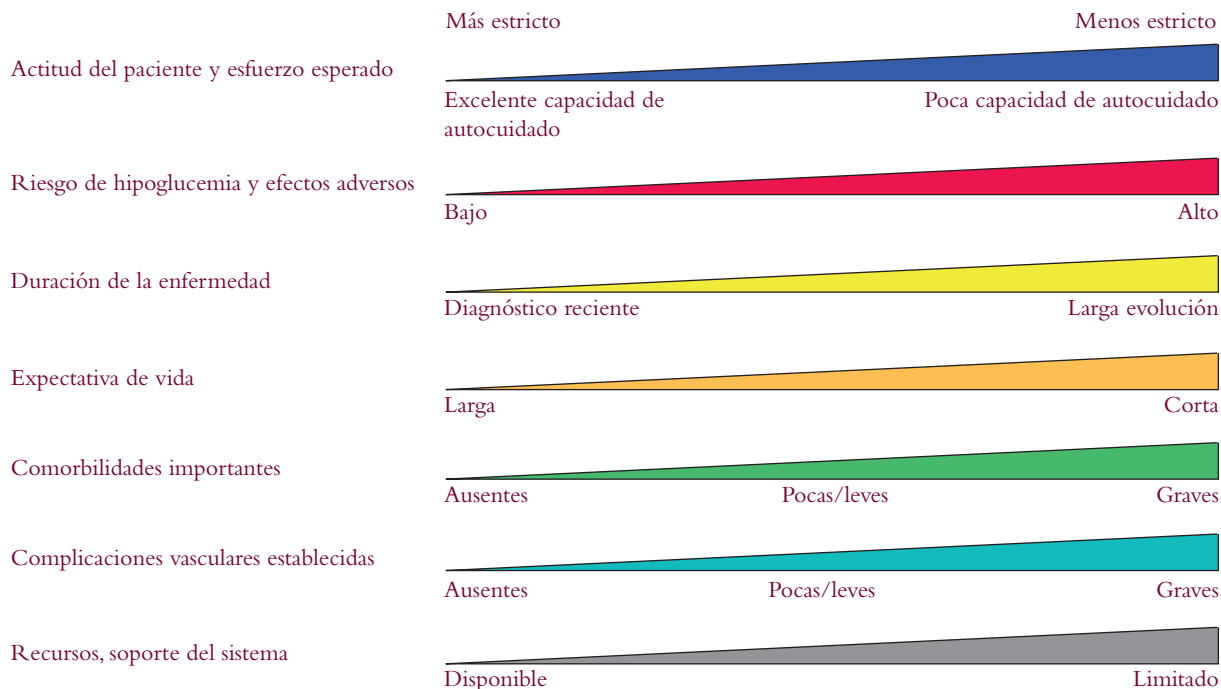
Las variables dicotómicas de buen o mal control han mostrado ser malos indicadores de buena práctica clínica, al promover ineficiencia y causar, en algunas ocasiones, daños²⁻⁴. Además, no existen estudios clínicos que avalen su eficacia, ni siquiera estadística. Los buenos resultados obtenidos en los últimos años tanto en microangiopatía como en macroangiopatía se han conseguido con cifras de control menos exigentes que las propuestas por las guías anteriores a la ahora comentada.

Surgen dos preguntas con respuestas posiblemente complementarias o tal vez antagónicas. ¿Por qué se utilizan como objetivos de tratamiento cifras que no demuestran mejorar la evolución de las complicaciones? ¿Es el largo tiempo de evolución para que se produzcan las complicaciones, siempre mayor a la duración de los estudios clínicos, la única respuesta? ¿Podríamos mejorar los resultados con un control metabólico todavía más estricto? Los estudios realizados hasta el momento, como el Addition, Origin y otros, no parecen apoyar esta tesis.

No existen cifras mágicas, por lo menos avaladas hasta el momento por la evidencia, ni, como decía Menkes, soluciones sencillas: si estas aparecen, serán probablemente erróneas.

El nuevo algoritmo ADA/EASD tiene como apóstrofe «Enfoque centrado en el paciente», lo que siempre es bien recibido, y valora factores clínicos como la duración de la enfermedad, la presencia de complicaciones, el riesgo de hipoglucemias y los efectos secundarios, etc., considerados de alguna manera en otros documentos, y es novedoso en hacerlo con factores del paciente como su actitud y el esfuerzo esperado, la comorbilidad, los recursos propios y del sistema, etc. Es muy importante que así lo haga, pero resulta imprescindible profundizar en estos conceptos y valorar su importancia para que las palabras no se queden en papel mojado. Una dificultad inicial, pero capital, es que no tenemos instrumentos validados para medir esas circunstancias y sus variaciones (figura 1).

Figura 1. Abordaje del manejo de la hiperglucemia

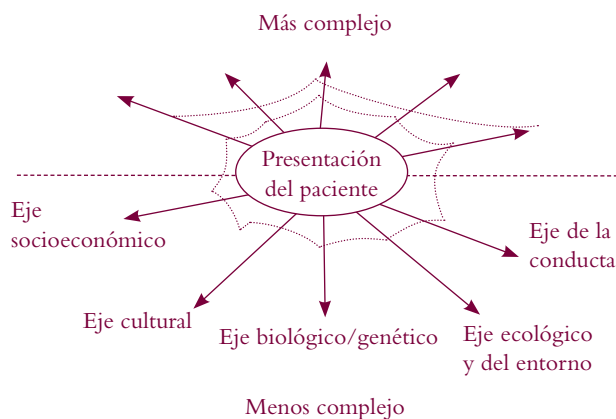


Diabetes Care, Diabetologia. 19 April 2012 [Epub ahead of print] (Adapted with permission from: Ismail-Beigi F, et al. *Ann Intern Med* 2011; 154:554)

Los años de práctica clínica, que permiten una reflexión pausada, nos instan a sumar a estos nuevos factores del paciente otras circunstancias, y así, en los recursos del paciente, podemos incluir su educación global y sanitaria, su situación socioeconómica, el apoyo familiar y de su red social, la situación específica de soledad, etc. En la motivación y esfuerzo esperado, valoramos el ánimo depresivo, si no queremos llamarlo depresión, que se traduce en la desmotivación y en la falta de adherencia al tratamiento. La comorbilidad presente nos obligaría a formularnos y responder distintas e importantes cuestiones:

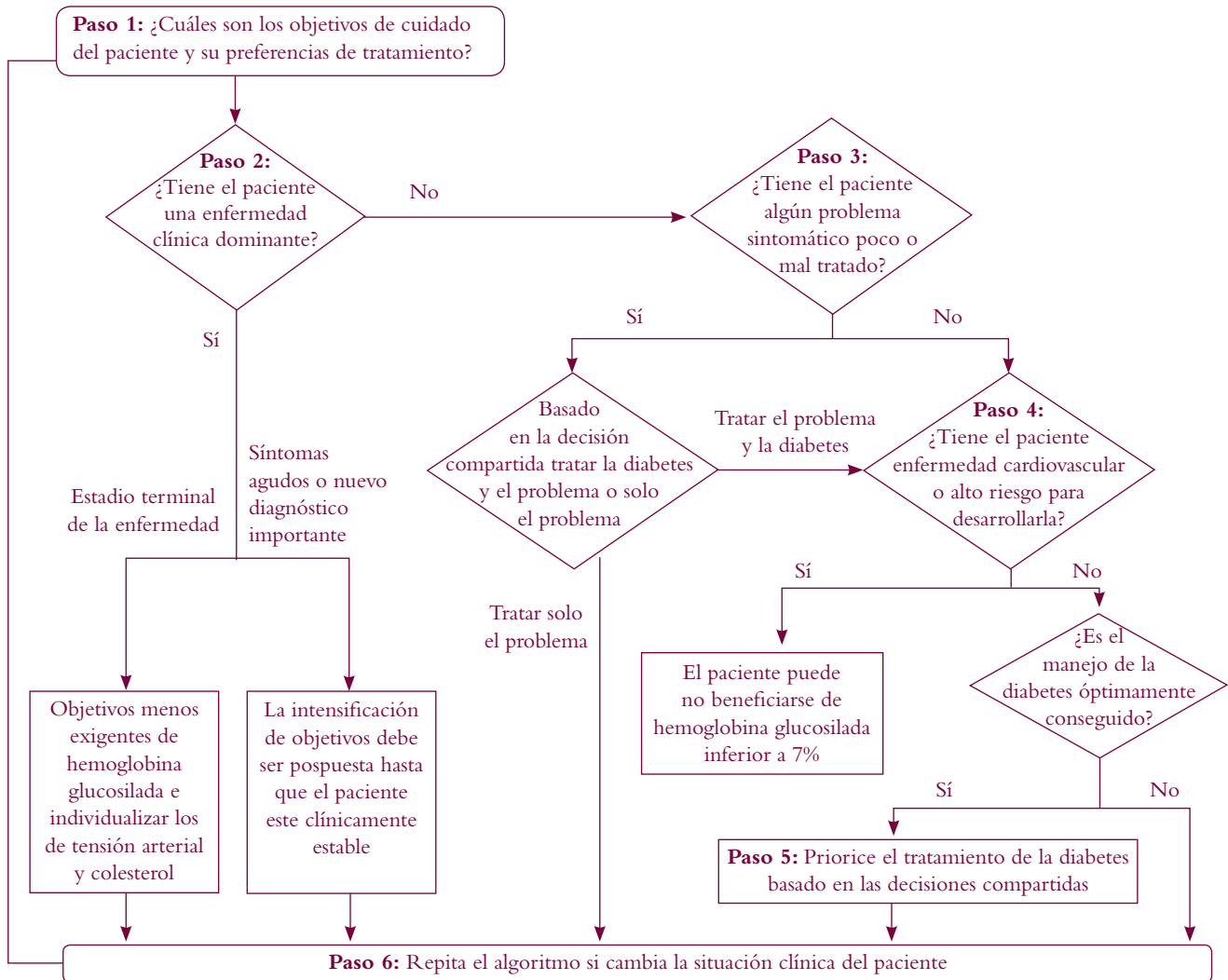
- ¿Es lo mismo comorbilidad que multimorbilidad⁵?
- ¿Cambia el tipo de cuidado en la diabetes mellitus tipo 2 según el tipo de comorbilidad? ¿Afecta por igual en distintas enfermedades⁶?
- ¿Qué es para nosotros un paciente complejo? ¿Es imprescindible que tenga comorbilidad⁷? (figura 2).
- ¿Cómo afecta al paciente, al médico y a su relación la comorbilidad⁸?
- ¿Presentan los diabéticos mucha comorbilidad^{9,10}?
- ¿Nos sirven los instrumentos que tenemos para medirla¹¹?
- ¿Debemos modificar los objetivos terapéuticos en pacientes con comorbilidad¹²? (figura 3).

Figura 2. Aspectos que debemos valorar en la complejidad de los pacientes (modificado de Safford et al.⁷)



Por último, no pensemos que tras pronunciar la palabra «individualización» resolvemos todos los problemas, porque individualizar lleva consigo unos riesgos¹³ que van desde la subjetividad del médico, la actitud del paciente frente a las decisiones compartidas a seguir haciéndolo fundamentalmente por criterios biológicos y clínicos, olvidándonos de los psicológicos y sociales. Se considera a este último como uno de los más graves.

Figura 3. Algoritmo de decisión en pacientes con diabetes y comorbilidad (modificado de Laiteerapong et al.¹²)



¿Qué decir de los recursos del sistema en estos tiempos de crisis y de penurias? Pues que se echan de menos directrices que se preocupen más de racionalizar que simplemente de recortar sin más criterio que el numérico (en este caso, de los millones de euros que no podemos gastar), que hay que delimitar muy bien las responsabilidades de quien genera gasto innecesario de todo tipo y del que siguiendo directrices superiores pone en peligro vidas de personas (figura 4).

Ligando los aspectos anteriormente expuestos, me parece una oportunidad interesante conocer la aparición de una corriente llamada medicina mínimamente disruptiva (MMD) (difícilmente traducida como impertinente, agresiva, medicalizadora, molesta), que enfatiza algunos aspectos hasta ahora escasamente valorados, ni siquiera intuitivamente: la capacidad del paciente y su carga de trabajo debida al

Figura 4. Un símbolo del desacuerdo con los recortes sanitarios



tratamiento (en sentido amplio), obviando, para este concepto, la carga producida por la propia enfermedad¹⁴.

Existe una sencilla definición de la MMD: es aquella que se propone conseguir los objetivos terapéuticos con la menor carga de trabajo posible. Acostumbrados a muchos dislates y excesos en el manejo de cualquier enfermedad (solo recordemos el número de pruebas complementarias complejas, a veces repetidas, muchas veces no interpretadas), se hace una crítica fácil desde posiciones intelectuales poco sólidas, como favorable a un nihilismo terapéutico, sin entrar a valorar los logros y fracasos de la situación actual. Pero la MMD sí que tiene como meta objetivos terapéuticos, eso sí, considerando las circunstancias del paciente y teniendo como «regla de oro» que aumentar la carga de trabajo del paciente lleva a disminuir su capacidad y ello a la depresión (que yo quiero entender como desmotivación), con la consecuente falta de adherencia al tratamiento (considerado en sentido amplio, evitando tomar la medicación aconsejada, dejando de acudir a citas o de hacerse autocontroles si los precisa, etc.), circunstancia que ha demostrado empeorar el control metabólico y aumentar las complicaciones y también los ingresos hospitalarios y la morbimortalidad.

Podemos aumentar la carga del paciente con el mal funcionamiento, la burocratización, la descoordinación de las estructuras sanitarias a las que pertenecemos y con la intensificación poco discriminada de tratamientos que muchas veces fracasan no por el efecto bioquímico de los fármacos, sino por circunstancias del paciente que ni conocemos ni valoramos.

La MMD propone tener muy en cuenta:

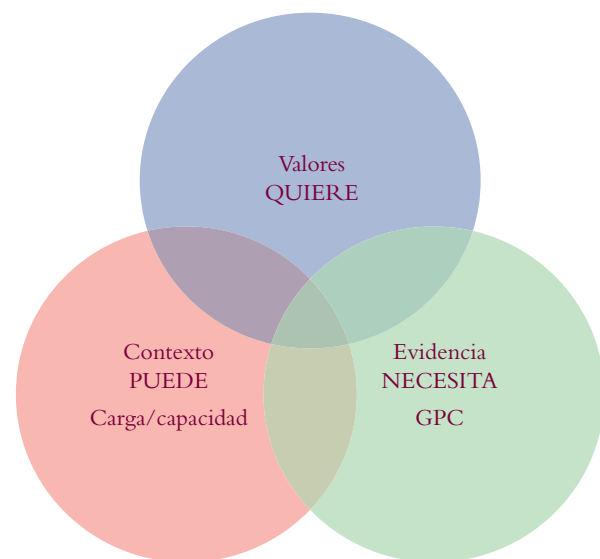
- La carga/capacidad del paciente.
- La coordinación de la atención sanitaria y con la comunidad.
- Las guías prácticas deben tomar en cuenta la comorbilidad.

- Las prioridades desde el punto de vista del paciente.

Todo ello puede esquematizarse en unas herramientas para la toma de decisiones que tengan en cuenta los contenidos de la figura 5.

Deberemos valorar las dificultades que aparezcan en un proceso que parece no solo novedoso, sino interesante desde un punto de vista teórico, que puede apoyar nuestra práctica clínica y que parece un concepto de razonamiento en unos tiempos de crisis en los que todo el mundo anda «como pollo sin cabeza» (*headless chicken*) y cuyas bases metodológicas comienzan a esbozarse¹⁵.

Figura 5. Valores a tener en cuenta para tomar las decisiones clínicas aplicando medicina mínimamente disruptiva



GPC: guías de práctica clínica

BIBLIOGRAFÍA

1. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011;154:554-9.
2. Pogach L, Rajan M, Aron D. Comparison of weighted performance measurement and dichotomous thresholds for glycemic control in the Veterans Health Administration. *Diabetes Care* 2006;29:241-6.
3. Eddy D, Adler J, Patterson B, Lucas D, Smith K, Morris M. Individualized guidelines: the potential for increasing quality and reducing costs. *Ann Intern Med* 2011;154:627-34.
4. Aron D, Pogach L. One size does not fit all: the need for a continuous measure for glycemic control in diabetes. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2007;33:636-43.
5. Fried L, Ferrucci L, Darer J. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:255-63.
6. Voorham J, Haaijer-Ruskamp F, Wolffenbuttel B, de Zeeuw D, Stolk R. Differential effects of comorbidity on antihypertensive and glucose-regulating treatment in diabetes mellitus – A cohort study. *PLoS ONE* 2012;7(6):e38707.

7. Safford M, Allison J, Kiefe C. Patient complexity: more than comorbidity. The vector model of complexity. *J Gen Intern Med* 2007;22(Suppl 3):382-90.
8. Selby J, Swain B, Gerzoff R, Karter A, Waitzfelder B, Brown A, et al. TRIAD Study Group. Understanding the gap between good processes of diabetes care and poor intermediate outcomes: Translating Research into Action for Diabetes (TRIAD). *Med Care* 2007;45:1144-53.
9. Piette J, Kerr E. The impact of comorbid chronic conditions on diabetes care. *Diabetes Care* 2006;29:725-31.
10. France E, Wyke S, Gunn J, Mair F, McLean G, Mercer S. Multimorbidity in primary care: a systematic review of prospective cohort studies. *Br J Gen Pract* 2012;62:e297-307.
11. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter L. How to measure comorbidity. A critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* 2003;56:221-9.
12. Laiteerapong N, Huang ES, Chin MH. Prioritization of care in adults with diabetes and comorbidity. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1243:69-87.
13. Weiner S, Schwartz A, Weaver F, Goldberg J, Yudkowsky R, Sharma G, et al. Contextual errors and failures in individualizing patient care: a multicenter study. *Ann Intern Med* 2010;153:69-75.
14. May C, Montori V, Mair F. We need minimally disruptive medicine. *BMJ* 2009;339:b2803.
15. Tran V, Montori V, Eton D, Baruch D, Falissard B, Ravaud P. Development and description of measurement properties of an instrument to assess treatment burden among patients with multiple chronic conditions. *BMC Medicine* 2012;10:68-78.

Cáncer y obesidad

Juan Francisco Merino Torres

Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Diversas publicaciones han hecho que en los últimos años haya crecido el interés por la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 en relación con la patología oncológica. En otra ponencia de este congreso se analiza la relación entre diabetes y cáncer, por lo que no nos extenderemos en este aspecto; no obstante, posiblemente la razón de ser de esta relación no se pueda analizar separadamente.

Aproximadamente un 25% de los casos de cáncer están relacionados con el sobrepeso-obesidad y el sedentarismo, datos aún más alarmantes si tenemos en cuenta el incremento progresivo de la obesidad. En la obesidad se pueden implicar diversos mecanismos que faciliten la neoformación tumoral. Se habla de inflamación, aumento de hormonas esteroideas, hiperinsulinismo, etc.

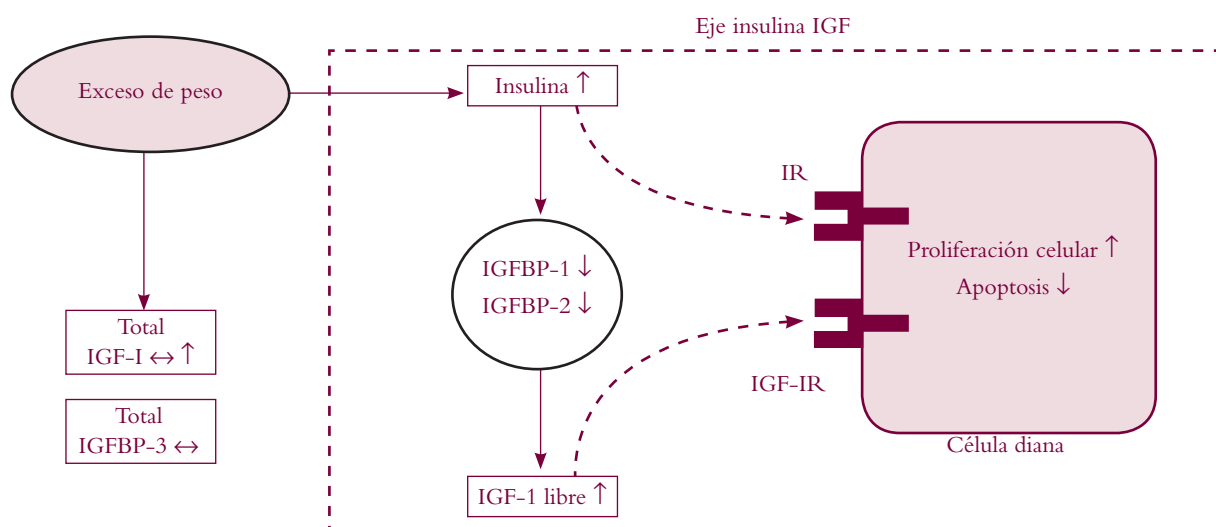
Ya en el año 2006 Renehan et al. publican una revisión sobre la posible relación entre la obesidad y el cáncer. En ella se insiste en el papel que la obesidad tiene en cuanto a la

resistencia insulínica y el hiperinsulinismo. Partiendo de este hecho y teniendo presentes las distintas acciones de la insulina, es fácil explorar hipótesis que expliquen esta relación; en concreto, la insulina se implica en:

- Mitogénesis y antiapoptosis.
- Predispone a las células facilitando la acción de otros factores de crecimiento, como IGF-1 (factor de crecimiento *insulin-like 1*).
- Induce la proteólisis de la proteína de unión al factor de crecimiento *insulin-like 3* (IGFBP-3), con lo que aumenta la biodisponibilidad de IGF-1 libre; de hecho, se ha demostrado un incremento de IGF-1 libre en relación con el aumento del índice de masa corporal (IMC).

De esta manera, una de las hipótesis planteadas es que, dado que la obesidad se asocia a un estado de hiperinsulinemia prolongada, se produce una reducción de IGFBP-1 e IGFBP-2, con lo que se incrementa el IGF-1 libre (figura 1).

Figura 1. Relación entre el exceso de peso y el cáncer

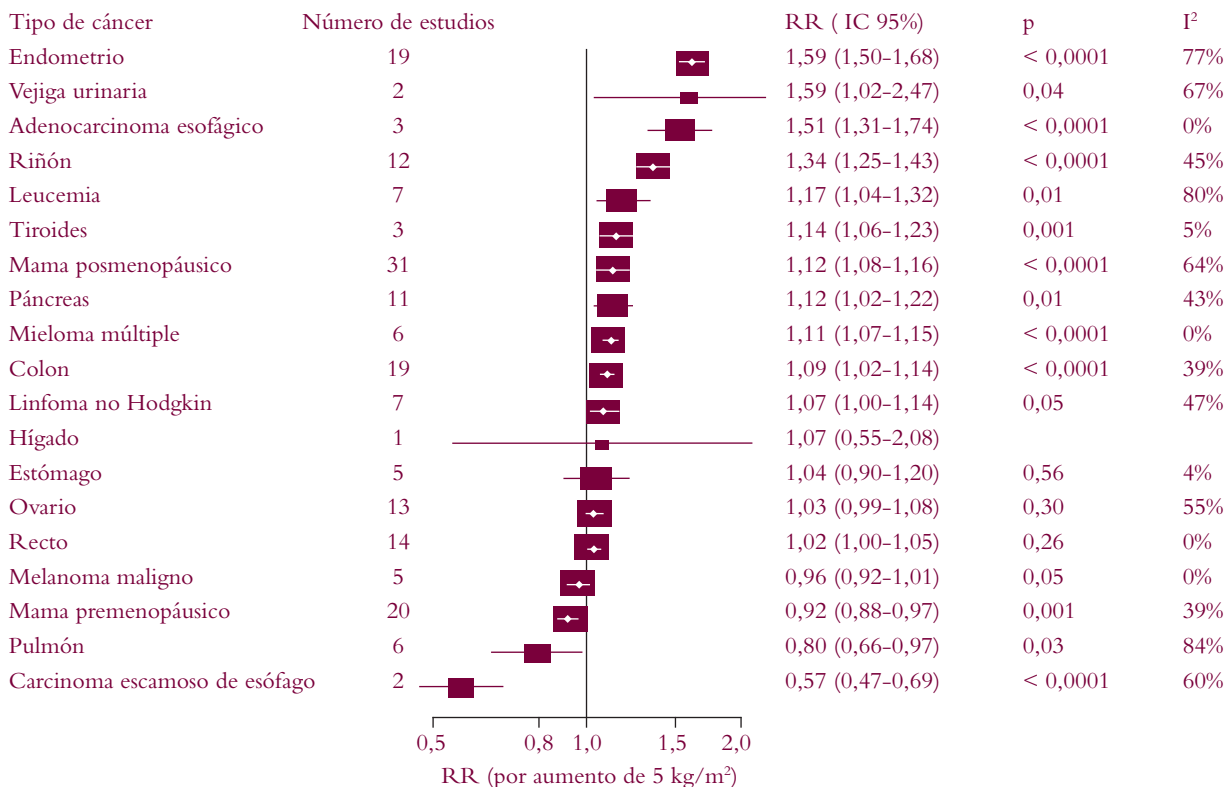
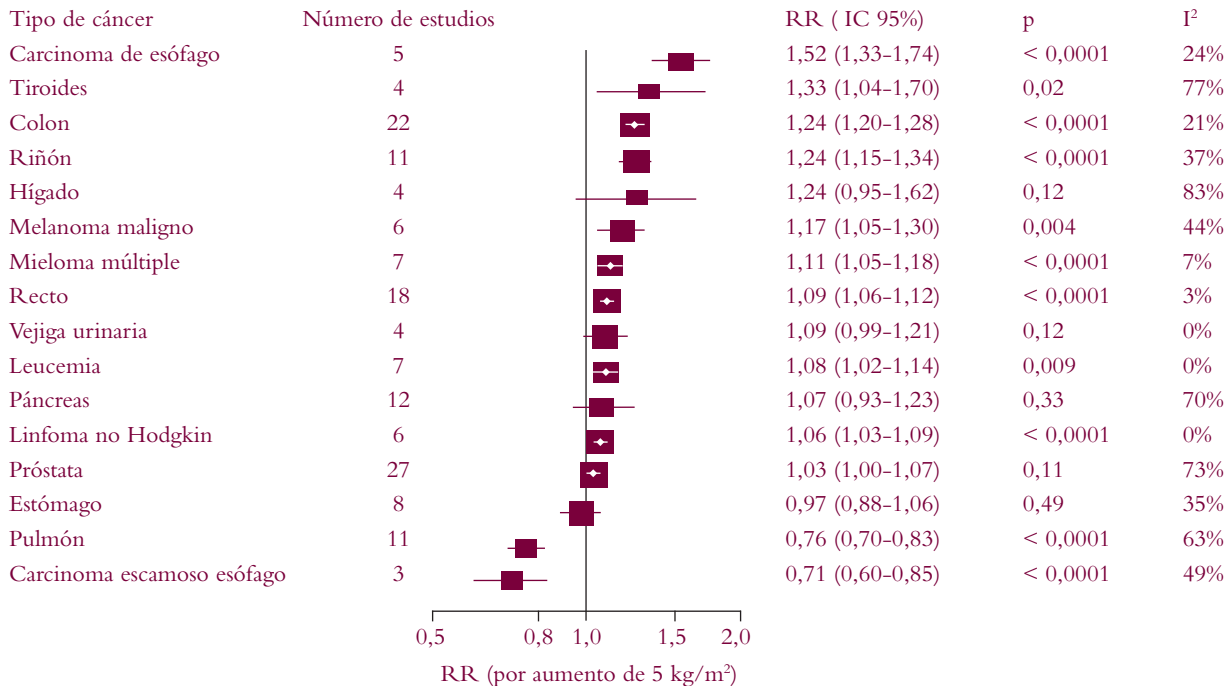


IGF-1: factor de crecimiento *insulin-like 1*; IGFBP: proteína de unión al factor de crecimiento *insulin-like*; IGF-IR: receptor de factor de crecimiento *insulin-like*; IR: receptor de insulina.

Esto genera un ambiente facilitador para el desarrollo de tumores, dado su papel estimulador de la proliferación celular y de descenso de la apoptosis.

Los mismos autores publican en 2008 un metaanálisis en *Lancet* donde se pone de manifiesto la relación entre el IMC y el cáncer (figura 2). En este trabajo ya se eviden-

Figura 2. Estimación de la incidencia del tipo de cáncer en varones (arriba) y mujeres (abajo), según el índice de masa corporal (modificado de Renehan AG, 2008)



cia que dicha relación no es igual para todos los tipos de cáncer. De esta manera, hay tumores con una clara relación con la obesidad, y así por cada incremento de 5 kg/m² en el IMC hay un claro aumento en la incidencia de cáncer de esófago, colon y riñón en el varón, y de endometrio, vesícula biliar, esófago y mama en la posmenopausia en la mujer. Además, esta asociación es independiente del país de origen.

En resumen, en la actualidad se acepta que el IMC se relaciona con el desarrollo de determinados tumores en ambos sexos y que la obesidad pone en marcha diversos mecanismos fisiopatológicos que explicarían esta relación (insulina, IGF-1, hormonas sexuales, adipocinas), pero son necesarios más estudios que impliquen el desarrollo de modelos de laboratorio y animales, y permitan profundizar en los mecanismos fisiopatológicos últimos.

BIBLIOGRAFÍA

- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348(17):1625-38.
- Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17(8):328-36.
- Osório-Costa F, Rocha GZ, Dias MM, Carvalheira JBC. Epidemiological and molecular mechanisms aspects linking obesity and cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;53(2):213-26.
- Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Ann Rev Med* 2010;61:301-16.
- Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.
- Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem* 2008;114(1):71-83. Review.

Los tratamientos de la diabetes mellitus y el cáncer

Patxi Ezkurra Loiola

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Zumaia (Gipuzkoa). Osakidetza. RedGDPS

Hay considerables pruebas que vinculan la diabetes mellitus (DM) y la incidencia de cáncer¹. Se ha observado que la fuerza y dirección de esta asociación dependen de la localización del cáncer. Los mecanismos para las asociaciones observadas pueden ser directos o indirectos a través de factores de riesgo comunes¹. Además, los tratamientos antidiabéticos han sido implicados en la modulación de la incidencia de cáncer en personas con diabetes tipo 2 (DM2), lo que lleva a la controversia con la comunidad clínica².

La mayor atención a la DM y el cáncer ha llevado a una rápida proliferación de denuncias de los estudios de observación, utilizando diversas fuentes de datos, incluidos bases administrativas en curso, estudios de cohortes y análisis secundarios de ensayos clínicos aleatorios (ECA). Aunque alguna información pueda estar elaborada a partir de ECA, mucha de la investigación en particular sobre la relación con los tratamientos antidiabéticos tomará inevitablemente la forma de estudios observacionales debido a la rareza del cáncer. La tasa de incidencia de cánceres es de aproximadamente 20/1.000 personas/año en edades alrededor de los 70 años, por lo que en un estudio de cinco años de seguimiento se producen aproximadamente 100 tipos de cáncer. Por lo tanto, los ECA no siempre son prácticos por razones puramente del tamaño de la muestra ni viables desde el punto de vista ético. En tales casos, grandes estudios observacionales bien diseñados pueden proporcionar evidencia importante de daños potenciales³.

Hasta la fecha, los estudios observacionales sugieren un efecto protector sobre el riesgo de cáncer en los pacientes con DM2 tratados con metformina (MET); por otro lado, existe un mayor riesgo potencial asociado con la insulina exógena, los análogos de la insulina y las terapias con secretagogos de la insulina (sulfonilureas [SU] y glinidas). Riesgos variables se han encontrado con las glitazonas, pero más recientemente se ha relacionado un aumento del riesgo de

cáncer de vejiga con la pioglitazona (PIO). Las terapias relacionadas con los análogos al péptido similar al glucagón y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 también se han asociado a un mayor riesgo de cáncer medular de tiroides y páncreas.

Estos patrones generales apoyan la hipótesis de la hiperinsulinemia, donde las terapias que aumentan los niveles circulantes de insulina están asociadas a un mayor riesgo de cáncer, mientras que los tratamientos que mejoran la resistencia a la insulina y reducen los niveles de insulina circulante están asociados con una disminución del riesgo.

Pasaremos a relatar por familias de fármacos los principales estudios en los últimos años y comentaremos algunos de ellos por su magnitud y su duración en el tiempo, que pueden darnos claves sobre los verdaderos riesgos de las terapias antidiabéticas.

METFORMINA

A nivel celular, la MET activa la cinasa activada por el 5'-adenosín monofosfato, un sensor de energía involucrado en la regulación del metabolismo celular que activa indirectamente la regulación transcripcional de genes implicados en la gluconeogénesis en el hígado y la codificación de los transportadores de glucosa en el músculo. En consecuencia, la MET mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye la glucosa en sangre en ayunas y la insulinemia en los pacientes con DM2. Por otra parte, la MET puede exhibir directamente efectos inhibitorios sobre las células del cáncer mediante la inhibición de la estimulación del receptor diana para la rapamicina en los mamíferos y, con ello, en la cadena de la síntesis de proteínas⁴.

Recientemente se ha publicado un metaanálisis y una revisión sistemática (RS) de artículos hasta octubre de 2011

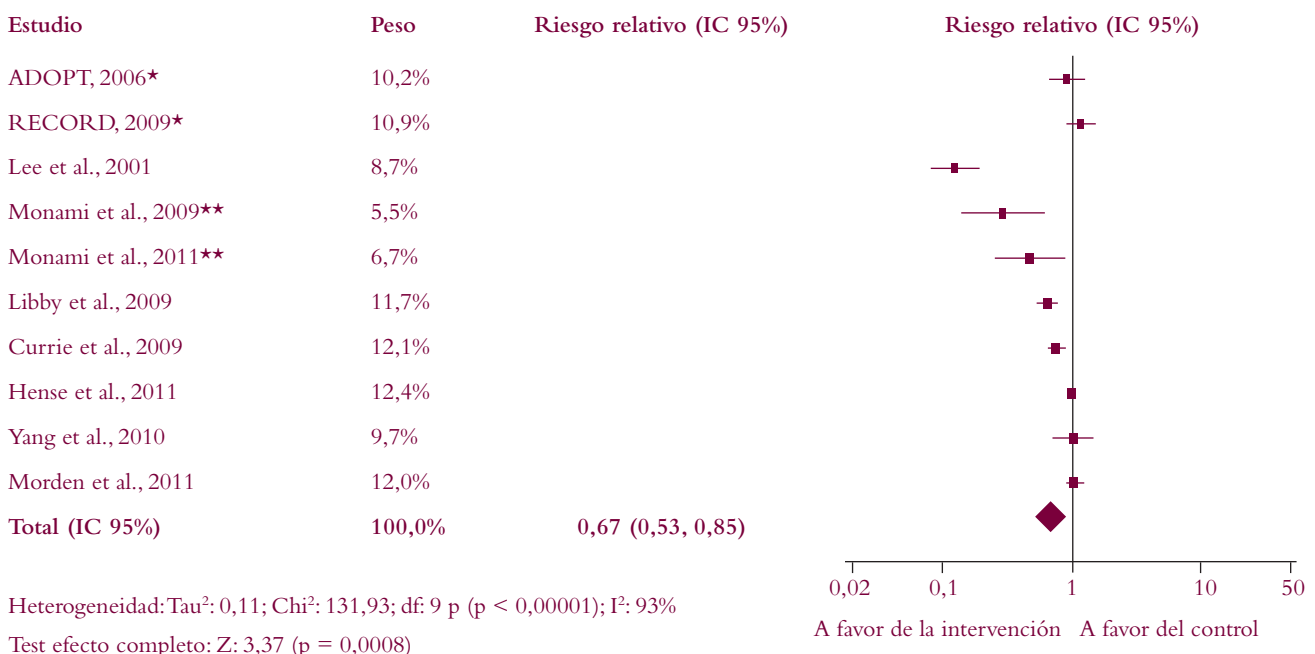
sobre el riesgo de cáncer en pacientes con DM tratados con MET⁵. De los 21.195 pacientes con DM, se informaron 991 (4,5%) casos de muerte por cáncer. Se comunicó un total de 11.117 (5,3%) casos de cáncer incidente en cualquier sitio entre 210.892 pacientes. Los riesgos de cáncer entre los usuarios de MET fueron significativamente más bajos que los de quienes no tomaban MET, riesgo relativo (RR): 0,66 (0,49-0,88) para la mortalidad por cáncer y 0,67 (0,53-0,85) para incidencia por cualquier cáncer (figura 1). Los cánceres que disminuyeron significativamente el riesgo fueron el cáncer colorrectal: 0,68 (0,53-0,88), el cáncer hepatocelular: 0,20 (0,07-0,59), y el cáncer de pulmón: 0,67 (0,45-0,99).

Existen otros dos metaanálisis previos^{6,7}, el primero de estudios de cohortes sobre tratamiento con MET en personas con DM2 y cáncer, donde se presentaron 4.042 eventos referidos con cáncer y 529 muertes por cáncer. Se encontró una reducción del 31% en el riesgo relativo global, RR = 0,69 (0,61-0,79), en los sujetos que tomaron MET en comparación con otros tratamientos antidiabéticos. Los cánceres que disminuyeron el riesgo fueron el hepatocelular y el de páncreas. El segundo de ellos, sin embargo, con 371 tipos de cáncer en 9.808 pacientes de más de 47.000 personas/año, dio un RR general para cáncer de 1,10 (0,88-1,37) en los pacientes

asignados al azar al tratamiento con MET frente a los comparadores⁷.

En dos estudios observacionales en el Reino Unido^{8,9} con pacientes con DM tratados con MET frente a otros tratamientos antidiabéticos, se observó que la MET en monoterapia se asociaba con un menor riesgo de cáncer (cáncer de páncreas, colon, mama y próstata), en comparación con el tratamiento con derivados de SU, una combinación de SU con MET, e insulina⁸. La incidencia de cáncer en pacientes tratados con MET fue tomada como un punto de referencia. Los pacientes tratados con SU o insulina tenían un riesgo mayor de desarrollar cáncer que los tratados con MET sola, RR: 1,36, (1,19-1,54) y 1,42 (1,27 a 1,60), respectivamente. La combinación de estas terapias con MET se asoció con un riesgo reducido de cáncer ocurrido en pacientes tratados con insulina y MET (RR = 0,54, intervalo de confianza [IC] al 95% 0,43-0,66). En el segundo⁹ entre pacientes diabéticos y no diabéticos, cuando se analizan por el tipo de tratamiento de la DM comparados con los no DM, se constata que la mortalidad está aumentada en aquellos tratados en monoterapia con SU, RR: 1,13 (IC 95%: 1,05-1,21) e insulina, RR: 1,13 (IC 95%: 1,01-1,27), mientras que los tratados con MET en monoterapia tuvieron un RR: 0,85 (IC 95%: 0,78-0,93).

Figura 1. Riesgos relativos ajustados de incidencia por todos los tipos de cáncer entre personas con DM2 tratadas con metformina



SULFONILUREAS Y GLINIDAS

Nuevos estudios observacionales han constatado un aumento del riesgo de cáncer en las personas con DM2 tratadas con SU y en alguno con glinidas en estudios comparativos frente a los tratados con MET e insulina¹⁰⁻¹², dos de ellos realizados en Canadá por Bowker et al.^{10,11} y ambos estudios de cohortes para el estudio de mortalidad por cáncer. En el más reciente y grande de tamaño, se identificaron 10.309 nuevos usuarios de MET o SU. El promedio de seguimiento fue de 5,4 (1,9) años, durante los cuales ocurrieron 407 (4,0%) muertes por cáncer. La *hazard ratio* (HR) ajustada para el uso de MET fue 0,80 (IC al 95% 0,65-0,98) en comparación con los usuarios de SU en monoterapia. Las HR ajustadas para el uso de insulina fueron 2,22 (0,99 a 5,00), 3,33 (2,26-4,89) y 6,40 (4,69 a 8,73) para < 3, 3 a 11 y > 12 dispensaciones/año de insulina, respectivamente, en comparación con los pacientes que no utilizaron insulina. Se observó un gradiente de riesgo similar entre la subcohorte de nuevos usuarios de insulina.

El otro estudio de casos-control para el estudio de la incidencia de cáncer en pacientes con DM2¹² se realizó en Taiwán, donde se incluyó un total de 8.194 nuevos casos de cáncer y 32.776 controles diabéticos. Se encontró un aumento significativo del riesgo para la incidencia general de cáncer por el uso de la insulina (*odds ratio* [OR], 1,97; IC 95%, 1,85-2,09) y glinidas (OR, 1,16; IC 95%, 1,06-1,28). Riesgos significativamente mayores se encontraron en la primera y segunda generación de SU (OR, 1,08; IC 95%, 0,101 a 0,115), pero no para el fármaco de tercera generación, glimepirida (OR, 1,00; IC 95%, 0,93 a 1,08). El uso de insulina y glinidas se asoció con un mayor riesgo para los cánceres de hígado, colorrectal, pulmón, estómago y páncreas, mientras que las SU se asociaban principalmente con un mayor riesgo de cáncer de hígado.

GLITAZONAS

Comentaremos los estudios más recientes, un estudio de cohortes en Reino Unido¹³ y un metaanálisis en Canadá¹⁴. En el primer estudio, la cohorte incluyó 115.727 nuevos casos de DM2 en usuarios de hipoglucemiantes orales en Gran Bretaña entre 1988 y 2009 comunicados por 600 médicos generales. Cuatrocientos setenta pacientes fueron diagnosticados de cáncer de vejiga durante el seguimiento (tasa de 89,4 por 100.000 años-persona). Los 376 casos de cáncer de vejiga que fueron diagnosticados tras más de un año de seguimiento fueron emparejados a 6.699 controles.

En general, cualquier uso de PIO se asoció con una mayor tasa de cáncer de vejiga: RR: 1,83 (1,1-3,05). Esta relación aumenta en función de la duración en el tratamiento con la tasa más alta observada en pacientes expuestos durante más de 24 meses: RR: 1,99 (1,14-3,45) y en aquellos con una dosis acumulativa superior a 28.000 mg: RR: 2,54 (1,05-6,14).

El metaanálisis se realizó sobre 1.787 estudios identificados, de los que fueron seleccionados cuatro ECA, cinco estudios de cohortes y un estudio de caso control. El número total de pacientes fue de 2.657.365, de los cuales 3.643 fueron nuevos casos de cáncer de vejiga, para una incidencia global de 53,1 por 100.000 personas-año. El único ECA que informó sobre el uso de PIO no encontró asociación significativa con el cáncer de vejiga: RR: 2,36 (0,91-6,13). Los estudios de cohortes de glitazonas, RR = 1,15 (1,04-1,26), y de la PIO específicamente, RR = 1,22 (1,07-1,39), mostraron asociaciones significativas con el cáncer de vejiga. No se encontró asociación significativa con el cáncer de vejiga en los dos ECA que evaluaron el uso de rosiglitazona: RR: 0,87 (0,34-2,23) (figura 2).

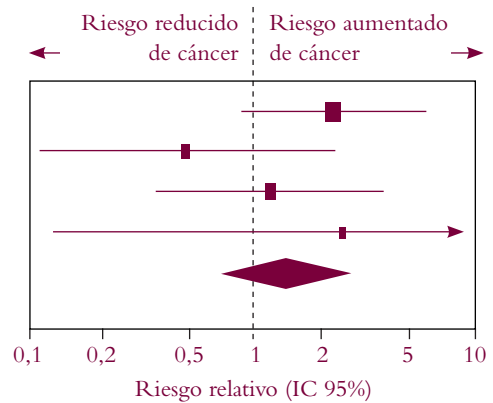
Con anterioridad, estudios observacionales sugieren una asociación positiva entre la exposición crónica a la PIO y el cáncer de vejiga. Los estudios incluyeron uno en Estados Unidos¹³ a través del sistema de información de efectos adversos de la Food and Drug Administration (FDA), que informó de una OR: 4,30 (2,82-6,52). Un análisis de un estudio prospectivo de cohortes en California de la Kaiser Permanente de Estados Unidos¹⁴ con exposición > 2 años presentó una HR: 1,4 (1,03-2,0), lo que resultó en una advertencia de la FDA en septiembre de 2010¹⁵. Posteriormente, una cohorte retrospectiva sobre una base de datos de seguros francesa¹⁶ mostró una HR: 1,22 (1,05-1,43) y con exposición > 2 años una HR: 1,34 (1,04-1,79), lo que llevó a la suspensión de la PIO en Francia en junio de 2011¹⁷. Por último, el 20 de diciembre de 2011, la última versión del resumen de características de los productos para la PIO¹⁸ mostró que, en una metaanálisis de ensayos clínicos, los casos de cáncer de vejiga se comunicaron con más frecuencia con PIO (19 casos en 12.506 pacientes; 0,15%) que en los grupos de control (siete casos en los 10.212 pacientes, 0,07%), con una HR de 2,64 (1,11 a 6,31, p = 0,029). Desde entonces, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)¹⁹ ha indicado que la PIO está contraindicada en pacientes con cáncer de vejiga actual, un historial de cáncer de vejiga o en aquéllos investigados por hematuria macroscópica, y que los factores de riesgo para el cáncer de vejiga deben ser evaluados antes de comenzar el tratamiento con PIO.

Figura 2. Metaanálisis del riesgo de cáncer de vejiga asociado con el tratamiento de glitazonas en ECA (A) y en estudios de cohortes (B)

A

Estudio	Intervención n/N	Control (IC 95%) n/N	Riesgo relativo (IC 95%)
Dormandy et al.	14/2.605	6/2.633	2,36 (0,91-6,13)
Kahn et al.	2/1.456	8/2.895	0,50 (0,11-2,34)
Home et al.	6/2.220	5/2.227	1,20 (0,37-3,94)
Sanofi-Aventis trial	2/256	0/130	2,55 (0,12-52,70)
Total	24/6.537	19/7.885	1,45 (0,75-2,83)

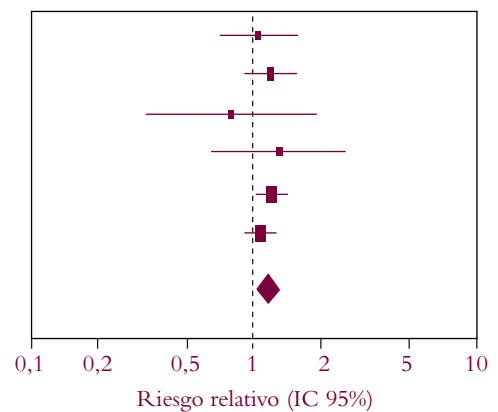
Heterogeneidad: I²: 2%



B

Estudio	Expuestos n/N	No expuestos (IC 95%) n/N	Riesgo relativo (IC 95%)
Oliveria et al.*	NR	NR	1,05 (0,71-1,55)
Lewis et al.	90/30.173	791/162.926	1,20 (0,93-1,55)
Tseng	1/1.028	221/112.520	0,80 (0,34-1,89)
Tseng	10/2.545	155/52.382	1,30 (0,66-2,58)
Neumann et al.†	175/155.535	1841/1.335.525	1,22 (1,05-1,43)
Neumann et al.‡	NR/153.334	NR/1.337.726	1,08 (0,92-1,26)
Total			1,15 (1,04-1,26)

Heterogeneidad: I²: 0%



*Un total de 178 casos de cáncer de vejiga ocurridos en el estudio poblacional. † Pioglitazona. ‡ Rosiglitazona. IC: intervalo de confianza; NR: no reportados.

PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1 E INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4

En el estudio de Elashoff²⁰ et al., se estudiaron en el período comprendido entre 2004 y 2009 los eventos no deseados relacionados con la prescripción de exenatida y sitagliptina y fueron comparados con los eventos sufridos por los pacientes en tratamiento con rosiglitazona, nateglinida, repaglinida y la glipizida SU. Como un segundo control, se cuenta una serie de eventos adicionales: el dolor de espalda, la infección del tracto urinario, el dolor en el pecho, la tos y el síncope. Basándose en estas comparaciones, Elashoff et al. informan de un riesgo elevado

11 veces y 7 veces mayor de pancreatitis con exenatida y sitagliptina, respectivamente. Un riesgo elevado de 2,9 y 2,7 veces de cáncer de páncreas para ambos medicamentos incretín-miméticos, un riesgo elevado 7,5 veces y 3,4 veces de cáncer de tiroides con exenatida y sitagliptina, respectivamente, y un riesgo elevado de 1,3 y 1,6 veces para «otro tipo de cáncer». La mayoría de estas asociaciones fueron significativas.

Según expresa la EMEA, aunque hay cuestiones importantes que actualmente deben responderse con respecto a la seguridad de los medicamentos basados en incretina, no hay evidencia definitiva que apunte a un aumento en el riesgo de cáncer.

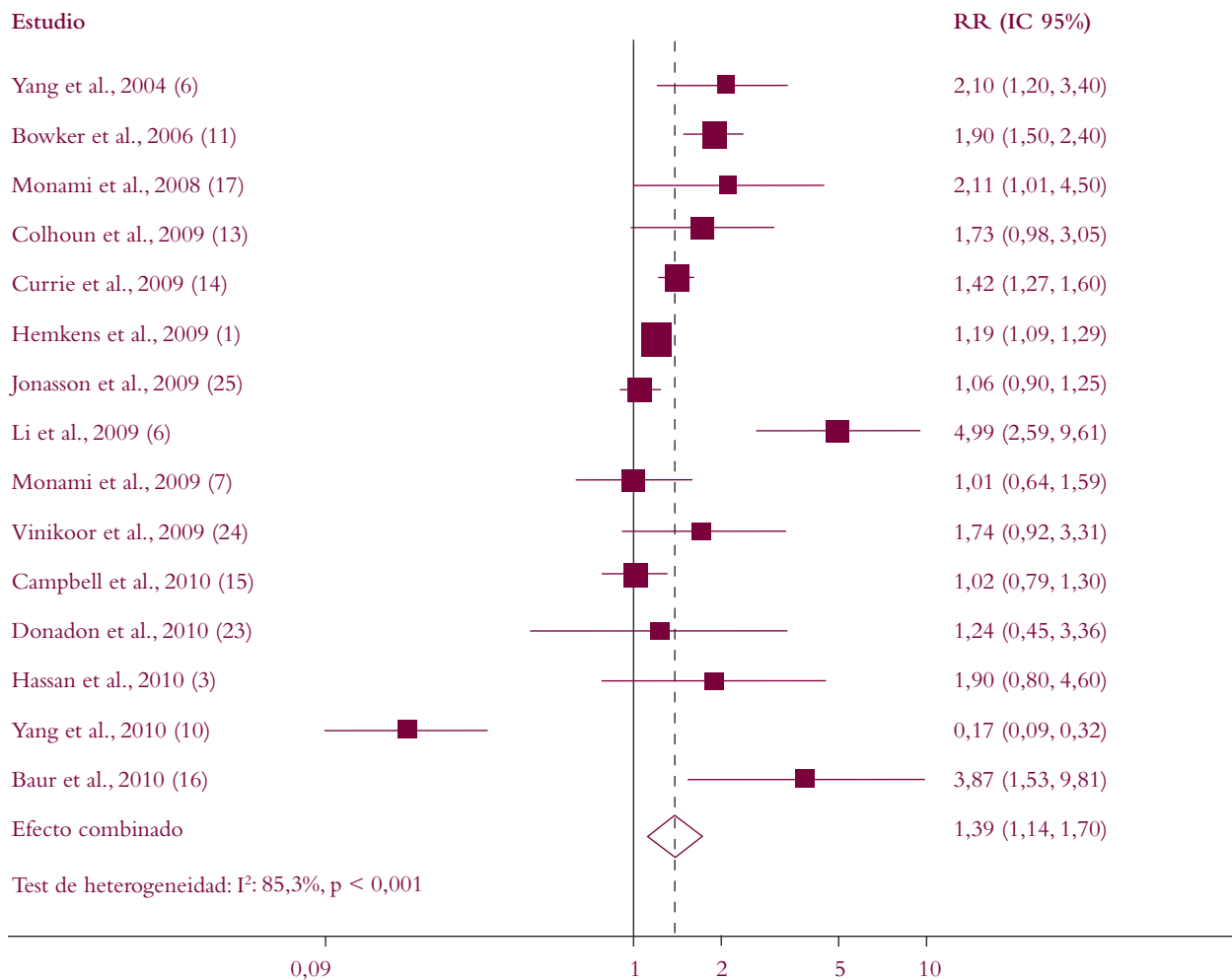
INSULINA

Los estudios epidemiológicos sugieren que el tratamiento con insulina puede promover el crecimiento del cáncer. Se incluyeron una RS y un metaanálisis de 15 estudios (5 casos y controles y 10 estudios de cohortes), con 562.043 participantes y 14.085 casos de cáncer²¹. El tratamiento con insulina se asoció con un mayor riesgo de cáncer en general, RR: 1,39 (1,14-1,70), para el total de los estudios (figura 3). Para los estudios de casos y controles fue de 1,83 (0,99-3,38), mientras que para los estudios de cohorte el RR fue de 1,28 (1,03-1,59). La asociación entre el tratamiento con insulina y el cáncer fue más fuerte para el cáncer de páncreas, RR: 4,78 (3,12-7,32), que para el cáncer colorrectal, RR: 1,50 (1,08-2,08). El tratamiento con insulina no se asoció con cáncer de mama, de próstata ni hepatocelular. Los

hallazgos apoyan una asociación entre el uso de la insulina y el aumento del riesgo de cáncer global, pancreático y colorrectal.

La posibilidad de un aumento del riesgo de padecer cáncer en pacientes con DM tratados con insulina glargina (InG) ha sido abordada en numerosos estudios observacionales. En dos de ellos se encontró que el uso de insulina aumentaba el riesgo de cáncer de mama. Estos estudios presentaban diversas limitaciones en su diseño y han recibido numerosas críticas. Las distintas recomendaciones de la EMEA, la FDA y la American Diabetes Association (ADA) advierten que no pueden obtenerse conclusiones de estos estudios debido a sus limitaciones. Durante los años 2011-12 se han publicado cuatro estudios observacionales en distintas bases de datos para abordar esta relación²²⁻²⁵. El estudio de Ruiter et al.²², en

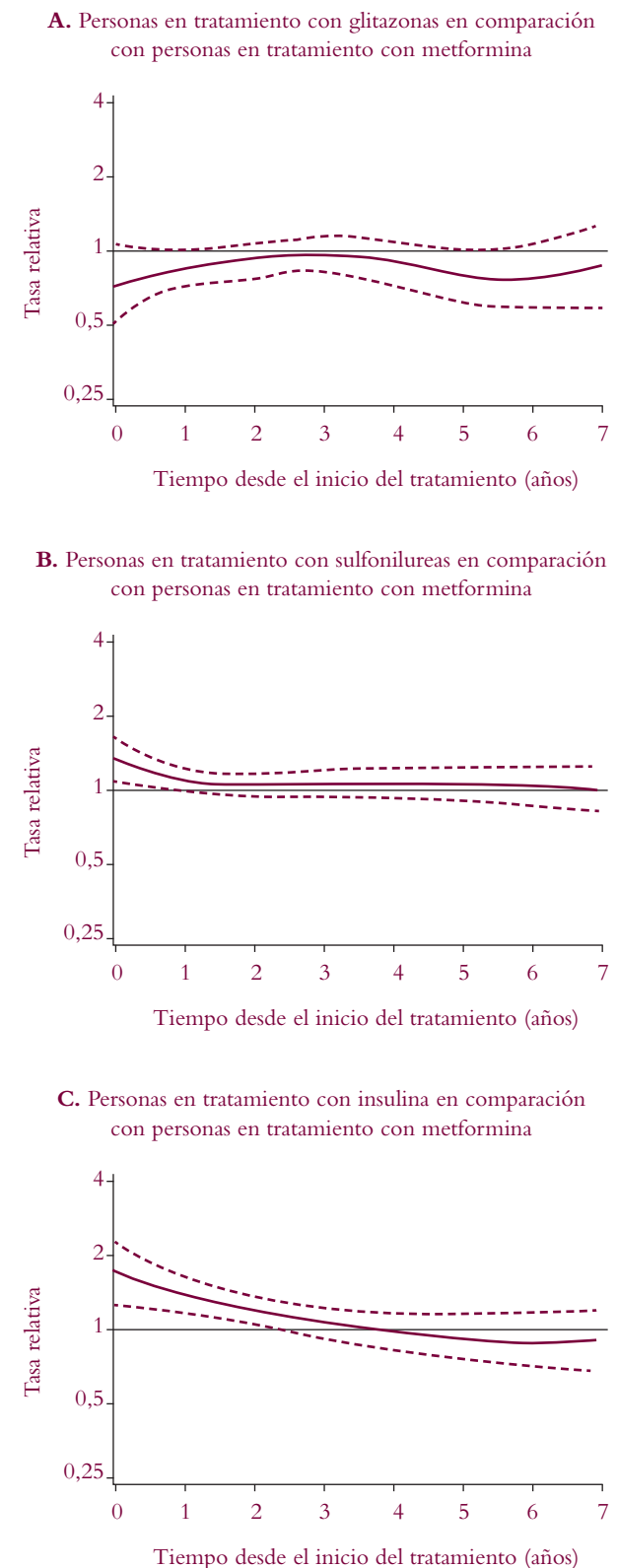
Figura 3. Asociación entre uso de insulina y riesgo de cáncer



Holanda, apunta que el riesgo de InG frente a la insulina humana (InH) fue menor, HR: 0,75 (0,71-0,80), para todos los cánceres y mayor para el de mama, con una HR: 1,58 (1,22-2,05). Suissa et al.²³, en Reino Unido, no encuentran riesgo durante los cinco primeros años en las tratadas con InG, con una HR: 0,9 (0,7-1,3); sin embargo, este aumenta a partir de los cinco años, HR: 1,8 (0,8-4,0), y es significativo para aquellas mujeres que previamente habían recibido tratamiento con otra insulina antes de comenzar con InG, HR: 2,7 (1,1-6,5). Para Lind et al.²⁴, en Suecia, el riesgo de cáncer de mama no varía con el tiempo de exposición a InG, HR: 1,18 (0,84-1,67), y es similar entre usuarias de InG y no InG, HR: 1,54 (0,90-2,67). El riesgo para cáncer en general es menor respecto a la población general, HR: 0,95 (0,78-1,14). Hay un aumento discreto del cáncer de mama en función de la dosis de InG, con una HR: 1,01 (1,00-1,02). El estudio de Blin et al.²⁵, en Francia, no encuentra relación para los usuarios incidentes de InG frente a InH respecto a todos los cánceres, HR: 0,59 (0,28-1,25). Existe un riesgo aumentado de cáncer en general para los usuarios de insulina y SU. El número de casos de cáncer de mama es insuficiente para realizar un análisis de riesgo.

De todas maneras, la relación entre los tipos de cáncer, la duración de la DM y la duración del tratamiento insulínico, comparado con otros tratamientos para la DM2, no ha sido estudiada longitudinalmente en estudios poblacionales con seguimiento largo y un número de cánceres importante. Dos estudios recientes ponen en evidencia que la incidencia de cáncer decrece en función de los años de duración de la DM y que esta incidencia es mayor en el primer año (más en los tres primeros meses) para todos los cánceres^{26,27}. Los años de duración del tratamiento con los distintos antidiabéticos no aumentan la incidencia de cáncer en los pacientes con DM2 respecto a los que no tienen DM, y su incidencia disminuye con el tiempo de exposición (figura 4). En el estudio de Carstensen et al.²⁶, en Dinamarca, la tasa de incidencia de cáncer entre los pacientes con DM no tratados con insulina en relación con la población no diabética disminuyó de más del 2 en el momento del diagnóstico a 1,15 después de dos años de duración de la diabetes. La tasa de incidencia de cáncer fue mayor entre los pacientes que usaban insulina respecto a la población no DM y disminuyó de 5 en el inicio del tratamiento con insulina a aproximadamente 1,25 después de cinco años de utilizar la insulina. Sin embargo, el riesgo para cáncer en el seguimiento completo del estudio fue algo mayor en los pacientes con DM sin tratamiento con insulina, HR: 1,1, y en los pacientes con DM tratados con insulina 1,3 que en los pacientes sin DM al menos a los 10 años de

Figura 4. Tasas crudas de razón de riesgos e IC 95% en función del tiempo en tratamiento



seguimiento. En el estudio de Van Staa et al.²⁷, sobre una base de datos en el Reino Unido, la incidencia de cáncer en general decrece comparada con la de los 0-6 meses en los pacientes con DM tratados con insulina a 0,58 (6-24 meses), 0,50 (25-50 meses) y 0,48 (> 60 meses), el mismo patrón que se repite con SU e insulina. No existe un aumento de la incidencia de cáncer con InG con RR de 0,70 (6-24 meses), 0,77 (25-50 meses) y 0,60 (> 60 meses). No hubo diferencias en el riesgo de cáncer a largo plazo entre la MET en comparación con la insulina y las SU. Este hallazgo de tasas proporcionales en el tiempo no es compatible con un efecto beneficioso de la MET o un efecto adverso de la insulina o las SU.

Los resultados del estudio ORIGIN²⁸ no muestran un aumento del riesgo de la incidencia de cánceres en el grupo de InG respecto al grupo control, HR: 1,0 (0,88-1,13), o de la mortalidad por cáncer, HR: 0,94 (0,77-1,15).

En el último congreso de la ADA en Filadelfia (junio de 2012)²⁹ se han presentado datos preliminares de tres grandes estudios observacionales sobre el riesgo de cáncer asociado al uso de InG. Uno, dirigido por Laurel Habel, de la división de investigación Kaiser Permanente de Carolina del Norte en Estados Unidos, sobre 115.000 pacientes en tratamiento con InG o InH, no encontró relación entre la InG y los cánceres de mama, próstata y colon tras 1,5 años de seguimiento. Otro estudio de la Universidad de Carolina del Norte, con más de 52.000 personas en tratamiento con InG o InH tras dos años de estudio, no encuentra ningún aumento del riesgo entre cualquier forma de insulina y cualquier tipo de cáncer. Un tercer estudio, dirigido por Peter Boyle usando datos del estudio del Norte de Europa de Insulina y Cáncer, que incluye más de 447.000 pacientes, no encuentra aso-

ciación entre el cáncer y ningún tipo de insulina, sin que exista asociación causal. Estos estudios son preliminares hasta su publicación y necesitan un mayor seguimiento para tener una evaluación correcta del riesgo con el tiempo de exposición.

CONCLUSIONES

- Existe un aumento de la incidencia de cáncer en relación con el diagnóstico de la DM y el tratamiento con cualquier tipo de insulina y otros antidiabéticos (SU, glitazonas) durante los 0-6 meses de seguimiento, debido a un efecto de causalidad inversa y del aumento de contacto con los sistemas de salud durante dicho período.
- En los estudios que contemplan solo DM incidentes y tienen en cuenta el tiempo de duración de la DM, así como los tratamientos y su duración en comparación con personas sin DM, no existe un aumento del riesgo de cáncer global ligado a la exposición de cualquier tipo de insulina o tratamiento hipoglucemiante (SU y glitazonas), y este disminuye en función del tiempo de exposición a los tratamientos.
- A la luz de los últimos estudios, no existe un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres con DM2 tratadas con InG.
- Las tasas de cáncer en pacientes con DM2 de larga evolución en tratamiento con insulina en mayor medida y con SU en menor medida son superiores a las de las personas sin DM.
- Aun siendo limitada, la evidencia sugiere que la MET está asociada con un menor riesgo de cáncer.
- Existe una relación entre el tratamiento con PIO durante más de dos años y el cáncer de vejiga.

BIBLIOGRAFÍA

1. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33:1674-85.
2. Smith U, Gale EAM. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009;52:1699-708.
3. Johnson JA, Carstensen A, Whitte D, Bowker SL, Lipscombe L. Diabetes and cancer (1): evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. *Diabetologia* 2012;55(6):1607-18.
4. Del Barco S, Vázquez-Martín A, Cuff S, Oliveras-Ferraros C, Bosch-Barrera J, Joven J, et al. Metformin: multi-faceted protection against cancer. *Oncotarget* 2011;2(12):896-917.
5. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2012;7(3):e33411.
6. DeCensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:1451-61.
7. Stevens RJ, McLellan J, Cairns BJ, Ali R, Bankhead C, Camisasca FL, et al. Cancer outcomes in randomised clinical trials of metformin: the Metformin Trialists' Collaboration. *Diabet Med* 2011;28:193 (Abstr.)
8. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-77.
9. Currie C, Poole C, Jenkins-Jones S, Gale E, Johnson J, Morgan CL. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:299-304.
10. Bowker SL, Yasui Y, Veugelers P, Johnson JA. Glucose lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure. *Diabetologia* 2010;53:1631-7.
11. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006;29:254-8.
12. Chang CH, Lin JW, Wu LC, Lai MS, Chuang LM. Oral insulin secretagogues, insulin, and cancer risk in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(7):E1170-5.
13. Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care* 2011;34:1369-71.
14. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:916-22.
15. Food and Drug Administration. Drug safety communication: ongoing safety review of Actos (pioglitazone) and potential increased risk of bladder cancer after two years exposure. Disponible en: www.fda.gov/20Drugs/DrugSafety/ucm226214.htm.
16. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012; published online March 31.
17. AFSSAPS. Use of medications containing pioglitazone (Actos, Competact) suspended. 2011. Disponible en: www.anm.sante.fr/var/anm_site/storage/original/application/4e293bcd0814c025b94d46d7502a0958.pdf.
18. Actos. Product information as approved by the CHMP on 20 October 2011, pending endorsement by the European Commission (updated 20 December 2011). Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/07/WC500109185.pdf.
19. European Medicines Agency. Assessment report for Actos, Glustin, Competact, Glubrava, Tandemact. 2011. Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000285/WC500126656.pdf.
20. Elashoff M, Matveyenko A, Gier B, Elashoff R, Butter C. Pancreatitis, pancreatic and thyroid cancer with glucagon-like-peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011;141:150-6.
21. Janghorbani M, Dehghani M, Salehi-Marzijarani M. Systematic review and meta-analysis of insulin therapy and risk of cancer. *Horm Cancer* 2012;3:137-46.
22. Ruiter R, Visser LE, Van Her-Sukel M, Coebergh J, Haak HR, Geelhoed-Duijvestijn PH, et al. Risk of cancer in patients on insulin glargine an other insulin analogues in comparison with those on human insulin: results from a large population-based follow-up study. *Diabetologia* 2012;55(1):51-62.
23. Suissa S, Azoulay L, Dell'Aniello S, Evans M, Vora J, Pollak M. Long-term effects of insulin glargine on the risk of breast cancer. *Diabetologia* 2011;54:2254-62.
24. Lind M, Fahlén M, Eliasson B, Odén A. The relationship between the exposure time of insulin glargine and risk of breast and prostate cancer: an observational study of the time-dependent effects of antidiabetic treatments in patients with diabetes. *Prim Care Diabetes* 2012;6(1):53-9.
25. Blin P, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Ambrosino B, Bernard MA, Abouelfath A, et al. Insulin glargine and risk of cancer: a cohort study in the French National Healthcare Insurance Database. *Diabetologia* 2012;55(3):644-53.
26. Carstensen B, Witte DR, Friis S. Cancer occurrence in Danish diabetic patients: duration and insulin effects. *Diabetologia* 2012;55(4):948-58.

27. Van Staa TP, Patel D, Gallagher AM, de Bruin ML. Glucose-lowering agents and the patterns of risk for cancer: a study with the General Practice Research Database and secondary care data. *Diabetologia* 2012;55(3):654-65.
28. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, et al.; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
29. American Diabetes Association. Studies find no increase in cancer risk from insulin glargina. Philadelphia, PA, 11 de junio de 2012. Disponible en: <http://www.diabetes.org/for-media/2012/sci-sessions-insulin-cancer.html>. Consultado: 31/08/2012.

Anciano y diabetes tipo 2

Javier Sangrós González

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

El caso clínico que vamos a presentar pretende ser útil para estudiar las peculiaridades que existen en la práctica médica a la hora de tratar a un paciente diabético anciano mayor de 75 años.

Este tipo de enfermos es frecuente en Atención Primaria, ya que la prevalencia de la diabetes mellitus en España en personas mayores de 75 años es de un 30,7% en varones y de un 33,4% en mujeres (la diabetes conocida es de un 20,7% y un 23,2%, respectivamente)¹.

Los ancianos se encuentran infrarrepresentados en las guías de práctica clínica y en los estudios clínicos en los que se basan². A pesar de ello, durante mucho tiempo, hemos generalizado los objetivos de tratamiento y el manejo de la enfermedad de esas guías al conjunto de la población, independientemente de la edad o la condición física o mental.

En el momento actual disponemos de la *Guía europea para el tratamiento de los ancianos con diabetes mellitus*³ y del *Documento de consenso español para el tratamiento de los pacientes ancianos* (en imprenta).

CASO CLÍNICO

- Mujer diabética de 81 años de edad.
- Reacción alérgica al Adalgru[®].
- Amigdalectomía en 1954. Histerectomía en 1976.
- Diagnosticada de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en 1987.
- En junio de 2003 presentó un cuadro de dolor torácico catalogado como ángor de esfuerzo. Fue hospitalizada en julio de ese mismo año y se le practicó angioplastia coronaria transluminal percutánea sobre descendente anterior (DA) y coronaria derecha (CD) con colocación de *stent*. En el momento del alta, la fracción de eyección era del 70%.

- En el año 2008 fue estudiada por un cuadro de pérdida de memoria y se le diagnosticó una enfermedad de Alzheimer.
- En el momento actual sigue tratamiento con Exelon[®] 9,5 en parche transdérmico (1-0-0-0), Deprax[®] 100 (0-0-0-1), Emconcor[®] 2,5 (1-0-0-0), Nitro-Dur[®] 10 (1-0-0-0), Adiro[®] 100 (1-0-0-0), atorvastatina 10 (0-0-0-1), metformina 850 (1-0-1-0), Lantus[®] (22 U 0-0-0), Apidra[®] (0-4-2-0).

EVOLUCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

La primera anotación referente a la DM2 en la historia clínica informatizada es del **año 2002**: paciente diagnosticada de DM2 que no acude a consulta de forma habitual. Se controla ella en su casa porque, según refiere, «no le gustan los médicos». Viene a comunicarnos que toma Euglucon[®] 5 mg y que cada vez es menos efectivo.

Análítica: glucemia 252 mg/dl. Hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}): 8%. Microalbuminuria: negativa. Fondo de ojo (FO): no retinopatía diabética. Tensión arterial (TA): 130/70 mmHg. Índice de masa corporal (IMC): 28,7 kg/m².

Se le asoció metformina y cuatro meses más tarde la glucemia basal era de 200 mg/dl. HbA_{1c}: 7%. Colesterol: 223 mg/dl. Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL): 43 mg/dl. Microalbuminuria: negativa.

En el período que se extiende desde **2002 a 2006** la paciente sigue con el mismo tratamiento y las cifras de HbA_{1c} varían: 7,1%, 8,2%, 7,7%, etc. TA: 130/70 mmHg. Colesterol total: 137 mg/dl. c-HDL: 42 mg/dl. Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad: 72 mg/dl (tratamiento con atorvastatina). Índice albúmina/creatinina: 2,9 mg/g. FO: normal; no retinopatía diabética.

En octubre de 2006 solicita un cambio del tratamiento, consulta a Endocrinología o «lo que haga falta», porque en alguna ocasión ha llegado a tener 400 mg/dl de glucemia capilar. La glucemia basal era 209 mg/dl, y la HbA_{1C} 8,6%.

Iniciamos tratamiento con insulina glargina. Se mantuvo la metformina y se retiraron las sulfonilureas.

Desde Neurología, donde estaba siendo estudiada por pérdida de memoria, se la envió a **Endocrinología en 2008** con el fin de mejorar el control glucémico. Se le pautó insulinoterapia bolo-basal con insulina glargina (32 0-0-0) más análogo de insulina rápida (2-4-4-0). Un año más tarde la dosis de insulina glargina había subido a 36 U y la HbA_{1C} se mantenía en 8,2%.

En el momento actual, en 2012, la enferma presenta un deterioro cognitivo grave. No conoce a parte de su familia más próxima. Su médico de cabecera ha hablado en múltiples ocasiones con su cuidador principal (el marido), a fin de convencerle de que no es necesario un control estricto de la glucemia y que seguir con la metformina y una dosis de un análogo basal sería suficiente, dado que la patología más importante de la paciente es la enfermedad neurológica. La expectativa de vida y el estado de salud global de la paciente no son satisfactorios.

El IMC no ha variado: 28,59 kg/m². Persisten las mismas cifras de TA: 130/70 mmHg. Microalbuminuria negativa. FO: no retinopatía diabética.

PREGUNTAS, RESPUESTAS, ACTITUD FRENTE AL PACIENTE ANCIANO

1. ¿Qué importancia tiene la comorbilidad de esta paciente?
2. ¿Se ha realizado una valoración global, integral, de su salud?
3. ¿Nos encontramos frente a un anciano frágil? ¿Qué entendemos por un anciano frágil?
4. ¿Son adecuadas las cifras de TA que ha mantenido la paciente en su evolución?
5. ¿Es necesaria la antiagregación?
6. ¿Cuál es tu opinión acerca de la pauta bolo-basal en este caso?
7. ¿Qué objetivos de tratamiento en las diferentes áreas nos tendríamos que plantear en este tipo de pacientes?

1. En este caso destaca por encima de todo la enfermedad de Alzheimer, la patología más importante de la paciente en este momento. Evidentemente no se puede olvidar la cardiopatía isquémica; pero lo cierto

es que la paciente no ha tenido más problemas por este motivo que los producidos en su debut y que precisaron cateterismo y colocación de stents en la CD y en la DA.

A la hora de indicar cualquier tratamiento, hay que reflexionar sobre la importancia de la comorbilidad, la presencia de síndromes geriátricos, la polifarmacia, la situación de dependencia, el riesgo de hipoglucemia, la heterogeneidad clínica de la población anciana y los problemas nutricionales (*Documento de consenso para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano en España*).

2. La Atención Primaria es el nivel asistencial más cercano al paciente. Nosotros somos los que mejor conocemos al paciente, a la familia, las características de la vivienda, los apoyos sociales, etc. La valoración integral del paciente anciano nos permite detectar enfermedades geriátricas y diagnosticar problemas no conocidos: caídas, fragilidad, dependencia funcional, alteraciones visuales, auditivas, etc.⁴.
3. Hablamos de anciano frágil cuando cumple los siguientes criterios: edad \geq 80 años, deterioro cognitivo, patologías incapacitantes, hospitalización reciente, comorbilidad (depresión, déficit visual o auditivo, incontinencia urinaria, desnutrición, etc.), caídas frecuentes, polifarmacia y condiciones sociales adversas⁵.
4. Nuestra paciente ha mantenido unas cifras de TA de 130/70 mmHg durante todo el período de seguimiento. Una vez diagnosticada de cardiopatía isquémica, ha seguido tratamiento con Emconcor® 2,5.

Como se trata de una paciente frágil, las cifras objetivo serían 150/90 mmHg⁶.

El estudio más importante llevado a cabo en ancianos ha sido el HYVET y es el único que aporta evidencia de los beneficios de tratar a pacientes ancianos⁷. No existen trabajos realizados de forma específica en pacientes frágiles.

5. En este caso nos encontraríamos en un supuesto de **prevención secundaria**: paciente diabética, con historia de enfermedad cardiovascular previa, donde estaría aconsejado el uso de aspirina por las principales guías clínicas (según el metaanálisis Antithrombotic Trialists' [ATT] Collaboration, que demuestra una reducción del 10% en la mortalidad total [riesgo relativo 0,90 -0,82-0,99-, p = 0,02] y una disminución

significativa en los eventos cardiovasculares graves). Esta recomendación es genérica para todos los diabéticos y no es específica para los ancianos^{8,9}.

El empleo de aspirina no estaría indicado en prevención primaria en los ancianos, aunque hay un ensayo clínico y un estudio longitudinal en los que se observa una reducción en los eventos cardiovasculares en pacientes mayores de 65 años tras el uso de aspirina en prevención primaria^{10,11}.

6 y 7. El uso de la pauta bolo-basal en un paciente anciano frágil no sería recomendable, ya que estamos frente a un enfermo con deterioro cognitivo, que no se puede aplicar el tratamiento de forma autónoma ni realizar autocontrol. Con seguridad es una paciente que no puede responder frente a una hipoglucemia.

Además, nos tendríamos que cuestionar el objetivo de la optimización del tratamiento: ¿vamos a mejorar la enfermedad macrovascular? ¿Impediremos o retrasaremos la enfermedad microvascular en una paciente con FO normal y microalbuminuria negativa cuando la expectativa de vida es limitada?

Debemos valorar la importancia de las diferentes patologías de este caso y priorizar los objetivos que se han de conseguir teniendo en cuenta que es una paciente frágil y dependiente.

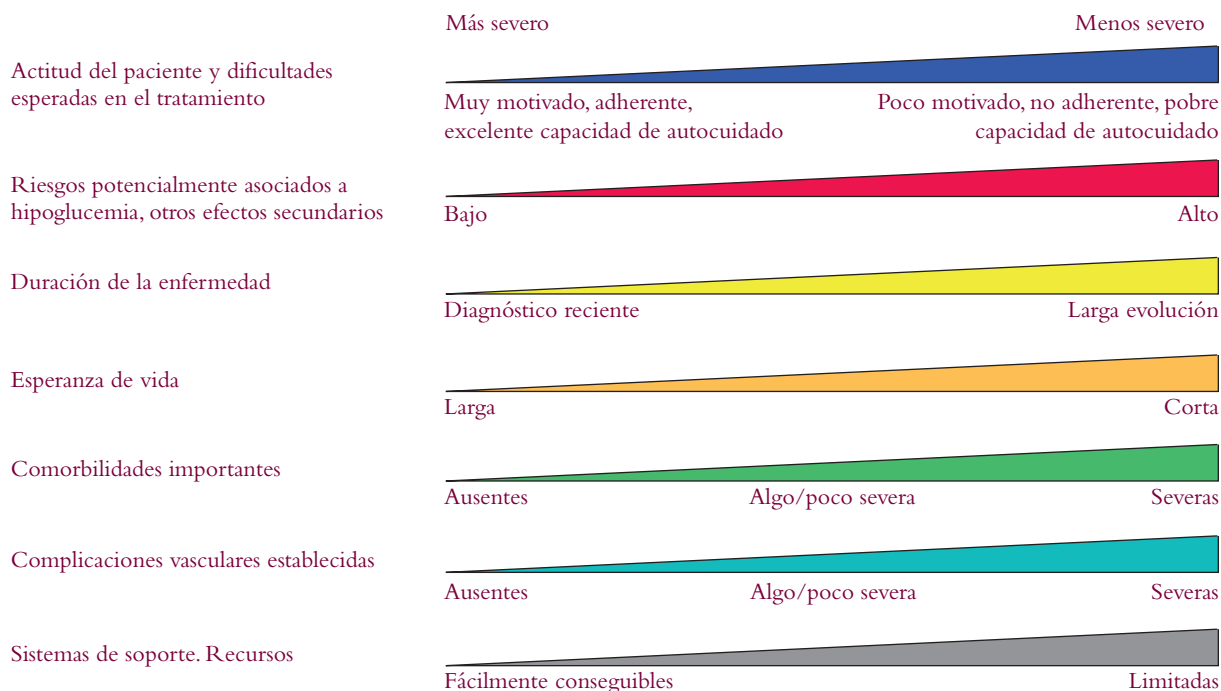
El documento de consenso para el tratamiento de la diabetes en el anciano propone unos objetivos de HbA_{1c} de hasta 8,5% en el anciano frágil. La paciente mantiene unas cifras entre 8 y 8,5%, que creemos son adecuadas.

En resumen, el tratamiento del paciente anciano, que normalmente es seguido y controlado en Atención Primaria, debe basarse en una valoración global de este. Si el anciano no tiene comorbilidad y su calidad y expectativas de vida son buenas, los objetivos del tratamiento deben acercarse a los de las personas más jóvenes o las objetivos generales de las guías de práctica clínica; pero si nos encontramos ante un anciano frágil o con una expectativa de vida reducida, es posible que la diabetes pase a un segundo plano ante la importancia de patologías como el deterioro cognitivo, el deterioro físico, el cáncer, etc.

La descripción de los elementos de toma de decisión a fin de conseguir los objetivos glucémicos de I. Beigi et al.¹² (figura 1) es también válida para el paciente anciano: el riesgo de hipoglucemia, la esperanza de vida, la importancia de la comorbilidad, el apoyo social y familiar y la capacidad del enfermo para el manejo de su enfermedad resultan claves para establecer estrategias terapéuticas.

No tengo duda de que el profesional más capacitado, por conocimiento del paciente y del entorno, para identificar los objetivos del tratamiento farmacológico es el médico de familia de este paciente.

Figura 1. Propuesta para el tratamiento de la hiperglucemia



BIBLIOGRAFÍA

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93.
2. Cox L, Kloseck M, Crilly R, McWilliam C, Diachum L. Underrepresentation of individuals 80 years of age and older in chronic disease clinical practice guidelines. *Can Fam Physician* 2011;57:e263-9.
3. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodríguez Mañas L; European Diabetes Working Party for Older Peopl. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2011;37 Suppl 3:S27-38.
4. Mussol J, Espinosa MC, Quera D, Serra ME, Pous E, Villarroya I, et al. Resultados de la aplicación en atención primaria de un protocolo de valoración integral en ancianos de riesgo. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2002;37(3):249-53.
5. Baena Díez JM, Cervera León M, Burdoy Joaquín E. Objetivos terapéuticos en el anciano frágil. No siempre más es mejor. *FMC* 2012;19(4):206-11.
6. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2010;28:1366-72.
7. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2009;358:1997-98.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. *Diabetes Care* 2012;35 Suppl 1:S11-63.
9. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
10. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al.; for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-41.
11. Ong G, Davis TM, Davis WA. Aspirin is associated with reduced cardiovascular and all-cause mortality in type 2 diabetes in a primary prevention setting. The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2010;33:317-21.
12. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011;154:554-9.

Diabetes en el paciente oncológico en cuidados paliativos. Morir con la glucemia ni demasiado alta ni demasiado baja

Javier Díez Espino

Equipo de Atención Primaria de Tafalla (Navarra)

CASO CLÍNICO

S. tiene 62 años de edad. Padece diabetes mellitus tipo 2 (DM2) desde hace 10 años. Es hipertenso desde hace 15 años. Como trabajador de una empresa siderúrgica, estuvo en contacto con amianto un corto período de tiempo. Es ex fumador de 30 cigarrillos/día desde hace 10 años. Su índice de masa corporal (IMC) es 30 kg/m². Se encuentra en tratamiento con metformina 850 mg/12 h, lisinopril 20 + hidroclorotiazida 12,5/24 h y atorvastatina 20 mg/24 h y una pauta de basal-plus con 6 unidades en comida de insulina glulisina y 30 unidades lantus antes de acostarse. Acudió a la consulta hace un año y medio por presentar desde hacía una semana esputos hemoptoicos que atribuía a una faringitis debido al polvo del ambiente de la fábrica.

La exploración física solo reveló una intensa hiperemia faríngea. Se solicitó una radiografía de tórax, en la que se detectó un nódulo periférico en el tercio medio del pulmón derecho. El estudio anatomopatológico fue informado de carcinoma no microcítico de pulmón. El estadiaje fue T2AN2M0 (IIIA) con afectación pleural. Se consideró un plan terapéutico en el que se realizó radioterapia, quimioterapia y en un segundo tiempo cirugía.

EVOLUCIÓN

La evolución del paciente no fue favorable, a pesar del tratamiento. En seis meses se desarrolló un importante derrame pleural derecho y disnea de pequeños esfuerzos y ortopnea. El paciente presentaba anorexia y astenia, y perdió peso a lo largo de este período hasta un IMC de 23 kg/m². Se retiró la metformina, la atorvastatina y el lisinopril 20 mg + hidroclorotiazida 12,5 mg. El tratamiento de su DM2 se realizó con una pauta bolo basal de insulina glulisina y glargina: 0-4-4 U antes del desayuno, comida y cena, y 14 antes de acostarse, respectivamente, que había que modifi-

car periódicamente tras la introducción de tratamiento con corticoides en momentos de cuadros de reagudización de la disnea con sibilancias.

Dada la situación actual del paciente, se consideró que se encontraba en una situación de fin de vida y se instauró el tratamiento paliativo. El paciente y su familia conocían y asumían el pronóstico y decidieron no proseguir tratamientos agresivos y que la atención se prestara por parte de su médico de familia y enfermero en colaboración con la unidad de cuidados paliativos.

DIABETES EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO EN SITUACIÓN TERMINAL

Con frecuencia nos encontramos en situaciones similares a la del paciente descrito. Un paciente con DM2, que sigue sus controles periódicos y en el que centramos nuestra estrategia en la prevención de complicaciones micro- y macrovasculares. La situación cambia de manera radical cuando sus expectativas de vida se ven drásticamente reducidas, presenta efectos secundarios a los tratamientos de quimio o radioterapia y de la cirugía, unidos a los de su tratamiento habitual y a los de sus interacciones. A ello se añade la propia sintomatología específica del proceso oncológico, junto con la astenia, la anorexia y la pérdida de peso. En conjunto, supone un cambio de escenario y una redefinición de nuestros objetivos terapéuticos. Convivir con unos niveles más altos de glucemia, limitar el número de determinaciones de glucemia capilar, la reducción de la medicación hipoglucemiante o el cese del tratamiento preventivo a largo plazo¹: hipotensor, hipolipemiante o antiagregante, puede generar una importante desazón en el paciente y en su familia. Pero también en el médico, que tiene escasas evidencias para suprimir estos fármacos preventivos, probablemente inefectivos o inapropiados en esta situación. Se trata de una transición de la medicación que puede modificar el curso de la enfermedad y de la preventiva a largo plazo de forma gradual al tratamien-

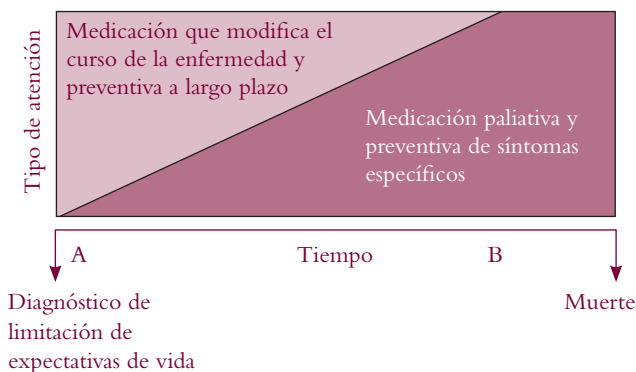
to paliativo y prevención de síntomas específicos (figura 1). Esto puede verse agravado en ocasiones por la falta de información sobre la evolución del proceso oncológico y de la aceptación de la situación por parte del paciente y su familia. Es preciso que invirtamos tiempo para que comprendan la razón de la limitación de la intensidad del tratamiento después de años de unos controles más estrictos.

También nos encontramos con frecuencia con pacientes que no estaban diagnosticados de DM2, pero que como consecuencia de los tratamientos empleados (especialmente de los corticoides) o por la propia enfermedad presentan hiperglucemia, en ocasiones en cifras muy altas, que requiere también de un tratamiento adecuado.

Es necesario tener en cuenta que en cada momento de la evolución del paciente afecto de un proceso oncológico con expectativas de vida limitadas deberemos plantearnos estrategias terapéuticas y objetivos específicos. La actitud deberá ser diferente en un paciente al inicio de la enfermedad, que en otros momentos con la enfermedad más avanzada o con pautas de tratamiento con corticoides más agresivas. Así, las recomendaciones que se realicen en este y otros documentos a la hora de traducirse en decisiones por el clínico deben interpretarse a la luz de las circunstancias de cada paciente individual y sus deseos.

Estos pacientes se benefician de un abordaje integral y multidisciplinar en el que, además de los profesionales de Atención Primaria, se incluye a los especialistas en endocrinología y en cuidados paliativos.

Figura 1. Transición del tratamiento farmacológico en el final de la vida. A: El objetivo de la atención se orienta a la transición hacia los cuidados paliativos y de soporte. B: Los objetivos de atención son únicamente paliativos y de soporte. Se suspenden todos los tratamientos que modifican el curso de la enfermedad y de prevención a largo plazo



Tomado de Maddison AR et al¹.

En este campo no existen muchas experiencias publicadas y tampoco disponemos de muchas evidencias científicas. El autor ha podido comprobar su escasez, pero también el esfuerzo de grupos de trabajo por tratar de ordenar y actualizar las experiencias y con base en ello establecer unas recomendaciones en ocasiones contradictorias entre los diversos documentos. Como documento base para redactar este escrito ha utilizado las *Diabetes in Palliative Care Guidelines. Diabetes Education Care & Evaluation North of the Tees*², así como otras fuentes^{3,4} y su propia experiencia.

CONTROLAR LA HIPERGLUCEMIA

La hiperglucemia, como hemos comentado, puede ser consecuencia tanto de la DM2 del paciente como de los tratamientos empleados, especialmente de los corticoides, o por la propia enfermedad. La hiperglucemia sostenida, especialmente en niveles superiores a 270 mg/dl, genera un estado tóxico en el paciente, quien se siente más fatigado, tiene visión borrosa, deshidratación, sequedad de boca, poliuria, mayor pérdida de peso, etc. Su corrección a niveles más bajos puede redundar en una desaparición de la sintomatología y en una mejor calidad de vida.

EVITAR LA HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia es una complicación grave y estos pacientes se encuentran especialmente expuestos. Asegurar una ingesta adecuada de hidratos de carbono distribuida a lo largo del día es, junto con el uso juicioso de los fármacos, la piedra angular de la prevención de la hipoglucemia. Sin embargo, con frecuencia estos pacientes presentan dificultades para la deglución, anorexia y pérdida de peso. También el deterioro de órganos y sistemas puede hacer más inestable el control glucémico o limitar el empleo de los antidiabéticos orales (sulfonilureas o metformina), con la insuficiencia hepática, renal, cardíaca o respiratoria. Debemos tener en cuenta estos factores a la hora de decidir y ajustar el tratamiento. La pérdida de peso puede hacer que lleguemos progresivamente a una sobredosificación del tratamiento hipoglucemiante que el paciente ha tomado durante años y, por ello, debemos ajustarlo de manera permanente. Por otra parte, la anorexia puede favorecer la hipoglucemia por la reducción de la ingesta global tanto de alimentos como específicamente de hidratos de carbono. La hipoglucemia en el contexto polisintomático de un paciente en situación terminal no siempre es fácil de reconocer para el propio paciente y para los cuidadores. Por ello, debemos mante-

ner los niveles de glucemia en niveles no demasiado cercanos a la normalidad y avisar tanto al paciente como a sus cuidadores de los signos y síntomas que harían pensar en una posible hipoglucemia.

OBJETIVOS²

Deberemos establecer unos criterios de control en función de las cifras de glucemia capilar y los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), así como de los síntomas del paciente. Los objetivos de control se modificarán a medida que evolucione la enfermedad y serán menos estrictos en el paciente en situación terminal. Dado que los niveles de HbA_{1c} tardan semanas en modificarse, en el día a día deberemos basarnos en los controles de glucemia capilar y realizar los ajustes precisos en el tratamiento.

Hemoglobina glucosilada

En pacientes con un proceso oncológico avanzado, sería inadecuado mantener un objetivo con los niveles recomendados por lo general de HbA_{1c} ≤ 7%. Habitualmente se recomiendan unos niveles de HbA_{1c} ≤ 8%, pero en algunos pacientes pueden ser razonables niveles ≤ 10% en los últimos meses o semanas de vida.

Glucemia capilar

Debemos recordar que la razón de ser del control es la toma de decisiones. El número de determinaciones de la glucemia capilar deberá individualizarse en función de la estabilidad del control glucémico y de la comodidad del paciente (no olvidemos que la punción es dolorosa).

En la **glucemia en ayunas** deberemos evitar niveles de glucemia capilar ≤ 90 mg/dl. En pacientes con tendencia a hipoglucemias nocturnas, sería razonable mantener niveles basales de glucemia capilar entre 180-200 mg/dl.

La **glucemia preprandial** debería encontrarse entre los 90-160 mg/dl, si no hay hipoglucemias, y modificar estos niveles al alza en caso contrario (muchas veces por un menor o más espaciado consumo de alimento por inapetencia).

La **glucemia posprandial o al azar** sería recomendable que fuera ≤ 270 mg/dl. Aunque serían aceptables nive-

les superiores, estos raramente aparecen libres de síntomas (nicturia, astenia, sed, boca seca, etc.). Por ello, si optamos por cifras más altas, debemos preguntar por su presencia y en tal caso ajustar el tratamiento.

ALIMENTACIÓN

En un contexto de inapetencia, náuseas o vómitos y dificultad para la deglución, habitualmente se reduce el volumen de las comidas y aumentan los intervalos entre ellas. Ello tiene una gran repercusión en los niveles de glucosa. Mantener normas estrictas respecto a lo que es correcto respecto a la alimentación para la diabetes carece de sentido. Deberemos basarnos en el estado general del paciente y sus preferencias en cada momento. En esta situación habitualmente las opciones de alimentos son muy limitadas, pues deben aportar energía y ser fáciles de deglutir (recomiendo al lector visitar la página web al respecto de la Asociación Española contra el Cáncer realizada en colaboración con la Fundación ALICIA⁵). Por ello y a pesar de que determinados alimentos con alta densidad calórica o con azúcares añadidos puedan inducir incrementos en los niveles de glucemia (chocolate, natillas, etc.), no deben prohibirse. Lo más adecuado es ajustar la medicación a unas comidas más pequeñas, pero más frecuentes.

PAUTA FARMACOLÓGICA

Como hemos comentado anteriormente, la pauta de tratamiento farmacológico debe estar supeditada a la situación del paciente y a su régimen de alimentación con unos objetivos claros y en continua revisión. Debemos realizar el esfuerzo de simplificar al máximo las pautas de tratamiento para controlar los síntomas, evitar los efectos adversos y las hipoglucemias.

Ningún fármaco individual será adecuado en todos los pacientes, ni tampoco garantizará el control a lo largo de todo el proceso de lo que es una enfermedad progresiva. La individualización es esencial. No existen estudios específicos sobre el empleo de estos fármacos en pacientes en situación terminal.

Metformina

Es un excelente fármaco, su coste es bajo, el riesgo de hipoglucemia es prácticamente inexistente y no está contraindicado en estos pacientes. Pero no podemos obviar que puede producir efectos gastrointestinales adversos y

su uso está limitado en situaciones que pueden generar acidosis, lo que puede limitar su uso especialmente en los últimos días o semanas. Por otra parte, la presentación habitual en comprimidos de gran tamaño hace que pueda ser difícil de deglutir. Como alternativa, pueden utilizarse las presentaciones en polvo o incluso mediante la formulación magistral, en jarabe.

Sulfonilureas/glinidas

Por su riesgo de hipoglucemia, deberán evitarse las sulfonilureas de acción larga en pacientes con problemas de alimentación e insuficiencia renal o hepática.

Repaglinida, por tener un efecto de duración corta, puede ser útil en situaciones de comidas irregulares ajustando la dosis a la cantidad de estas.

Pioglitazona

Tiene un bajo riesgo de hipoglucemia, pero genera con frecuencia edemas y retención hídrica, presenta riesgo de insuficiencia cardíaca y se ha relacionado con el cáncer de vejiga, por lo que no sería un fármaco de elección en estos pacientes.

Inhibidores de dipeptidil peptidasa 4

Tienen un riesgo bajo de hipoglucemia. Su tolerancia en general es buena. En caso de insuficiencia renal, salvo linagliptina, en todas las demás moléculas se deben ajustar las dosis. En caso de insuficiencia hepática, debe individualizarse su uso. Su coste es elevado, pero podría ser una buena alternativa de tratamiento.

Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1

Tienen un riesgo bajo de hipoglucemia. Su coste es elevado. Por su tendencia a reducir el apetito, provocar náuseas y vómitos, no serían fármacos adecuados en estas situaciones.

Insulina

Presenta un perfil de uso muy ventajoso, disponemos de numerosos tipos dependiendo de las necesidades y su dosificación es muy flexible. Tiene un riesgo innegable de hipoglucemia, que se puede minimizar ajustando la dosis a la ingesta. En aras de la simplificación de la pauta terapéutica, es preferible su uso como fármaco único frente a la terapia combinada con fármacos orales. Debemos tender a usar las pautas más simples que sea posible, y de entrada es recomendable el empleo de dosis única de una insulina basal. En situaciones de empleo de corticoides, y dependiendo del tipo, probablemente la insulina basal no pueda controlar la glucemia por la tarde/noche, por lo que deberían emplearse otras alternativas, como una insulina NPH (*neutral protamine hagedorn*), las insulinas premezcladas o una pauta que incluya la insulina basal y un análogo de acción rápida (bolo basal o basal plus). En el caso de que el paciente ya no ingiera alimento, sería de elección una insulina basal de larga duración.

CONCLUSIONES

La situación del paciente en fase terminal es muy cambiante. Es necesaria una continua evaluación de la situación y modificar los objetivos y la terapéutica en consecuencia. Los tratamientos necesarios en esta fase, así como la propia enfermedad y los síntomas acompañantes en un proceso oncológico, pueden contribuir a dificultar el control de la glucemia. Se realizará una progresiva orientación del tratamiento de lo preventivo a largo plazo y que pueda modificar el curso de la enfermedad al tratamiento paliativo y la prevención de síntomas específicos. Nuestro objetivo fundamental es evitar que el paciente padezca los síntomas de los niveles extremos de glucemia: la hipoglucemia y la hiperglucemia sostenida > 270 mg/dl. Se empleará el menor número de fármacos y se optimizarán los controles de glucemia capilar. El tratamiento farmacológico se adaptará a los niveles de consumo de alimentos y no al contrario. Carece de sentido limitar la variedad de alimentos que se deben consumir en situaciones de intensa anorexia. Los alimentos con alta densidad de energía pueden ser útiles, aunque eleven la glucemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maddison AR, Fisher J, Johnston G. Preventive medication use among persons with limited life expectancy. *Prog Palliat Care* 2011;19:15-21.
2. Diabetes in Palliative Care Guidelines. Diabetes Education Care & Evaluation North of the Tees. NHS Foundation Trust; 2010. Disponible en: http://www.hartlepool.nhs.uk/includes/documents/About_Us/Prescribing_Guidelines/Palliative_care_diabetes_guidelines_2010_FINAL.pdf.
3. Rowles S, Kilvert A, Sinclair A. ABCD position statement on diabetes and end of life care. *Pract Diab Int* 2010;28:26-7.
4. Diabetes Mellitus at de End of Life. Hospice in the Weald Guidelines and Policies. Disponible en: <http://www.hospiceintheweald.org.uk/About-Us/Information-to-Download/Information-for-Health-and-Social-Care-Professionals/Guidelines-and-Policies>.
5. Asociación Española contra el Cáncer. Recetas. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/viviendoconcancer/alimentacion/recetas/Paginas/recetas.aspx>.

Factores de riesgo de la diabetes. El trastorno mental severo

Iván González Tejón

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

INTRODUCCIÓN

El paciente afecto de trastorno mental severo (TMS) presenta una tasa de mortalidad cardiovascular de dos a tres veces superior a la de la población general. Este hecho se atribuye a una mayor prevalencia de factores de riesgo como el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, la dislipemia, la hipertensión, la diabetes mellitus (DM) tipo 2 o el síndrome metabólico.

La relación entre el TMS y la alteración del metabolismo de la glucosa ha sido ampliamente estudiada y demostrada en la literatura. Se han descrito prevalencias de DM entre dos y cuatro veces superiores en poblaciones diagnosticadas de enfermedades psiquiátricas, sobre todo en relación con el diagnóstico de esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos y trastorno bipolar.

Por otro lado, al hablar de la relación entre patología psiquiátrica y DM, se observa una prevalencia de depresión dos veces superior en los pacientes con DM respecto a la población general. En estos casos, el control metabólico puede verse afectado negativamente por la existencia de la comorbilidad psiquiátrica, que favorece incluso la aparición de complicaciones, de modo que se ha observado mejoría tras el tratamiento de los síntomas depresivos.

Tanto la traducción en mortalidad cardiovascular como el papel de la DM como factor de riesgo justifican sobradamente una revisión, no tanto ya de la fisiopatología (ya en estudio), sino del manejo específico que debe realizarse del paciente afecto de TMS y DM.

SALUD MENTAL Y DIABETES

La relación entre DM y TMS ya se describe mucho antes de la aparición de los primeros antipsicóticos en 1950.

Se observa en publicaciones previas un perfil de riesgo cardiometabólico aumentado, que se atribuye a factores como el sedentarismo, el tabaquismo, el estrés, las dietas ricas en grasas y en hidratos de carbono y pobres en fibra, o la obesidad. Esta relación se hace más evidente tras la introducción de los antipsicóticos atípicos.

La reducción de los efectos extrapiramidales y la mejoría en los síntomas negativos fueron motivos por los que el uso de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación quedó muy extendido a partir de 1990. En su perfil de efectos adversos metabólicos a tener en cuenta, destacaban la aparición de sobrepeso, la alteración del perfil lipídico (elevación del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad e hipertrigliceridemia) y la aparición de alteraciones en el metabolismo de la glucosa en forma de glucosa basal alterada (GBA), intolerancia a la glucosa (ITG) o DM, o la descompensación metabólica de pacientes diabéticos. En diciembre de 2003, la Food and Drug Administration ya alerta sobre la relación entre los antipsicóticos atípicos y la hiperglucemia, y hace la recomendación de incluir este dato en su ficha técnica.

El estudio de la relación DM-TMS y su fisiopatología estuvo dificultado durante muchos años por la realización de estudios retrospectivos en los que no se recogían factores de riesgo clásicos o mayores para presentar DM (obesidad, antecedentes familiares, etc.) independientemente del tratamiento realizado. Por otra parte, se observaba una importante tasa de infradiagnóstico, al tratarse de pacientes que permanecían asintomáticos o negaban su consentimiento para realizar determinaciones de glucosa plasmática. La posterior realización de estudios prospectivos con determinaciones de glucosa basal o de test de sobrecarga oral, así como de estudios en primeros episodios, ayudó a realizar una aproximación a los motivos del elevado riesgo de DM en esta población.

FISIOPATOLOGÍA

Aunque se ha evidenciado una clara relación entre un aumento de la resistencia a la insulina en pacientes con TMS, la fisiopatología de esta relación no queda totalmente clara y es presumiblemente multifactorial.

Por otra parte, los estudios tratan de esclarecer la relación entre los antipsicóticos de segunda generación y la DM (sin quedar exentos en esta relación los antipsicóticos clásicos), aunque existen otros psicofármacos (ampliamente utilizados en la depresión, la ansiedad, el trastorno bipolar y la esquizofrenia) que asocian incremento del apetito, sedación y aumento de peso a expensas de la grasa abdominal; en consecuencia, un desarrollo de resistencia a la insulina. Hablamos de fármacos antidepresivos o estabilizadores del ánimo.

El incremento de peso observado en pacientes afectos de TMS tratados es uno de los factores determinantes, aunque no el único, en la aparición de alteraciones en el metabolismo de la glucosa. No todos los pacientes que desarrollan DM presentaban sobrepeso (figura 1).

La acción de los antipsicóticos de segunda generación o atípicos sobre determinados receptores condiciona un incremento en el apetito y en consecuencia una hiperfagia y aumento de peso. Este aumento de peso estaría relacionado con la aparición de DM y, como en el caso de la olanzapina, aparecería en los primeros meses y se mantendría durante el tratamiento, por lo que afectaría el curso de la enfermedad.

Los receptores implicados en este proceso son, entre otros, los receptores de la serotonina 2C (5HT2C), los receptores de la histamina 1 (H1) y los muscarínicos 3 (M3).

La combinación en el efecto sobre varios de estos receptores, como en el caso de la olanzapina o la clozapina, hace que hayan sido los fármacos en los que se describe una mayor prevalencia de alteraciones metabólicas (tabla 1).

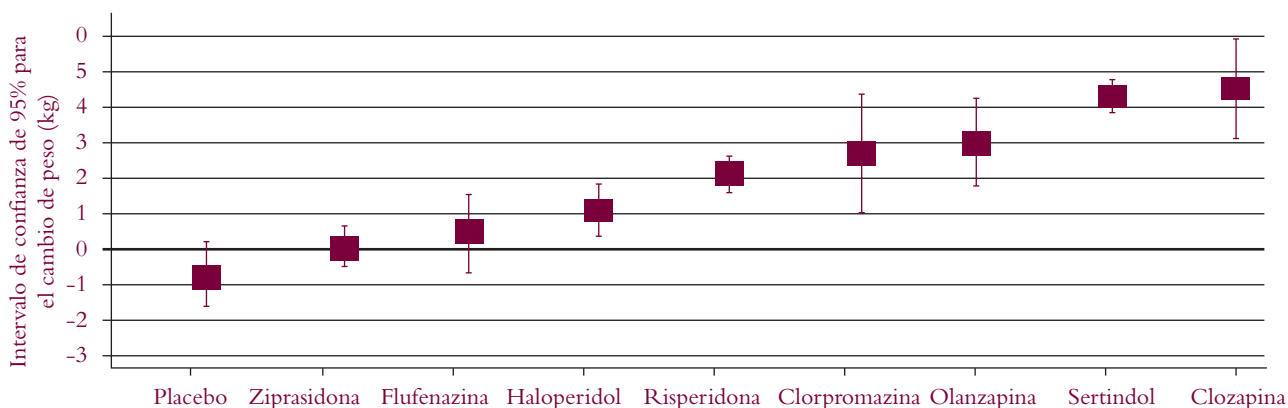
Así, a la existencia de un paciente esquizofrénico con riesgo aumentado de presentar alteraciones metabólicas inherente a la propia enfermedad (factores ambientales, ¿genéticos?, etc.) se suma el uso de fármacos que potencian de forma significativa este efecto. Ello conduce a la aparición de una progresiva resistencia a la insulina que se traduce en alteraciones en el metabolismo de la glucosa (GBA, ITG) con hiperinsulinemia, fallo de las células beta y aparición de DM (figura 2).

Tabla 1. Efectos secundarios derivados de la actividad de los fármacos sobre los receptores

Actividad sobre el receptor	Efecto secundario
Antagonismo 5-HT2C	Aumento de peso, diabetes
Antagonismo 5-HT1A	Aumento de peso
Antagonismo H1	Aumento de peso, diabetes, sedación
Antagonismo D2	Síntomas extrapiramidales, aumento de peso, alteraciones endocrinas
Antagonismo M1	Síntomas anticolinérgicos
Antagonismo M3	Diabetes

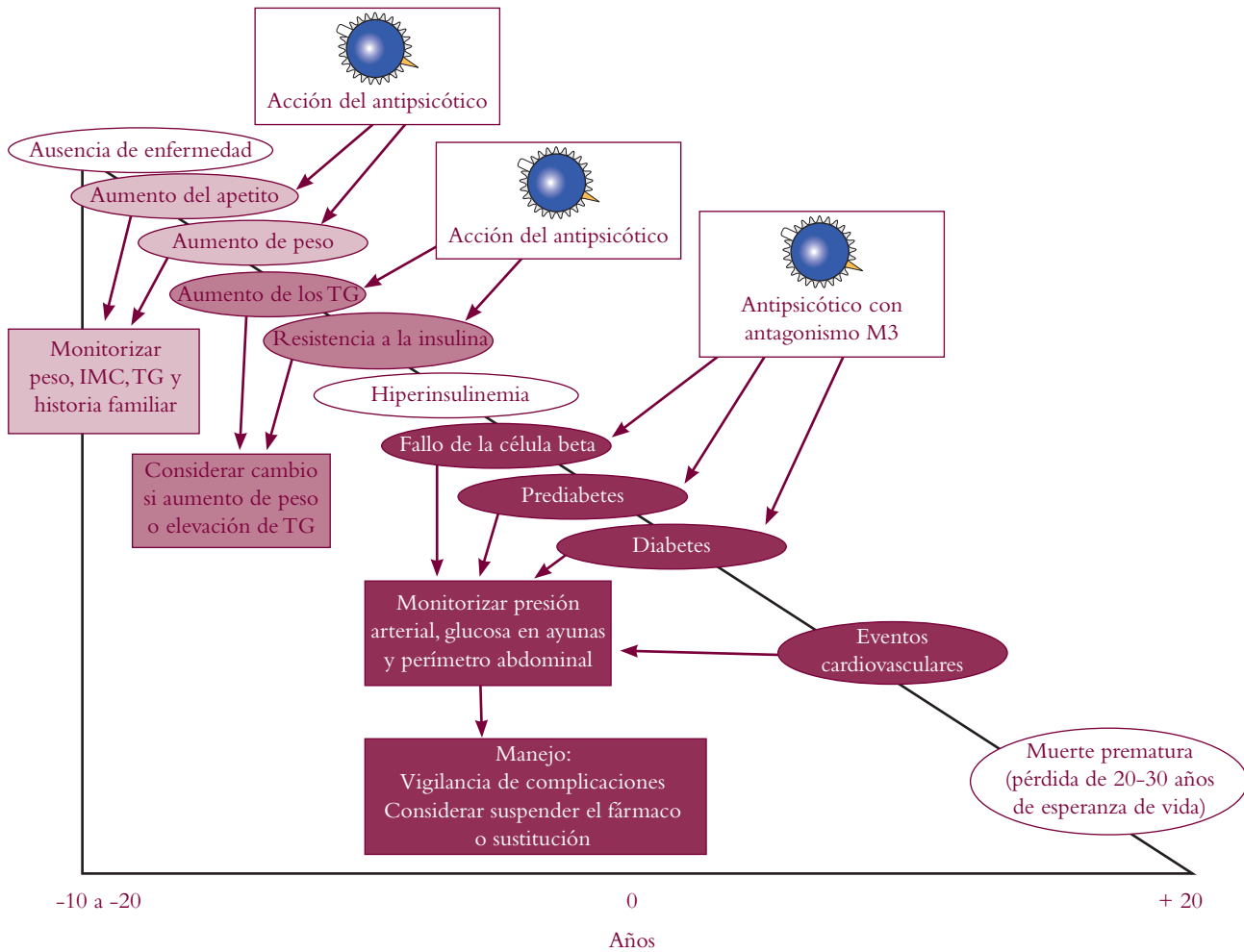
Obtenido de Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Molecular Psychiatry* 2008;13:27-35.

Figura 1. Cambios de peso tras 10 semanas de tratamiento a dosis estándar



Fuente: Modificado de Allison D, Mentore J, Heo M, Chandler L. Antipsychotic-Induced Weight Gain: A Comprehensive Research Synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.

Figura 2. Fisiopatología de las alteraciones del metabolismo de la glucosa



IMC: índice de masa corporal; TG: triglicéridos.

Son aspectos fundamentales en esta evolución la presencia de factores de riesgo previos al tratamiento, así como la descripción en algunos estudios de una anormal homeostasis de la glucosa en pacientes esquizofrénicos no tratados; algunos autores introducen la controversia (a la espera de estudios concluyentes) de si la esquizofrenia se comporta como factor de riesgo independiente.

PREVALENCIA DE LA DIABETES EN EL TRASTORNO MENTAL SEVERO

La prevalencia de DM en el TMS varía entre los estudios realizados. Bushe, en su revisión (2004), destacó la heterogeneidad de los estudios, con prevalen-

cias del 15% entre pacientes con esquizofrenia. También afirmó un porcentaje similar de pacientes con ITG.

Hay que destacar, entre otros, el estudio realizado por Cohen en 2006 con determinación de parámetros analíticos a 200 pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, que observó un 14,5% de pacientes diabéticos, un 1,5% con GBA y un 5,5% con ITG. Del 14,5% de pacientes con DM tipo 2, 6,5% fueron nuevos casos, hecho que traduce el habitual infradiagnóstico en las poblaciones estudiadas.

En el caso de pacientes con diagnósticos de trastorno esquizoafectivo o bipolar, se describen prevalencias de 2 a 3 veces superiores a la población general.

PREVENCIÓN Y MANEJO DEL PACIENTE DIABÉTICO

Factores como la obesidad, el sedentarismo, las dietas poco saludables o los efectos metabólicos del tratamiento y que se relacionaban con la aparición de DM serán los mismos factores que, sumados a otros como la baja adherencia al tratamiento, el acceso limitado a la atención sanitaria general y con frecuencia la escasa conciencia de enfermedad, determinarán su manejo.

A pesar de los inconvenientes, el profesional debe tener clara tanto la necesidad de emplear tratamiento psicofarmacológico para la estabilización del paciente como los objetivos de control metabólico, que deben ser los mismos que para la población general.

La comunicación entre el especialista en Psiquiatría y el médico de Atención Primaria es necesaria en el manejo del paciente diabético, así como en la prevención de nuevos diagnósticos. Es necesario individualizar la prescripción psicofarmacológica en aras de reducir el impacto metabólico, sobre todo en pacientes de riesgo.

Antipsicóticos atípicos como la clozapina, la olanzapina, la quetiapina o en menor medida la risperidona han demostrado incrementar el riesgo de DM. Otros fármacos como los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, los inhibidores de la monoamino-oxidasa o eutimizantes (sales de litio o ácido valproico) también han mostrado incrementos significativos de peso, hecho que puede traducirse en un riesgo incrementado de alteraciones del metabolismo de la glucosa (tabla 2).

Otros fármacos han mostrado menor afectación metabólica. Es el caso de antipsicóticos de segunda generación como la ziprasidona o el aripiprazol, inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina, y eutimizantes como el topiramato o lamotrigina (tabla 3).

Aunque algunos autores recomiendan el inicio de los tratamientos con fármacos de menor efecto metabólico, no siempre será posible evitarlos, ya que se ha observado que precisamente su mayor potencia o indicación específica ante determinados cuadros psiquiátricos los harán imprescindibles. Es el caso de la clozapina, indicada en la esquizofrenia resistente, en cuyo caso será difícil disponer de alternativas. En cualquier caso, será necesario mejorar la psicopatología para poder mejorar el control metabólico.

Tabla 2. Riesgo de incremento de peso en relación al uso de psicofármacos

Psicofármaco	Aumento de peso
Antidepresivos	
Bupropión	0
Inhibidores de la MAO	***
Mirtazapina	**
Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina	0/+
Inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina	0
Antidepresivos tricíclicos	***
Estabilizadores del ánimo	
Carbamazepina	**
Ácido valproico	****
Lamotrigina	+/-
Litio	***
Oxcarbazepina	**
Antipsicóticos	
Aripiprazol	+/-
Clorpromazina	****
Clozapina	*****
Haloperidol	+/-
Olanzapina	****
Quetiapina	***
Risperidona	***
Ziprasidona	+/-

El número de asteriscos indica el grado de relación con el incremento de peso.

0/+ El fármaco no presenta efecto sobre el peso o puede causar aumento de peso.

+/- Puede causar aumento o pérdida de peso.

Modificado de McIntyre RS, Leiter L, Yale JF, Lau D, Stip E, Ur E, et al. Schizophrenia, glycemia and antipsychotic medications: an expert consensus review. Canadian Journal of Diabetes 2005;29(2):113-21.

MAO: monoamino oxidasa.

El incremento de peso tras el inicio del tratamiento debería ser un signo de alarma que obligue a descartar alteraciones metabólicas. La intervención precoz tanto para introducir medidas preventivas como para modificar el tratamiento será la clave para evitar un mayor efecto metabólico sobre el paciente y facilitará una pérdida de peso que puede ser dificultosa a largo plazo.

Tabla 3. Antipsicóticos atípicos y riesgo cardiometabólico

Antipsicótico	Riesgo cardiometabólico/dislipemia/diabetes		
	Consenso de expertos	CATIE	FDA
Clozapina	Riesgo definido	No estudiado	Alerta de diabetes
Olanzapina	Riesgo definido	Riesgo definido	Alerta de diabetes
Risperidona	No concluyente	Intermedio	Alerta de diabetes
Quetiapina	No concluyente	Riesgo definido	Alerta de diabetes
Ziprasidona	Datos limitados	Bajo riesgo	Alerta de diabetes
Aripiprazol	Datos limitados	No estudiado	Alerta de diabetes

CATIE: Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness; FDA: Food and Drug Administration.

Obtenido de Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:171-9.

Además de una adecuada prescripción en cuanto a los psicofármacos, el tratamiento de la DM no difiere del de la población general. La metformina se ha demostrado como indispensable, así como un posible tratamiento preventivo en el incremento de peso asociado a los antipsicóticos de segunda generación. Valoraremos el resto de los fármacos en función de las características del paciente (autonomía, adherencia, apoyo familiar, institucionalización, patología de base, etc.). No existe en la literatura revisada una pauta específica de manejo en el TMS o interacciones entre los fármacos empleados en el control glucémico y los psicofármacos. La selección o combinación de psicofármacos con un perfil más favorable, como por ejemplo el topiramato o el bupropión, puede favorecer un efecto anorexígeno en esta población.

Los ingresos del paciente con TMS en centros monográficos, aunque puedan ser de corta duración (de uno a tres meses en caso de patología aguda), nos dan la oportunidad de iniciar o reforzar una adecuada educación diabetológica tanto del paciente como de sus cuidadores. Con frecuencia será una intervención mínima y será necesario establecer unos circuitos de seguimiento apropiados con Atención Primaria y centros de salud mental ambulatorios.

En materia de prevención, destacaríamos inicialmente la valoración del perfil del paciente (factores de riesgo para presentar DM, estudio basal) y, en consecuencia, la selección del fármaco, cuya prescripción debe ir siempre acompañada de recomendaciones dietéticas y del fomento de la actividad física (dirigidas al paciente, la familia o los cuidadores). Son medidas difíciles de mantener en esta población, aunque efectivas mediante la introducción de programas de actividad física y modificación de hábitos. Será

importante, además, el manejo del resto de los factores de riesgo cardiovascular asociados con objetivos similares a la población general.

A finales del año 2003 se desarrolló un documento de consenso sobre fármacos antipsicóticos, DM y obesidad que destacaba la necesidad de protocolizar una serie de controles al inicio y durante el tratamiento con fármacos con efecto demostrado sobre el metabolismo de la glucosa (tabla 4).

Estas recomendaciones, aunque dirigidas al uso de los antipsicóticos de segunda generación, podrían ampliarse a otros fármacos, como son el ácido valproico o las sales de litio, también ampliamente utilizados. Incluso se ha sugerido su aplicación a todos los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo independientemente de su tratamiento.

Finalmente y dada la relación entre DM y depresión, que puede influir en el grado de control y en la aparición de complicaciones, será importante reconocer la aparición de clínica compatible con depresión por parte del profesional e incluso sospecharla en caso de dificultad en el control metabólico.

PUNTOS CLAVE

- Existe una prevalencia de DM u otras alteraciones del metabolismo de la glucosa superior a la de la población general en los pacientes afectados de TMS.
- Tanto su elevada prevalencia como la dificultad en su manejo justifican una revisión sobre el abordaje de la DM en esta población.

Tabla 4. Recomendaciones del documento de consenso 2003

	Basal	4 semanas	8 semanas	12 semanas	Cada 4 semanas	Anualmente	Cada 5 años
Historia personal/ familiar	X					X	
Peso (IMC)	X	X	X	X	X		
Perímetro abdominal	X					X	
Presión arterial	X			X	X	X	
Gucosa basal	X			X	X	X	
Perfil lipídico	X			X	X		X

IMC: índice de masa corporal.

Obtenida del American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the study of obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004;65:267-72.

- Existe un infradiagnóstico habitual de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa en el paciente afecto de TMS.
- La fisiopatología de la relación DM-TMS no queda totalmente clara y presumiblemente es multifactorial.
- Estableceremos objetivos de control con relación a las características del paciente.
- Es necesario individualizar la prescripción psicofarmacológica en aras de reducir el impacto metabólico, sobre todo en pacientes de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- Bushe C, Holt R. Prevalence of diabetes and glucose intolerance in patients with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 2004;184:67-71.
- American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the study of obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004;65:267-72.
- Lieberman JA III. Metabolic changes associated with antipsychotic use. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6[suppl 2]:8-13.
- Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159(4):561-6.
- Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:171-9.
- Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1997-2004.
- Krishnadev N, Abramson BL, Chisholm R, Leiter LA, Hales S, Schwartz R, et al. Atypical antipsychotics, schizophrenia, and cardiovascular risk: What family physicians need to know. *BCM J* 2008;50(8):444-50.
- Lean M, Pajonk FG. Patients on atypical antipsychotic drugs. Another high-risk group for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1597-605.
- Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24(6):1069-78.
- Woo V, Harris SB, Houlden RL. Canadian Diabetes Association Position Paper: Antipsychotic medications and associated risks of weight gain and diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* 2005;29(2):111-12.
- Llorente MD, Urrutia V. Diabetes, psychiatric disorders, and the metabolic effects of antipsychotic medications. *Clinical Diabetes* 2006;24(1):18-24.
- DE Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in Elath care. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.
- Amani R. Is dietary pattern of schizophrenia patients different from healthy subjects? *BMC Psychiatry* 2007;7:15.
- Nihalani N, Scwartz TL, Siddiqui UA, Megna JL. Weight gain, obesity and psychotropic prescribing. *J Obes* 2011;2011:893629.

- Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Molecular Psychiatry* 2008;13:27-35.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
- De Hert M, Dekker JM, Wood D, Hahl HG, Möller HJ. Enfermedad cardiovascular y diabetes en personas con enfermedad mental grave. Declaración de la posición de la Sociedad Psiquiátrica Europea (EPA), respaldada por la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)* 2009;2(1):49-59.
- Cohen D, Stolk RP, Grobbee DE, Gispen-De Wied CC. Hyperglycemia and diabetes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Diabetes Care* 2006;29(4):786-91.
- Viñas L, Fernández M, San Emeterio L, Martín-López LM. Detección de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con psicosis. *Aten Primaria* 2011;43:386-7.
- McIntyre RS, Leiter L, Yale JF, Lau D, Stip E, Ur E, et al. Schizophrenia, glycemia and antipsychotic medications: an expert consensus review. *Canadian Journal of Diabetes* 2005;29(2):113-21.
- Meyer JM, Davis VG, Goff DC, McEvoy JP, Nasrallah HA, Davis SM, et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE schizophrenia trial: prospective data from phase 1. *Schizophr Res* 2008;101:273-86.
- Cimo A, Stergiopoulos E, Cheng C, Bonato S, Dewa CS. Effective lifestyle interventions to improve type II diabetes self-management for those with schizophrenia or schizoaffective disorder: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2012;12:24.
- Wu RR, Zhao JP, Jin H, Shao P, Fang MS, Guo XF, et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain. A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(2):185-93.
- Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 23:30-8.
- Saiz-Ruiz J, Saiz-González MD, Alegría AA, Mena E, Luque J, Bobes J. Impacto del consenso español sobre salud física del paciente con esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)* 2010;3(4):119-27.
- Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 2006;51(8):480-91.

Estudio PREDAPS: resultados de la etapa basal

Francisco Javier García Soidán¹, Rosario Serrano Martín², Sara Artola Menéndez³, Josep Franch Nadal⁴, Alicia Díaz-Redondo⁵, Enrique Regidor⁶ y Grupo de Estudio PREDAPS*

¹Médico de familia. Centro de Salud de Porriño (Pontevedra). Miembro de la Red de Grupos para el estudio de la Diabetes en Atención Primaria. ²Médico de familia. Centro de Salud Martín de Vargas. Madrid. ³Internista. Centro de Salud Hereza. Leganés (Madrid). ⁴Médico de familia. ABS Raval Sud. Barcelona. ⁵Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ⁶Universidad Complutense de Madrid

Uno de los objetivos de la Red de Grupos para el estudio de la Diabetes en Atención Primaria (RedGDPS) es la investigación. Esta faceta se ha ido desarrollando de manera especial en los últimos años con la realización de diversos estudios, como han sido el de la evolución de los indicadores de la calidad en diabetes, el desarrollo de la historia clínica informática en diabetes en las diferentes comunidades autónomas o el estudio de la prevalencia de la enfermedad renal en diabéticos en España. Sin embargo, el estudio PREDAPS (Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria) es la apuesta más ambiciosa con la que cuenta en la actualidad la RedGDPS.

A continuación presentaremos brevemente algunos aspectos del diseño del estudio y de los resultados de los que disponemos sobre la etapa basal en el momento actual.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo general

Determinar el riesgo de diabetes y de complicaciones vasculares en los pacientes prediabéticos e identificar los factores asociados a esos riesgos.

Objetivos específicos

- Determinar la incidencia de diabetes tipo 2 en los individuos con prediabetes.
- Identificar los factores asociados al desarrollo de diabetes tipo 2 en los individuos con prediabetes.
- Estimar la incidencia de complicaciones micro- y macrovasculares en los individuos con prediabetes.

- Identificar los factores asociados al desarrollo de complicaciones micro- y macrovasculares en los individuos con prediabetes.
- Identificar los factores de riesgo que incrementan el riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2 y complicaciones vasculares en individuos prediabéticos con respecto a sujetos sin alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

DISEÑO

Se trata de un estudio prospectivo en el que se prevé seguir a una cohorte de sujetos prediabéticos y a otra cohorte de sujetos sin alteraciones en el metabolismo de la glucosa durante 10 años.

Población de estudio

Pacientes de ambos sexos que acuden a los centros de Atención Primaria de salud con una edad superior a los 29 años e inferior a los 75 años y que firmen el consentimiento informado.

Criterios de inclusión

En la cohorte de sujetos prediabéticos se incluirán pacientes con prediabetes que cumplan al menos uno de los dos siguientes criterios:

- Glucemia plasmática en ayunas entre 100-125 mg/dl o
- HbA_{1c} (hemoglobina glucosilada) entre 5,7-6,4%.

En la cohorte de sujetos sin alteraciones en el metabolismo de la glucosa se incluirán los pacientes que no cumplan ninguno de los dos criterios que definen la cohorte de sujetos prediabéticos.

Criterios de exclusión

Se excluirán los pacientes que presenten alguno de los siguientes procesos:

- Diabetes.
- Enfermedad terminal.
- Embarazo.
- Cirugía mayor o ingreso hospitalario en los tres meses previos.
- Enfermedades hematológicas que interfieran en el valor de la HbA_{1c}.

RESULTADOS DE LA ETAPA BASAL

A falta de dos semanas para el cierre del período de inclusión de pacientes del estudio, se han reclutado 1.892 pacientes por un total de 125 investigadores distribuidos a lo largo de todo el territorio nacional.

Un 49,2% de los sujetos incluidos son varones y un 50,8% mujeres, de los cuales 1.066 pertenecen a la cohorte de personas con prediabetes y 826 a la cohorte de sujetos sin alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Dentro de la cohorte de sujetos con prediabetes, un 26,2% tenía únicamente glucemia basal alterada, un 24,6% una HbA_{1c} alterada y el 49,2% tenía ambas alteraciones.

Dentro de los antecedentes familiares, destaca una mayor frecuencia de casos de diabetes e hipertensión arterial en la cohorte de personas con prediabetes. Lo mismo ocurre en relación con los antecedentes personales (tabla 1).

No se observaron diferencias en cuanto a los hábitos alimenticios ni en el porcentaje de personas sedentarias en

ambas cohortes, excepto en el porcentaje de fumadores, que era mayor en el grupo de personas sin prediabetes. El consumo de estatinas y antihipertensivos era mayor en el grupo de sujetos con prediabetes.

En relación con los datos de la exploración física, se observan unos valores significativamente más elevados de la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el índice de masa corporal (IMC) y el perímetro abdominal en el grupo de personas con prediabetes.

Por último, en cuanto a los resultados de los datos analíticos, se observan valores significativamente más bajos de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y más elevados de glucemia, HbA_{1c}, triglicéridos y ácido úrico en la cohorte de personas con prediabetes.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Lo más destacable del estudio ha sido la gran dificultad que han tenido la mayor parte de los investigadores para incluir personas sin alteraciones de los hidratos de carbono, debido a la gran prevalencia de la prediabetes en nuestra población. Por dicho motivo es superior el número de pacientes con prediabetes de la muestra. El número de sujetos incluidos hasta finales de agosto de 2012 suponía el 60% del total estimado.

En relación con la distribución de los pacientes dentro de las cohortes, cabe destacar el número elevado de sujetos que presentan ambas alteraciones, glucemia en ayunas y HbA_{1c} elevadas, en relación con lo observado en estudios similares¹.

En cuanto a los antecedentes familiares y personales, se ha encontrado una mayor frecuencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en el grupo de personas con prediabetes, tal y como era de esperar. Sin embargo, no hay diferencias significativas en cuanto al estilo de vida.

Tal y como era previsible, las personas con prediabetes tienen unos valores más elevados de presión arterial, IMC y perímetro abdominal.

Por último, pueden observarse unas alteraciones analíticas propias de pacientes con síndrome metabólico (glucemia y triglicéridos elevados, y cHDL más bajo) en las personas con prediabetes, tal y como era esperable.

Tabla 1. Antecedentes personales (%)

	Prediabéticos	No prediabéticos
Infarto agudo de miocardio	2,3	0,7
Angina	3,0	1,2
Revascularización coronaria	2,4	0,6
Ictus	1,6	1,1
Arteriopatía periférica	1,3	1,1
Hipercolesterolemia	55,4	41,5
Hipertensión arterial	52,9	35,7

PUNTOS CLAVE

- El estudio PREDAPS supone una gran apuesta en investigación para la RedGDPS en la que se han involucrado un total de 125 investigadores.
- Existe una prevalencia muy elevada de personas con prediabetes en nuestro medio, por lo que ha sido difícil la captación de personas sin alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono.
- En nuestra población, se ha encontrado un porcentaje mayor de personas que presentan simultáneamente ambas alteraciones, glucemia basal y HbA_{1c} alteradas.
- Los resultados relativos a los antecedentes familiares y personales, la exploración física y los datos analíticos son concordantes con los obtenidos en estudios similares.

*AUTORES

Andalucía: Ávila L, De la Flor M, Ferreiro M, Gómez-García M, Jurado A, Losada C, Mancera J, Paniagua F, Pérez-Álvarez P. **Aragón:** Gutiérrez-Moreno F, Millaruelo J, Reixa S, Sangrós F, Sanz G, Torrecilla J. **Asturias:** Álvarez-Guisasola F, Macía R. **Baleares:** Borrás A, Seguí M. **Canarias:** Brito M, Carrillo L, Gutiérrez-Pérez A, Hernández-Monroy A, Monzón A, Navarro E,

Suárez-Casañas D. **Cantabria:** Colas R, Muñoz P. **Castilla-La Mancha:** Comas J, Cordero B, De Castro C, Massó J, De Santiago A. **Castilla y León:** Gamarra J, Gutiérrez-Almaraz M, Ortega F, Sánchez-Cabrero L, Álvarez-Torices J. **Cataluña:** Armengol O, Benito B, Birules M, Bobé M, Bosch R, Cabré J, Cuatrecasas G, González-Pastor J, López-López R, Mata M, Mundet X, Mur T, Porta N, Pujol R, Rodríguez-Poncelas A, Romera L, Roura P, Ruiz I, Villaro M. **Extremadura:** Carramiñana F, Igual D, Moreno A, García-Gallego F, Prieto L, Velasco J. **Galicia:** Boente C, Durán C, Blanco C, Malo F, Plana R. **Madrid:** Álvarez-Álvarez B, Barutell L, Bedoya M, Del Castillo M, Domínguez-Navarro D, Ibáñez M, Iglesias R, Llanes R, López-Palomar R, Mansilla M, Marín M, Martínez-Sanz F, Mayayo M, Nogales P, Obaya J, Pérez-Sánchez F, Rodríguez-Alonso J, Rollán MA, Rollán M, Saenz I, Sagredo J, Gijón M, Lorenzo A, Ruiz A. **Murcia:** García-Giralda L, González-Barberá M, Granero E, Martínez-Candela J, Poveda S, Sánchez-Pinilla M, Antón J, Iniesta A. **Navarra:** Buil P, Díez J, Mendo L. **País Vasco:** Ezkurra P, Gutiérrez-Angulo L, Martínez-Pérez R, Rubio J, Gómez-Santamaría A, Oria C. **La Rioja:** Torres J, Babace C. **Valencia:** Carbonell F, Casorrán A, De la Sen C, Monleón J, Navarro J, Pardo J, Ripoll J, Ruiz M, Salanova A.

AGRADECIMIENTOS

A Novartis y Sanofi, por su incondicional apoyo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, et al. HbA_{1c} 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of

prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2011;378:147-55.