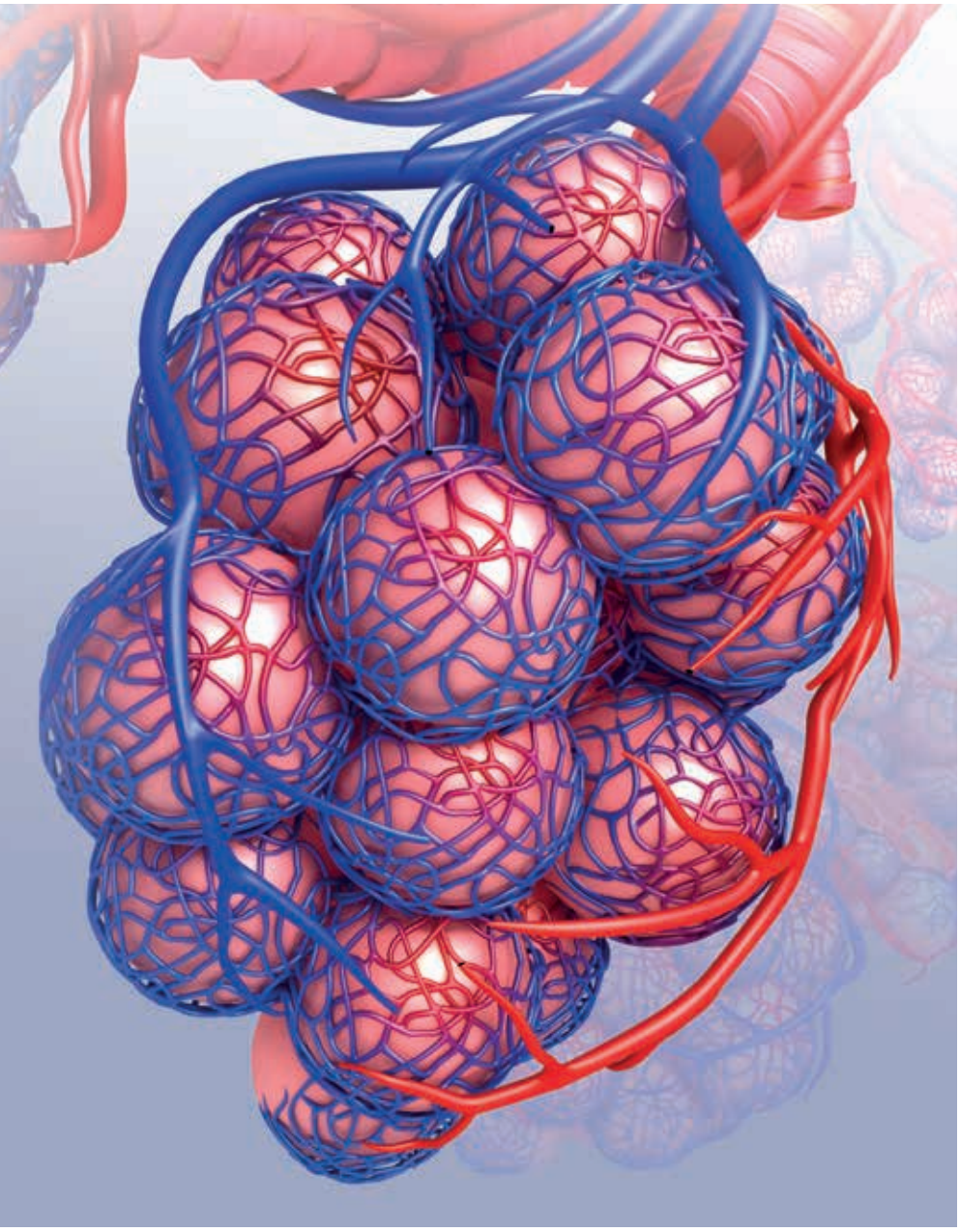
Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

Diabetes práctica

Volumen 09 - Número 04 - 2018
Periodicidad trimestral

Actualización y habilidades en Atención Primaria



01 Editorial
Elaboración de cadenas de valor (también para la diabetes mellitus tipo 2)
Jordi Varela Pedragosa
Página 122

02 Diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Revisión no sistemática
Francisco Javier Callejas González, Pedro José Pinés Corrales, Antonio Rafael González Cabrera, Marta Genovés Crespo
Página 125

03 Inyección con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1
Ángeles Álvarez Hermida
Página 135

04 Diabetes mellitus y patología forense
Josep Castellá García, Josep Franch Nadal
Página 140

05 Experiencia de un *rising* en la EASD Berlín 2018
Martín Montero Gumucio
Página 146

euromedice
VIVACTISGROUP

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Fundación redGDPS

Director:
Pedro Muñoz Cacho

Secretario de redacción:
Josep Franch Nadal
Juan Martínez Candela
José Manuel Millaruelo Trillo

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

euromedice VIVACTISGROUP

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

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

© Copyright 2018: De los autores.
© Copyright de la edición 2018: 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 refleja que los pacientes con diabetes presentan engrosamiento de la lámina basal del alvéolo, del epitelio y los capilares pulmonares, así como mayores grados de fibrosis, enfisema centrolobular y microangiopatía en los hallazgos histológicos del pulmón.

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

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

SUMARIO:

EDITORIAL

Elaboración de cadenas de valor (también para la diabetes mellitus tipo 2) 122
Jordi Varela Pedragosa

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Revisión no sistemática 125
Francisco Javier Callejas González, Pedro José Pinés Corrales, Antonio Rafael González Cabrera, Marta Genovés Crespo

HABILIDADES PRÁCTICAS

Inyección con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 135
Ángeles Álvarez Hermida

CASO CLÍNICO

Diabetes mellitus y patología forense 140
Josep Castellá García, Josep Franch Nadal

RINCÓN DEL *RISING*. REFRESCANDO LA DIABETES

Experiencia de un *rising* en la European Association for the Study of Diabetes Berlín 2018 146
Martín Montero Gumucio

Elaboración de cadenas de valor (también para la diabetes mellitus tipo 2)

Jordi Varela Pedragosa
Colaborador docente. Escuela Superior de Administración y Dirección de Empresas (ESADE). Editor de Avances en Gestión Clínica. *Barcelona*

La confección de una trayectoria clínica debería ser un proceso participado entre todos los implicados: pacientes, médicos, enfermeras y trabajadores sociales. La idea es que todos, enfermos y profesionales, actúen con reglas consensuadas, factibles y basadas en la evidencia y que, además, el paciente las entienda y las comparta. Las trayectorias clínicas reducen el desorden de la medicina fragmentada y fuerzan a la homologación de los procesos, pero tienen sus limitaciones, especialmente cuando aparecen las complicaciones sanitarias y sociales.

¿QUÉ ES UNA CADENA DE VALOR?

Una cadena de valor, o ruta asistencial, es un instrumento de gestión que busca una única finalidad: la mejora de los resultados clínicos. La voluntad de elaborar una cadena de valor lleva implícito el deseo de ir más allá de la simple coordinación que supone el hecho de haber acordado una trayectoria clínica y, por ello, se deberá fomentar el trabajo en equipo multidisciplinar, además de tener una visión extensiva de todo el proceso.

¿CUÁLES SON LOS ELEMENTOS BÁSICOS DE LAS CADENAS DE VALOR (A PROPÓSITO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2)?

Para elaborar una cadena de valor es necesario disponer, en primer lugar, de una trayectoria clínica previa, sobre la que el equipo impulsor irá construyendo los cinco elementos imprescindibles, de acuerdo con la propuesta *care delivery value chain* hecha por Michael Porter y Elizabeth Teisberg en *Redifining Health Care*[1]. Para hacerlo más comprensible, explicaremos cómo deberían abordarse estos cinco elementos en la elaboración de una cadena de valor del proceso de diabetes mellitus tipo 2.

Criterios de inclusión de pacientes

Sería recomendable que los promotores de la cadena de valor se ciñeran a los pacientes que pueden llevar una vida normal o casi normal, pero, en cambio, se debería excluir a los que requieran necesidades sociales y sanitarias complejas, ya que en ellos las protocolizaciones quedan fuera de lugar debido a que la metodología de trabajo entonces se fundamenta en la evaluación integral y los planes individualizados.

Definición de los resultados que se quieren alcanzar (*outcomes*)

Definir cuáles son los parámetros que se van a tener en cuenta para evaluar la adecuación de las actividades clínicas es un aspecto fundamental de las cadenas de valor, en el sentido de que todos los esfuerzos se deberían orientar a conseguir que los pacientes vivan más y mejor, y por ello se debería ir más allá de los indicadores de proceso como la hemoglobina glucosilada o el control periódico de la presión arterial, del peso o de la retina para ampliar el abanico de indicadores y empezar a evaluar aspectos del nivel de autocuidado de los pacientes, de su implicación en las decisiones clínicas, de su capacidad de ser independientes en sus actividades de la vida diaria o de su salud psicosocial[2].

Atención centrada en los pacientes

Muchos médicos están convencidos de que el hecho de tener una relación franca y abierta con sus pacientes equivale a compartir decisiones, pero una revisión sistemática[3] ha puesto al descubierto que, en las unidades donde no hay programas que fomentan explícitamente esta metodología, los niveles de implicación y de adherencia por parte de los pacientes son muy bajos.

Otra revisión sistemática, esta de Cochrane[4], concluye que las decisiones compartidas mejoran el grado de conocimiento y la percepción por parte de los pacientes acerca de los riesgos inherentes a su situación clínica, además de reducir los tradicionales conflictos de comunicación; por ello, se considera que escuchar a los pacientes e implicarlos en sus

procesos clínicos es una dinámica que aumenta la adherencia a las recomendaciones y tratamientos. Muchos piensan que la falta de tiempo en las consultas es una de las principales barreras para la difusión de las decisiones compartidas, a pesar de que otros estudios indican que su introducción no genera alargamientos en los tiempos de las consultas, más allá, como es obvio, del período de aprendizaje[5].

Por todo ello, la cadena de valor de la diabetes mellitus tipo 2 debería contemplar estrategias formativas en entrevista motivacional y decisiones compartidas. Además, se deberían elaborar materiales de apoyo (*decision aids*) como facilitadores de la atención centrada en los pacientes. En este sentido, es recomendable seguir de cerca los trabajos de Knowledge and Evaluation Research (KER) Unit, la unidad de investigación liderada por Víctor Montori en la Mayo Clinic.

Trabajo en un equipo multidisciplinar

Una vez delimitadas las reglas de juego mediante la definición de una trayectoria, la tipología de pacientes que se ha de seleccionar, su intensidad de implicación y los objetivos que se quieren conseguir, llega el momento de definir los elementos organizativos de trabajo en un equipo multidisciplinar. Estas propuestas pueden ser relativamente sencillas, como las interconsultas presenciales, telefónicas o telemáticas entre profesionales de la Atención Primaria y del hospital, o la programación de sesiones amplias con participación de trabajadores sociales, enfermeras, médicos de familia y otros especialistas implicados; o más complejas, como la constitución de unidades de gestión clínica transversales con profesionales adscritos a plena dedicación. Sea cual sea el modelo adoptado, lo más importante es señalar que la esencia de una cadena de valor radica en la voluntad de superar la forma tradicionalmente fragmentada de trabajar.

Accesibilidad y adherencia

La cadena de valor debe contemplar, además, análisis de circuitos para reducir las cargas que los planes terapéuticos complejos ocasionan a las personas, muchas de ellas con niveles de comprensión reducidos. En este punto, se debería introducir metodología de «medicina mínimamente disruptiva»[6] (otro producto de la factoría KER Unit) para aprender a ajustar la carga del tratamiento a la capacidad de comprensión de cada paciente[7]. Por otro lado, para mejorar circuitos y reducir cargas burocráticas, se deberían utilizar técnicas de diseño participativo como el *lean* o el *design thinking*, instrumentos facilitadores que van a conseguir que el contacto de los pacientes con el sistema sanitario sea lo menos incómodo posible y, si se considera oportuno, se deberían probar también aplicaciones de apoyo de *e-health*.

CONCLUSIÓN

Elaborar cadenas de valor de los procesos clínicos de las enfermedades crónicas y degenerativas, y de la diabetes mellitus tipo 2 en particular, es un imperativo ético que requiere la conjura de pacientes y profesionales, además de muchas dosis de formación y de rigor en el trabajo multidisciplinar, con la única finalidad de que las personas con diabetes vivan mejor con su enfermedad (y, si puede ser, de que también vivan más). No hacerlo es abandonar a esas personas a los rigores y a los excesos a los que los someterá la medicina fragmentada imperante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Porter ME, Teisberg EO. Redefining healthcare. Creating value-based competition on results. Boston: Harvard Business Review Press; 2006.
2. O'Connor PJ, Bodkin NL, Fradkin J, Glasgow RE, Greenfield S, Gregg E, et al. Diabetes performance measures: current status and future directions. Diabetes Care 2011;34: 1651-9.
3. Couët N, Desroches S, Robitaille H, Vaillancourt H, Leblanc A, Turcotte S, et al. Assessments of the extent to which health-care providers involve patients in decision making: a systematic review of studies using the OPTION instrument. Health Expect 2015;18:542-61.
4. Stacey D, Légaré F, Col NF, Bennett CL, Barry MJ, Eden KB, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. Cochrane Database Syst Rev 2014; CD001431.
5. Légaré F, Turcotte S, Stacey D, Ratté S, Kryworuchko J, Graham ID. Patients' perceptions of sharing in decisions: a systematic review of interventions to enhance shared decision making in routine clinical practice. Patient 2012;5:1-19.
6. Leppin AL, Montori VM, Gionfriddo MR. Minimally disruptive medicine: a pragmatically comprehensive model for delivering care to patients with multiple chronic conditions. Healthcare (Basel) 2015;3:50-63.
7. Spencer-Bonilla G, Quiñones AR, Montori VM. Assessing the burden of treatment. J Gen Intern Med 2017;32:1141-5.

Diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Revisión no sistemática

Francisco Javier Callejas González[1], Pedro José Pinés Corrales[2], Antonio Rafael González Cabrera[3], Marta Genovés Crespo[4]

[1] Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. [2] Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. [3] Centro de Salud de Balazote. Consultorio de San Pedro. Área de Gestión Integrada de Albacete. [4] Servicio de Cirugía Torácica. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

RESUMEN

El envejecimiento de la población aumenta la prevalencia de enfermedades crónicas como la diabetes mellitus (DM) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Diferentes estudios realizados con un diseño de casos y controles y de cohortes confirman la asociación existente entre DM y EPOC. Hay diferentes explicaciones plausibles que relacionan la EPOC y la DM (tabaco, menor actividad física, presencia de un estado proinflamatorio y el uso de corticoides) y también que relacionan y explican el deterioro de la función pulmonar en pacientes con DM, tratándose de una complicación principalmente microvascular. La presente revisión bibliográfica, sin ser una revisión sistemática de la literatura, pretende aproximar la relación existente entre ambas patologías a todos los profesionales implicados en su manejo práctico y aporta una serie de consejos prácticos de manejo del paciente con ambas patologías.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento de la población aumenta la prevalencia de enfermedades crónicas, tales como las enfermedades cardiovasculares, los cánceres, la diabetes mellitus (DM) o las enfermedades respiratorias como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)[1,2].

La DM supone uno de los principales retos de salud para nuestra comunidad. La International Diabetes Federation (IDF), en su última actualización del atlas de DM[3], indica la presencia de 425 millones de adultos (entre 20 y 79 años) con DM en el mundo y estima que este número aumentará hasta los 629 millones en el año 2045. En Europa, la IDF calcula la presencia de 58 millones de adultos con DM en 2017 y destaca que este número se elevará hasta los 67 millones en el año 2045. En España, el estudio Di@bet.es, realizado en población de 18 o más años de edad[4], objetivó una prevalencia de DM diagnosticada del 7,8 %, a la que habría que añadir hasta un 6 % de DM no diagnosticada. Aproximadamente, la DM tipo 2 (DM2) supone el 90 % de los casos de DM y, en estos casos, la DM puede asociarse con otras comorbilidades como la dislipemia y la presencia de hígado graso no alcohólico o de un estado proinflamatorio crónico. A largo plazo, esta patología puede dar lugar a la aparición de complicaciones microvasculares (retinopatía diabética y nefropatía diabética), macrovasculares (enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y enfermedad arterial periférica) y neuropáticas que condicionarán un incremento de morbilidad y mortalidad de los pacientes con DM.

La prevalencia de la EPOC en España no se conoce exactamente, pero se ha comprobado que aumenta progresivamente con la edad. El estudio Epidemiologic Study of COPD in Spain (EPISCAN), realizado en 11 centros españoles, determinó que la prevalencia de la EPOC en España (según los criterios de clasificación de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD]) alcanzaba el 10,2 % (el 15,1 % en varones y el 5,7 % en mujeres) en la población de 40 a 80 años[5]. La presencia de comorbilidades modifica tanto la evolución clínica como el manejo terapéutico del paciente con EPOC, lo cual generalmente contribuye a empeorar su pronóstico[6,7]. Hay que destacar que la asociación entre la EPOC y los diversos trastornos endocrinometabólicos se ha estudiado menos que otros trastornos.

En España, según dos trabajos que analizaron las comorbilidades en pacientes con EPOC hospitalizados en medicina interna por una exacerbación, se identificó una prevalencia del 29,4 % en el estudio «EPOC con comorbilidad» (ECCO), mientras que en el estudio «Exacerbaciones de EPOC en los servicios de Medicina Interna» (ESMI) alcanzaba hasta el 37 %[8]. En el ámbito extrahospitalario, en un trabajo realizado en un centro de salud en España, se observó una prevalencia de DM2 del 20 % en pacientes con diagnóstico de EPOC mayores de 40 años atendidos en esa área[9].

La presente revisión bibliográfica, sin ser una revisión sistemática de la literatura, pretende aproximar la relación existente entre ambas patologías a todos los profesionales implicados en su manejo práctico.

ASOCIACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Diferentes estudios realizados con un diseño de casos y controles han objetivado la asociación existente entre DM y EPOC. El estudio de Mannino et al.[10] puso de manifiesto en una cohorte de más de 20 000 sujetos la asociación existente (*odds ratio* [OR]: 1,5; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,1-1,9) entre EPOC y su gravedad (evaluada con la clasificación de la GOLD) con la presencia de DM, y sugiere que estos datos apoyarían la valoración de esta comorbilidad en los pacientes con EPOC. Otro trabajo realizado a partir de datos de la historia clínica electrónica de más 1 200 000 sujetos de 35 o más años de edad[11] confirmó la asociación estadística (OR: 2,04; IC del 95 %: 1,97-2,12) entre ambas enfermedades.

Los estudios de cohortes publicados hasta el momento han objetivado diferentes resultados en función de la metodología utilizada. El estudio de Rana et al. puso de manifiesto (analizando una cohorte prospectiva de más de 100 000 mujeres con un seguimiento de ocho años) que la presencia de EPOC se asociaba con un 80 % de mayor riesgo de diagnóstico de DM (riesgo relativo [RR]: 1,80; IC del 95 %: 1,1-2,8)[12]. El estudio de Lee et al. objetivó un 41 % de mayor riesgo de DM (RR: 1,41; IC del 95 %: 1,23-1,63) entre los pacientes con EPOC tras analizar una cohorte de más de 16 000 sujetos seguidos durante más de cinco años[13]. El estudio de Sode et al.[14], en cambio, mostró unos resultados discrepantes en los que podía objetivarse un incremento del riesgo que resultaba especialmente llamativo en los sujetos con EPOC que tenían entre 30 y 39 años (*hazard ratio* [HR]: 2,25; IC del 95 %: 2,17-2,33), pero con una desaparición del riesgo tras presentar hospitalización por agudización de EPOC. Como se analizará más adelante al considerar la DM como factor pronóstico en el paciente con EPOC, un posible factor de confusión que podría darse en los pacientes que precisan hospitalización por agudización de su EPOC es la presencia de un menor índice de masa corporal (IMC) en estos pacientes, lo que modificaría de manera secundaria el riesgo para desarrollar DM.

En el análisis de la DM como factor pronóstico en el paciente con EPOC, debemos diferenciar entre resultados a corto y largo plazo para poder comprender las discrepancias que existen entre diferentes estudios. Ho et al., en un estudio realizado con 2015 pacientes con diagnóstico reciente de EPOC seguidos durante tres años, objetivaron que tanto el diagnóstico previo de DM como el diagnóstico incidente de DM condicionaba un aumento de la mortalidad en estos pacientes[15]. Otros trabajos como el de Miller et al., el de Divo et al. o el de Gudmundsson et al. también confirmaron un aumento del riesgo de mortalidad (HR: 1,7, IC del 95 %: 1,2-2,4; HR: 1,54, IC del 95 %: 1,05-2,27; HRR: 3,02, IC del 95 %: 1,69-5,40; respectivamente) en los pacientes con EPOC cuando coexiste la presencia de DM[16-18]. Hay, sin embargo, resultados discrepantes cuando se analiza la estancia hospitalaria y la mortalidad asociada en pacientes con EPOC que han precisado un ingreso hospitalario[19-22]. De una manera muy interesante, Singanayagam et al. constataron, en una revisión sistemática de la literatura que incluyó 37 estudios y a más de 189 000 sujetos, que la presencia de DM se asociaba con un aumento de mortalidad a largo plazo (OR: 2,64; IC del 95 %: 1,23-5,68), pero con una disminución de la mortalidad a corto plazo (OR: 0,87; IC del 95 %: 0,76-0,98). Estos datos se pueden deber, como se comentó previamente, a la influencia del IMC sobre los resultados, pues el valor medio de IMC era significativamente menor en los pacientes que fallecían, y ese menor IMC puede explicar una menor prevalencia de DM en los pacientes con mayor mortalidad a corto plazo[23].

BASES FISIOPATOLÓGICAS QUE RELACIONAN DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Existen diferentes explicaciones plausibles que relacionan la EPOC y la DM. En primer lugar, el factor de riesgo más comúnmente observado en el mundo para la EPOC es fumar tabaco, y se conoce que el hábito de fumar se asocia estrechamente con alteraciones del metabolismo de la glucosa, la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina en sujetos con riesgo aumentado para presentar DM[24]. Otro factor destacado es la limitación de los pacientes con EPOC para mantener una adecuada actividad física, ya que se ha objetivado una asociación estadística entre mayor actividad física evaluada con acelerómetro y menor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con EPOC[25]. Heianza et al. mostraron en un estudio prospectivo que incluyó datos de más de 5000 sujetos sanos seguidos durante cuatro años[26] que una reducción de 10 puntos en el porcentaje de volumen espiratorio forzado en el primer segundo incrementaba el riesgo de desarrollo de DM en un 21 % (HR: 1,21; IC del 95 %: 1,09-1,34). En esa misma línea de trabajo, otros estudios como el de Lazarus et al.[27] y el de Engström et al.[28] confirman la relación entre capacidad pulmonar y resistencia a la insulina. Otro factor destacado que podría actuar como nexo entre las dos patologías

es la presencia de un estado proinflamatorio en los pacientes afectos de EPOC. Los pacientes con EPOC tienen mayores niveles de mediadores proinflamatorios que los sujetos sanos, lo que indica la presencia de un estado de inflamación sistémica crónica en estos pacientes, que podría relacionarse con un mayor riesgo de DM y de enfermedades cardiovasculares[29,30]. Por último, los pacientes con EPOC utilizan frecuentemente como tratamiento corticoides inhalados que podrían justificar la asociación entre ambas patologías. En este caso, sin embargo, los resultados son más difíciles de interpretar. Así, Slatore et al.[31] confirmaron que el uso de corticoides inhalados no incrementaba la glucemia en los pacientes sin DM, pero sí que lo hacía en aquellos pacientes con EPOC y DM; el riesgo era mayor a medida que aumentaba la dosis. En otro trabajo, Suissaet al.[32], observaron en una cohorte de más de 380 000 sujetos seguidos durante 5,5 años que el uso de corticoides inhalados se asociaba a un incremento del 34 % en el riesgo de desarrollo de DM (RR: 1,34; IC del 95 %: 1,29-1,39) y del paso de un tratamiento con antidiabéticos orales a insulina (RR: 1,34; IC del 95 %: 1,17-1,53). O'Byrne et al., sin embargo, no encontraron asociación entre uso de corticoides inhalados y DM[33]. Estas discrepancias podrían deberse a la dosis de corticoides inhalados utilizada y a la presencia en el paciente de otros factores de riesgo para el desarrollo de DM.

BASES FISIOPATOLÓGICAS QUE EXPLICAN EL DETERIORO DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS. ¿COMPLICACIÓN MICROVASCULAR O MACROVASCULAR?

La DM es una patología que destaca, sobre todo, por sus complicaciones microvasculares y macrovasculares. La hiperglucemia produce lesiones en diferentes órganos, afectando endotelialmente tanto a su estructura como a su función[34]. La patogénesis de estas lesiones secundarias es todavía tema de controversia, aunque se ha relacionado con procesos de glucación no enzimática de proteínas titulares y disminución de la acción del sistema antioxidante protector. La lesión final determina disfunción endotelial, daño celular y esclerosis vascular.

Además de los órganos ya conocidos, existe documentación que data de los años ochenta que demostró el compromiso de la estructura y función del aparato respiratorio en pacientes con DM. Al observar dicho descubrimiento, surge el interrogante de si ambos comparten las mismas bases fisiopatológicas. Existen numerosas evidencias del compromiso de la microcirculación arterial tanto en la DM tipo 1 como en la DM2. El pulmón es un órgano ampliamente vascularizado, y hay datos que demuestran la existencia frecuente de lesiones endoteliales en este órgano. Por lo tanto, el aparato respiratorio podría constituir un nuevo «órgano blanco» comprometido en pacientes con DM[35].

Se ha observado en autopsias de pulmones de pacientes con DM la presencia de un compromiso microangiopático en capilares alveoloseptales y pulmonares y compromiso en arterias pleurales, incluyendo engrosamiento de la membrana basal epitelial y capilar, hialinosis vascular, fibrosis nodular intraseptal, granulomas y proteinosis focal. Histológicamente, el endotelio capilar se encuentra lleno de vesículas, con colapso alveolar y alargamiento del intersticio pulmonar. Estos últimos cambios se pueden ver ya a las seis semanas de la presencia de hiperglucemia. El engrosamiento de la membrana basal también se asocia al aumento de la matriz extracelular y del tejido conectivo[35-40].

En resumen, existen, aparentemente, bases fisiopatológicas que relacionan y explican el deterioro de la función pulmonar en pacientes con DM, que se trata de una complicación principalmente microvascular.

RECOMENDACIONES DE DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Hasta nuestro conocimiento, no existen recomendaciones específicas en relación con la detección de DM en el paciente con EPOC, por lo que debemos seguir recomendaciones generales[41]. El diagnóstico de DM se puede efectuar mediante la determinación de glucemia plasmática en ayunas (un valor superior o igual a 126 mg/dl es compatible con DM), glucemia plasmática a las 2 horas de realizar una sobrecarga oral de glucosa con 75 g (un valor superior o igual a 200 mg/dl es compatible con DM) o mediante la determinación de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) plasmática (un valor superior o igual al 6,5 % es compatible con DM). A menos que exista un diagnóstico clínico claro, como ocurre en presencia de una crisis hiperglucémica o de síntomas clásicos de hiperglucemia asociados a una glucosa plasmática mayor o igual de 200 mg/dl, es necesaria la confirmación del diagnóstico con un segundo análisis. La determinación de HbA_{1c} tiene varias ventajas con respecto a la glucosa plasmática; entre ellas, mayor comodidad (no requiere ayuno ni realizar una sobrecarga oral de glucosa), mayor estabilidad preanalítica y menor variabilidad día a día durante el estrés o la enfermedad. Sin embargo, su valor puede verse alterado cuando existe un recambio alterado de glóbulos rojos, como podría ocurrir tras una hemorragia, las transfusiones o el tratamiento con eritropoyetina, así como en presencia de hemoglobinopatías o variantes de la hemoglobina que afectan a la glucación de esta[42].

La American Diabetes Association (ADA) recomienda realizar un cribado de DM en cualquier sujeto a partir de los 45 años de edad (antes en caso de sobrepeso y algún otro factor de riesgo para DM); sin embargo, estudios previos realizados en pacientes con EPOC nos mostraban que el mayor riesgo de DM frente a pacientes sin EPOC se objetiva en los sujetos más jóvenes (HR: 2,25; IC del 95 %: 2,17-2,30 para los pacientes entre 30 y 39 años de edad)[14], por lo que consideramos razonable llevar a cabo un cribado de DM en cualquier paciente con EPOC desde el momento del diagnóstico. En general, un IMC mayor o igual de 25 kg/m^2 es también un factor de riesgo de DM, aunque debe tenerse en cuenta que el origen étnico puede afectar a este punto de corte. Por último, como se ha descrito con anterioridad, el uso de corticoides inhalados podría incrementar el riesgo de DM dependiendo de la dosis utilizada y la presencia de otros factores de riesgo para el desarrollo de DM (edad e IMC).

En el paciente hospitalizado[43], la ADA recomienda determinar la HbA_{1c} en todos los pacientes con diagnóstico previo de DM durante la hospitalización, si no disponen de este resultado en los 2-3 meses previos. Este resultado puede servir de orientación para planificar el tratamiento/seguimiento (necesidad de continuar con insulina) tras el alta hospitalaria. También debería solicitarse la determinación de HbA_{1c} en cualquier paciente sin diagnóstico previo de DM en el que se detectaran valores de glucosa plasmática superiores a 140 mg/dl durante el ingreso hospitalario. La determinación de HbA_{1c} en el paciente con EPOC que presenta hiperglucemia durante la hospitalización puede ayudar a diferenciar a aquellos pacientes con DM no diagnosticada previamente de los pacientes con hiperglucemia de estrés. Por último, debe considerarse que el uso de corticoides sistémicos se ha relacionado con un patrón de hiperglucemia de predominio vespertino. Ha de indicarse, en función del riesgo (edad, dosis de corticoides utilizada, determinaciones analíticas previas e IMC), la realización de controles de glucemia capilar cuatro veces al día (cada seis horas en pacientes en dieta absoluta, nutrición enteral o parenteral continua o antes de desayuno, comida, cena y a las 23:00 horas en pacientes con ingesta oral) en los pacientes con EPOC que precisan corticoides sistémicos.

RECOMENDACIONES DE DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS

Los métodos habituales de detección de enfermedad pulmonar tienen baja eficacia en el diagnóstico de la afectación pulmonar relacionada con la DM y no existen estudios bien diseñados que permitan comparar resultados. Otra desventaja en el diagnóstico es el bajo índice de sospecha, ya que puede permanecer silente y con baja repercusión clínica.

La alteración de las pruebas de función pulmonar en el paciente con DM se ha relacionado con el grado de descompensación metabólica y con su tiempo de evolución; por lo tanto, es más frecuente en los pacientes con complicaciones microvasculares incipientes o establecidas. Por otra parte, algunos estudios defienden que el mantenimiento de la normoglucemia a largo plazo prevendría el deterioro de la función pulmonar[44].

Actualmente, no existen evidencias científicas que justifiquen un estudio estandarizado de la función pulmonar en todos los pacientes con DM, y sería recomendable individualizar las pruebas diagnósticas. Guvener et al. y Marvisi et al. investigaron el intercambio gaseoso (capacidad de difusión de monóxido de carbono [DLCO]) en pacientes con DM2 y constataron que existen anomalías en el intercambio gaseoso, aun sin manifestación clínica de estas[36,37]. Diversos autores han demostrado que el volumen espiratorio forzado el primer segundo, la capacidad vital forzada y el flujo espiratorio medio se encuentran disminuidos coincidentemente con un defecto restrictivo moderado sin obstrucción de la vía aérea[35,45-49]. Estos valores varían, según los distintos autores, pero las diferencias entre los diversos estudios reflejan una escasa relevancia clínica.

Sin embargo, la reducción de DLCO es del 35 % en los pacientes con DM e inadecuado control glucémico y solo del 14 % en los pacientes con DM y buen control metabólico; por otra parte, un incremento del 1 % en el valor de la HbA_{1c} se asocia a una caída del 4 % de la capacidad vital forzada. También se ha objetivado una correlación directa entre la disminución de DLCO y la presencia de complicaciones microvasculares, lo que sugiere su relación con la presencia de un inadecuado control glucémico prolongado en el tiempo[50,51].

La causa del deterioro en las variables espirométricas vinculado a la DM se desconoce. Se postula que la reducción de volúmenes se asocia con una disminución de la elasticidad, lo que provoca afectación del parénquima y pérdida de la elasticidad secundaria a rigidez de la pared. Estos cambios promueven el aumento del trabajo respiratorio y de los requerimientos de oxígeno durante el esfuerzo[52].

Por todo ello, sería razonable establecer un diagnóstico de sospecha de EPOC y realizar pruebas de cribado en aquellos pacientes con DM e historia acumulada de taba-

quismo, especialmente si presentan un control glucémico inadecuado y existen complicaciones microvasculares incipientes o establecidas.

USO DE CORTICOIDES POR VÍA SISTÉMICA Y DIABETES MELLITUS EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

El uso de corticoides por vía sistémica durante la hospitalización se ha relacionado con un aumento de la glucemia media que no se ve reflejado con posterioridad en un incremento de la HbA_{1c} ni en la necesidad de realizar ajustes del tratamiento farmacológico[52]. Este aumento de glucemia media hace que en algunos estudios pueda llegar a detectarse hiperglucemia definida por unos valores mayores de 124 mg/dl en ayunas o mayores de 200 mg/dl posprandiales hasta en el 79 % de los pacientes con EPOC sin diagnóstico previo de DM durante la hospitalización[53]. Un aspecto con gran importancia es el conocimiento adecuado del patrón de hiperglucemia asociado al uso de corticoides sistémicos. Burt et al., en un pequeño estudio que incluyó datos de 60 pacientes con EPOC hospitalizados, mostraron mediante monitorización continua de glucosa que la glucemia media era significativamente superior entre las 12:00 y las 24:00 horas, especialmente si el paciente tenía DM (glucemia media de 142 mg/dl entre las 12:00 y las 24:00 horas en el grupo tratado con prednisolona sin DM previa; 189 mg/dl en el grupo tratado con prednisolona con DM previa y 117 mg/dl en el grupo control sin prednisolona ni DM previa)[54]. También debería tenerse en cuenta que pautas cortas de tratamiento (5 días) con corticoides por vía sistémica han demostrado criterios de no inferioridad frente a pautas prolongadas (14 días) de tratamiento[55] y que dosis equivalentes a 30-80 mg de prednisona no son inferiores a dosis superiores a 80 mg al día[56].

ÍNDICES DE COMORBILIDAD PARA VALORAR EL IMPACTO EN EL ESTADO DE SALUD GENERAL DEL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

A menudo se desarrollan en el mismo paciente dos o más enfermedades crónicas, sobre todo en ancianos, lo que puede dificultar el diagnóstico apropiado y la valoración de la gravedad de cada una de ellas. Durante muchos años, apenas se ha tenido en cuenta la relevancia y el impacto de la comorbilidad en la EPOC; sin embargo, en los últimos años ha aumentado el interés por conocer la influencia de las distintas comorbilidades en los pacientes con esta enfermedad.

El índice de comorbilidad de Charlson es la expresión numérica del impacto que cada una de las principales enfermedades crónicas tiene en el estado de salud general del paciente. Agrupa 15 enfermedades crónicas, que se puntúan de una manera diferente según su gravedad, con lo que se obtiene una puntuación total que predice el riesgo de mortalidad[57,58]. Tanto la DM como la EPOC están incorporadas a este índice y se valoran con +1 punto por cada una de ellas, aunque, si la afectación de la DM ha producido lesión orgánica, el impacto aumenta y entonces se cuantifica con +2 puntos. La presencia de DM y EPOC en el índice de Charlson supone un incremento del RR de mortalidad a cinco años de 2,10 (IC del 95 %: 1,57-2,81), y si existen complicaciones asociadas a la DM, el RR se eleva hasta 3,04 (IC del 95 %: 1,96-4,71)[6,58].

Diversos estudios han revelado que el índice de Charlson no demuestra capacidad predictiva cuando se realiza un análisis multivariante[59]. Groenewegen et al. analizaron este índice pronóstico en pacientes hospitalizados por exacerbación de la EPOC[60]. El resultado del índice de Charlson fue de 1,55 ± 0,90 y, aunque el RR de muerte se asoció de forma significativa (RR: 1,38; IC del 95 %: 1,06-1,8), el análisis multivariante no consiguió demostrar la existencia de una relación independiente. Algunos autores[7] han apuntado que la discrepancia de resultados puede deberse a que estos estudios asumen una relación lineal entre el índice de Charlson y la mortalidad, cuando esta es, probablemente, exponencial. De hecho, en un estudio español con 135 pacientes hospitalizados por EPOC, el índice de Charlson sí se asoció de forma significativa a una supervivencia menor[61]. El análisis multivariante, tras ajustar por diferentes variables, reveló que los pacientes que presentaban un índice de Charlson igual o superior a 3 (equivalente a dos enfermedades crónicas o una grave, aparte de la EPOC), el riesgo de muerte era el doble que en aquellos con menor comorbilidad (OR: 2,2; IC del 95 %: 1,26-3,84).

Divo et al.[62] evaluaron el riesgo de mortalidad asociado a comorbilidades en la EPOC. En una cohorte de pacientes con seguimiento promedio de 51 meses, se identificaron 12 comorbilidades asociadas a mayor mortalidad, con las cuales se elaboró el *Comorbidity Test* (COTE) o índice de comorbilidad. Así, comorbilidades como hipertensión e hipercolesterolemia, de gran frecuencia en pacientes con EPOC, no estarían asociadas a mayor mortalidad, en tanto que sí lo estarían otras, como cáncer, ansiedad, cirrosis hepática, fibrilación auricular, DM, fibrosis pulmonar, insuficiencia cardíaca, úlcera gastroduodenal y enfermedad coronaria.

A pesar de que el *Body Mass, Airflow Obstruction, Dysnea and Excercise Capacity Index* (BODE)[63] es el que mejor correlaciona la condición de gravedad por presentar EPOC, el COTE demostró un valor predictivo de mortalidad independiente del BODE. Los pacientes con EPOC y comorbilidad que alcanzan 4 puntos en el COTE doblan el riesgo de mortalidad obtenido para cada uno de ellos en el BODE.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Hasta nuestro conocimiento, no hay guías ni ensayos clínicos aleatorizados en relación con el tratamiento de la DM en el paciente con EPOC, por lo que el tratamiento de la DM durante las fases estables de la EPOC, sin necesidad de tratamiento con corticoides, puede realizarse siguiendo las recomendaciones convencionales de las guías de práctica clínica para el tratamiento de la DM2. En la actualidad, se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes un estudio que pretende evaluar los efectos de la liraglutida en pacientes con EPOC mediante un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo de 44 semanas de duración[64].

Todas las guías de manejo de la hiperglucemia en el paciente con DM2 coinciden en la importancia de intervenir sobre los hábitos de vida. En relación con el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia, la ADA y la European Association for the Study of Diabetes (EASD), en su documento de consenso[65] publicado en el año 2015, recomiendan un enfoque centrado en las características clínicas del paciente que incluya datos de eficacia esperada, riesgo de hipoglucemia, efectos sobre el peso, efectos secundarios, costes y preferencias del paciente. En este momento, se halla en proceso de elaboración un nuevo documento de consenso de la ADA/EASD; no obstante, ya se han adelantado parte de las recomendaciones que pueden consultarse en la web de la ADA[66] y que incluirán, en línea con el resto de documentos de consenso nacionales e internacionales, la presencia de enfermedad cardiovascular establecida y de insuficiencia cardíaca a la hora de seleccionar el tratamiento farmacológico.

De manera general, la metformina, si no está contraindicada y tiene buena tolerabilidad, es el agente farmacológico inicial preferido para el tratamiento de la DM2. Su utilización está aprobada por ficha técnica hasta un volumen de filtrado glomerular estimado de tan solo 30 ml/min/1,73 m^2. Debe recordarse que el uso de metformina está contraindicado en situaciones en las que existe riesgo de hipoxia tisular, como en la insuficiencia respiratoria[67].

Debe considerarse el tratamiento con insulina de manera inmediata en pacientes con DM2 recientemente diagnosticada (o en cualquier momento de su evolución) que presentan síntomas de hiperglucemia, tienen una HbA_{1c} superior al 10 % y niveles de glucemia superiores a 300 mg/dl. Si no se alcanzan o no se mantienen los objetivos de control glucémico, debería añadirse un fármaco antihiperglucémico adicional, el cual debería elegirse en función de las características clínicas del paciente; no existe ninguna recomendación específica para el paciente con EPOC. Cuando la hiperglucemia se encuentre asociada a un tratamiento con corticoides, será necesario, en muchas ocasiones, iniciar tratamiento con insulina. En ese caso, habrá que tener en cuenta el perfil de acción del corticoide utilizado y será imprescindible realizar ajustes frecuentes de las dosis de insulina sobre la base de los cambios previstos en la dosificación de los corticoides y de los controles de glucemia capilar realizados. El efecto hiperglucemiante de los corticoides puede detectarse con dosis medias diarias de prednisona a partir de las 48 h de iniciado el tratamiento[68].

Para concluir esta revisión no sistemática de la literatura, los autores proponen en la tabla 1 unas recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con DM y/o EPOC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Horton R. The neglected epidemic of chronic disease. Lancet 2005; 366(9496):1514.
2. Chillón Martín MJ, De Miguel Díez J, Ferreira Moreno A, Sánchez Muñoz G. EPOC y alteraciones endocrinometabólicas. Arch Bronconeumol 2009;45(Supl 4):S42-6.
3. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 8th ed. 2017. Disponible en: URL: http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html [último acceso: 24 de agosto de 2018].
4. 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.
5. Miravitlles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Durán-Tauleria E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. Thorax 2009;64:863-8.

Tabla 1. Recomendaciones específicas para el paciente con DM y EPOC

Diagnóstico de DM en el paciente con EPOC	Consideramos razonable realizar un cribado de DM en cualquier paciente con EPOC desde el momento del diagnóstico
	La determinación de HbA_{1c} en el paciente con EPOC que presenta hiperglucemia durante la hospitalización puede ayudar a diferenciar a aquellos pacientes con DM no diagnosticada previamente de los pacientes con hiperglucemia de estrés
	Debe indicarse, en función del riesgo (edad, dosis de corticoides utilizada, determinaciones analíticas previas e IMC), la realización de controles de glucemia capilar 4 veces al día (cada 6 horas en pacientes en dieta absoluta, nutrición enteral o parenteral continua o antes de desayuno, comida, cena y a las 23:00 horas en pacientes con ingesta oral) en los pacientes con EPOC que precisan corticoides sistémicos
Diagnóstico de EPOC en el paciente con DM	No existen evidencias científicas que justifiquen un estudio estandarizado de la función pulmonar en todos los pacientes con DM
	Sería recomendable individualizar las pruebas diagnósticas
	Sería razonable establecer un diagnóstico de sospecha de EPOC y realizar pruebas de cribado en aquellos pacientes con DM e historia acumulada de tabaquismo, especialmente si presentan control glucémico inadecuado y existen complicaciones microvasculares incipientes o establecidas
Tratamiento de la EPOC en el paciente con DM	Pautas cortas de tratamiento (5 días) con corticoides por vía sistémica han demostrado criterios de no inferioridad frente a pautas prolongadas (14 días) de tratamiento
	Dosis equivalentes a 30-80 mg de prednisona no son inferiores a dosis superiores a 80 mg al día
Evaluación del riesgo en pacientes con EPOC y DM	La presencia de DM y EPOC en el índice de Charlson duplica el riesgo relativo de mortalidad a 5 años, y lo triplica si existen complicaciones asociadas a la DM
	A pesar de que el BODE es el que mejor correlaciona la condición de gravedad por presentar EPOC, el COTE demostró un valor predictivo de mortalidad independiente del BODE
Tratamiento de la DM en el paciente con EPOC	El tratamiento de la DM durante las fases estables de la EPOC, sin necesidad de tratamiento con corticoides, puede realizarse siguiendo las recomendaciones convencionales de las guías de práctica clínica para el tratamiento de la DM tipo 2
	El uso de metformina está contraindicado en situaciones en las que existe riesgo de hipoxia tisular como la insuficiencia respiratoria
	Cuando la hiperglucemia se encuentre asociada a un tratamiento con corticoides será necesario, en muchas ocasiones, iniciar tratamiento con insulina
	Si se precisa insulina, habrá que tener en cuenta el perfil de acción del corticoide utilizado y será imprescindible realizar ajustes frecuentes de las dosis de insulina sobre la base de los cambios previstos en la dosificación de los corticoides y de los controles de glucemia capilar realizados

BODE: *Body Mass, Airflow Obstruction, Dysnea and Excercise Capacity Index*; COTE: *Comorbidity Test*; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IMC: índice masa corporal.

6. De Miguel Díez J, Méndez Bailón M. Comorbilidad en la EPOC. Implicaciones diagnósticas y terapéuticas. Revista de Patología Respiratoria 2008;11(Supl 2):S109-16.
7. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. Eur Respir J 2006;28: 1245-57.
8. Almagro P, López F, Cabrera FJ, Portillo J, Fernández-Ruiz M, Zubillaga E, et al. Comorbidities in patients hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease. A comparative analysis of the ECCO and ESMI studies. Rev Clin Esp 2012;212:281-6.
9. García-Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, García-Sagredo P, Morales L, Carmona M, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. BMC Fam Pract 2013;14:11.
10. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. Eur Respir J 2008;32:962-9.
11. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. Thorax 2010;65:956-62.
12. Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, Hu FB, Manson JE, Colditz GA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. Diabetes Care 2004;27:2478-84.
13. Lee CT, Mao IC, Lin CH, Lin SH, Hsieh MC. Chronic obstructive pulmonary disease: a risk factor for type 2 diabetes. A nationwide population-based study. Eur J Clin Invest 2013;43:1113-9.

14. Sode BF, Dahl M, Nordestgaard BG. Myocardial infarction and other co-morbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish nationwide study of 7.4 million individuals. Eur Heart J 2011;32:2365-75.
15. Ho TW, Huang CT, Ruan SY, Tsay YJ, Lai F, Yu CJ. Diabetes mellitus in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the impact on mortality. PLoS One 2017;12:e0175794.
16. Miller J, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PM, Celli B, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. Respir Med 2013;107:1376-84.
17. Divo M, Cote C, De Torres JP, Casanova C, Marín JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in Patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2012;186:155-61.
18. Gudmundsson G, Ulrik CS, Gislason T, Lindberg E, Brondum E, Bakke P, et al. Long-term survival in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study in the Nordic countries. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2012;7:571-6.
19. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2006;61:284-9.
20. Parappil A, Depczynski B, Collett P, Marks GB. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD. Respirology 2010;15:918-22.
21. Wang Y, Stavem K, Dahl FA, Humerfelt S, Haugen T. Factors associated with a prolonged length of stay after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014;9:99-105.
22. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Quinn SJ, Frith PA, Stranks SN. Relationship between glycemia and length of hospital stay during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Intern Med J 2013;43:721-4.
23. Singanayagam A, Schembri, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Am Thorac Soc 2013;10:81-9.
24. Piatti P, Setola E, Galluccio E, Costa S, Fontana B, Stuccillo M, et al. Smoking is associated with impaired glucose regulation and a decrease in insulin sensitivity and the disposition index in first-degree relatives of type 2 diabetes subjects independently of the presence of metabolic syndrome. Acta Diabetol 2014;51: 739-9.
25. Park SK, Larson JL. The relationship between physical activity and metabolic syndrome in people with chronic obstructive pulmonary disease. J Cardiovasc Nurs 2014;29:499-507.
26. Heianza Y, Arase Y, Tsuji H, Saito K, Amakawa K, Hsieh SD, et al. Low lung function and risk of type 2 diabetes in Japanese men: the Toramomom Hospital Health Management Center Study 9 (TOPICS 9). Mayo Clin Proc 2012;87:853-61.
27. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Baseline ventilator function predicts the development of higher levels of fasting insulin and fasting insulin resistance index: the Normative Aging Study. Eur Respir J 1998;12:641-5.
28. Engström G, Hedblad B, Nilsson P, Wollmer P, Berglund G, Larsson L. Lung function, insulin resistance and incidence of cardiovascular disease: a longitudinal cohort study. J Intern Med 2003;253:574-81.
29. Bolton CE, Evans M, Ionescu AA, Edwards SM, Morris RH, Dunseath G, et al. Insulin resistance and inflammation- a further systemic complication of COPD. COPD 2007;4:121-6.
30. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and meta-analysis. Thorax 2004;59:574-80.
31. Slatore CG, Bryson CL, Au DH. The association of inhaled corticosteroid use with serum glucose concentration in a large cohort. Am J Med 2009;122:472-8.
32. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroid and the risk of diabetes onset and progression. Am J Med 2010;123:1001-6.
33. O'Byrne PM, Rennard S, Gerstein H, Radner F, Peterson S, Lidberg B, et al. Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroid. Respir Med 2012;106:1487-93.
34. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications a unifying mechanism. Diabetes 2005;54:1615-25.
35. Hsia C, Raskin P. The diabetic lung: relevant of alveolar microangiopathy for the use of inhaled insulin. Am J Med 2005;118:205-11.
36. Guvener N, Tutuncu NB, Akcay S, Eyuboglu F, Gokcel A. Alveolar gas exchange in patients with diabetes mellitus. Endocrine J 2003;50:663-7.
37. Marvisi M, Bartolini L, Brianti M, Marani G, Guariglia A, Cuomo A. Pulmonary function in non-insulindependent diabetes mellitus. Respiration 2001;68:268-72.
38. Philips B, Baker E. Hyperglycemia and the lung. Br J Anaesth 2003;90:430-3.
39. Ozmen B. Pulmonary function parameters in patients with diabetes. Diabet Res Clin Pract 2002;57:209-11.
40. Weynard B, Jonckheere A, Frans A, Rahier J. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. Respiration 1999;66:12-5.
41. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S13-27.
42. Pinés-Corrales PJ, Martínez-López R, González-Cabrera A, Ibáñez-Navarro P, Vicente-Albiñana A. Interference of Hb D-Los Angeles on the measurement of glycated hemoglobin. A case report. Endocrinol Diabetes Nutr 2017;64:57-61.

43. American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S144-51.
44. Schnack CH, Festa A, Haber P. Pulmonary dysfunction in type 1 diabetes in relation to metabolic long-term control and to incipient diabetic nephropathy. Nephron 1996;74:395-400.
45. Ardigo D, Valtuena S, Zavaroni I, Baroni M, Delsignore R. Pulmonary complications in Diabetes Mellitus: the role of glycemic control. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2004;3: 455-8.
46. Kamisnky D. Spirometry and diabetes. Diabetes Care 2004;27:837-8.
47. McKeever T, Weston P, Hubbard R, Fogarty A. Lung function and glucose metabolism: an analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Epidemiol 2005;161:546-56.
48. Cazzato S, Bernardi F, Salardi S, Tassinari D, Corsini I, Ragni L, et al. Lung function in children with diabetes mellitus. Pediatr Pulmonol 2004;37:17-23.
49. Davis W, Knuiman M, Kendall P, Grange V, Davis T. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Diabetes Care 2004;27:752-7.
50. Goldman M. Lung dysfunction in diabetes. Diabetes Care 2003;26:1915-7
51. White S, Bennett D, Cheu S. EXUBERA: pharmaceutical development of a novel product for pulmonary delivery of insulin. Diabetes Technol Ther 2005;7:896-906.
52. Habib G, Dar-Esaif Y, Bishara H, Artul S, Badarny S, Chernin M, et al. The impact of corticosteroid treatment on hemoglobin A1c levels among patients with type 2 diabetes with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. Respir Med 2014;108:1641-6.
53. Koskela HO, Salomen PH, Niskanen L. Hyperglycaemia during exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Clin Respir J 2013;7:382-9.
54. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Frith P, Stranks SN. Continuous monitoring of circadian glycemic patterns receiving prednisolone for COPD. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1789-96.
55. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. JAMA 2013;309:2223-31.
56. Cheng T, Gong Y, Guo Y, Cheng Q, Zhou M, Shi G, et al. Systemic corticosteroid for COPD exacerbations, whether the higher dose is better? A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Respir J 2013;7:305-18.
57. Almagro P. Factores pronósticos en la EPOC. El papel de la comorbilidad. Rev Clin Esp 2007;207(Supl 1):S8-13.
58. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40: 373-83.
59. Soler Cataluña JJ, Martínez García MA. Factores pronósticos en la EPOC. Arch Bronconeumol 2007;43:680-91.
60. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters E. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. Chest 2003;124:459-67.
61. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. Chest 2002;121:1441-8.
62. Divo M, Cote C, De Torres JP, Casanova C, Marin JP, Pinto-Plata V, et al. BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2012;186:155-61.
63. Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanoca C, Montes de Oca M, Méndez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004;350: 1005-12.
64. Effects of liraglutide in chronic obstructive pulmonary disease. NCT03466021. Disponible en: URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03466021 [último acceso: 24 de agosto de 2018].
65. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38:140-9.
66. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018;61:2461-98.
67. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatments: standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S73-85.
68. Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2009;CD001288.

Inyección con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

Ángeles Álvarez Hermida
Enfermera. Centro de Salud Goya. Madrid

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 es la patología crónica que más incorporaciones de arsenal terapéutico ha presentado en los últimos años, lo que permite individualizar el tratamiento según las características del paciente y, al mismo tiempo, requiere una constante actualización de conocimientos por parte de los profesionales.

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) forman parte de este arsenal terapéutico y, junto con el cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, están cambiando el paradigma de tratamiento de la DM tipo 2.

Los arGLP1 estimulan la secreción insulina dependiente de la glucosa por parte de los islotes pancreáticos, de forma que contribuyen a una mejor homeostasis de la glucosa y reducen la velocidad de la absorción de los nutrientes. Por otra parte, activan vías neuronales específicas del sistema nervioso central que tienen un efecto positivo sobre el apetito, reduciendo la ingesta e induciendo pérdida de peso, y a la vez rebajan la secreción de glucagón dependiendo de los niveles de glucemia[1]. La pérdida de peso también tiene otros beneficios; entre ellos, una mejora en los lípidos.

Los arGLP1, por su estimulación dependiente de la glucosa, de la secreción de insulina y por la disminución de liberación de glucagón, presentan una incidencia baja de hipoglucemia, excepto cuando se utilizan con sulfonilureas e insulina, que disminuyen la glucosa de forma no dependiente de esta[2].

Estudios como el ELIXA, LEADER y SUSTAIN parecen confirmar el beneficio en el descenso del riesgo cardiovascular en la utilización de los arGLP1.

Sus efectos secundarios más frecuentes son de índole gastrointestinal, fundamentalmente náuseas, vómitos y diarrea. Recientemente, se ha identificado obstrucción intestinal no mecánica en pacientes que recibían tratamiento con dulaglutida como nueva reacción adversa asociada al medicamento[3].

Los arGLP1 se clasifican según su duración de acción, ya sean de acción corta (exenatida y lixisenatida) o de acción larga (exenatida *long acting release* [LAR], liraglutida, dulaglutida, semaglutida y albiglutida). Los de acción corta tienen un efecto más marcado en el enlentecimiento del vaciado gástrico con un mejor control de las hiperglucemias posprandiales. Los de acción larga presentan una mejor tolerancia gastrointestinal, con escaso efecto gástrico y con un efecto principalmente sobre la glucemia basal[4]. No están autorizados para su uso en la DM tipo 1. En el Sistema Nacional de Salud, su financiación se limita a los pacientes con DM tipo 2 con un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m^2.

ABORDAJE DE LA TERAPIA CON AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1

El profesional debe abordar los aspectos emocionales asociados con la terapia inyectada y ayudar a la persona con DM a hacer frente a los obstáculos psicológicos, sobre todo en el inicio de su tratamiento.

Primer contacto con el dispositivo

Debemos presentar el dispositivo: haremos hincapié en la facilidad de la dosificación (dosis preestablecidas) y el tamaño reducido de las agujas; en algún caso el paciente ni siquiera las visualiza.

Se debe recordar que no provocan hipoglucemias y referir la posibilidad de disminución de peso y la flexibilidad en los horarios de administración.

Entre los actuales y los de pronta aparición hay diferencias significativas en cuanto a la facilidad de su administración. A igualdad de condiciones, se ha de valorar la sencillez y comodidad de cada dispositivo.

Técnica de inyección

Todos los medicamentos arGLP1 se deben administrar por vía subcutánea (en el muslo, abdomen o parte superior del brazo).

Es importante rotar el punto de punción para evitar repetir el pinchazo en la misma zona. A fin de disminuir el dolor de la inyección, debemos inyectar el arGLP1 a temperatura ambiente.

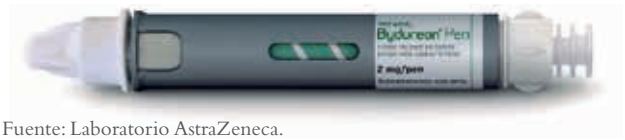
Asimismo, conviene mencionar que es necesario:

- Mantener los músculos de la zona de inyección relajados.
- Penetrar la piel rápidamente y no cambiar la dirección de la aguja durante la inserción ni al retirarla.
- Evitar el uso del alcohol o esperar a que se evapore.
- No reutilizar la misma aguja. Cada dispositivo debe ser utilizado por un solo paciente.

DISPOSITIVOS DE AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1 (TABLA 1)

Exenatida LAR. Bydureon Pen® (figura 1)

Figura 1. Dispositivo Bydureon Pen®



Fuente: Laboratorio AstraZeneca.

Administración

Se administra de forma semanal, en cualquier momento del día, independientemente de las comidas y siempre el mismo día de cada semana.

En caso de ser necesario, se puede cambiar el día de la inyección, siempre que la siguiente dosis se administre al menos 24 horas después. Si se olvida una dosis, esta se debe administrar tan pronto como sea posible. Para la siguiente inyección, los pacientes pueden volver a su día habitual.

Tabla 1. Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 actualmente comercializados

	Exenatida (Byetta®)	Lixisenatida (Lyxumia®)	Liraglutida (Victoza®)	Exenatida LAR (Bydureon®)	Dulaglutida (Trulicity®)
Disminución de la HbA_{1c}	–0,94 a –1,18 %	–0,7 a –0,92 %	–0,8 a –1,4 %	–0,9 a –2 %	–0,71 a –1,59 %
Disminución de PPG	+++	+++	++	++	++
Disminución de GA	+	+	+++	+++	+++
Tolerabilidad	Náuseas y vómitos	Náuseas y vómitos	Náuseas y vómitos	Náuseas y vómitos	Náuseas y vómitos
Dosis inicial	5 µg/día	10-20 µg/día	0,6-1,8 mg/día	2 mg/semana	1,5 mg/semana
Dosis máxima	10 µg/día	20 µg/día	1,8 mg/día	2 mg/semana	1,5 mg/semana
Frecuencia de administración	Cada 12 horas	Cada 24 horas	Cada 24 horas	1 vez a la semana	1 vez a la semana
Vía de administración	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea
Mecanismo principal	Inhibe el vaciado gástrico	Inhibe el vaciado gástrico	Aumenta la secreción de la insulina y disminuye el glucagón	Aumenta la secreción de la insulina y disminuye el glucagón	Aumenta la secreción de la insulina y disminuye el glucagón
Presentación	Solución inyectable de 0,25 mg/ml	Solución inyectable de 0,50 mg/ml	Solución inyectable de 0,5 mg/ml	2 mg de polvo y disolvente para suspensión inyectable	Solución inyectable de 0,75 mg en 0,5 ml
Laboratorio	AstraZeneca	Sanofi	Novo Nordisk	AstraZeneca	Lilly

GA: glucemia en ayunas; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; LAR: *long acting release*; PPG: glucemia pospandrial.

Se debe almacenar en nevera (2-8 °C). No se debe congelar. Las plumas se pueden conservar hasta cuatro semanas por debajo de 30 °C antes de su uso. Al final de este período, las plumas se deben utilizar o desechar. Se recomienda conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Se presenta en un envase con cuatro plumas precargadas de un solo uso.

Preparación

1. Sacar el *pen* o pluma de la nevera al menos 15 minutos antes y comprobar que no hay partículas en suspensión.
2. Colocar la aguja en la pluma y ponerlas en posición vertical apuntando hacia arriba con la aguja. Girar la rosca inferior en contra de las agujas del reloj hasta oír un clic (desaparecerá el color verde).
3. Sujetar la pluma por la etiqueta naranja y golpear fuerte con las palmas (80 veces) para mezclar el contenido homogéneamente y sin grumos. Se debe reconstituir el polvo con el disolvente transparente y libre de partículas. Después de la suspensión, la mezcla será blanquecina y turbia.
4. Seguir girando en contra de las agujas del reloj; desaparecerá la zona naranja y sobresaldrá un émbolo, entonces podremos proceder a la inyección.
5. Inyectar bajo la piel y presionar el botón de inyección durante 10 segundos.
6. Desechar la aguja y el dispositivo[5].

Exenatida. Byetta® (figura 2)

Figura 2. Dispositivo Byetta® de 5 µg y Byetta® de 10 µg

Fuente: Laboratorio AstraZeneca.

Administración

Se aplica por vía subcutánea una dosis cada 12 horas. Debe administrarse durante el período de 60 minutos antes del desayuno y de la cena, o bien de dos comidas principales separadas entre sí al menos por 6 horas (nunca después de las comidas). Si se olvida una dosis, el tratamiento debe continuar con la siguiente.

Se debe conservar en nevera (2-8 °C). La pluma en uso se debe conservar por debajo de 25 °C, sin aguja y con el capuchón colocado para protegerla de la luz.

Cada pluma precargada contiene 60 dosis (aproximadamente 1,2 ml) para 30 días. Hay dos presentaciones: de 5 µg/dosis (etiqueta naranja) y de 10 µg/dosis (etiqueta amarilla). No se incluyen las agujas para inyección. La preparación de la pluma se debe realizar justo antes de utilizarla por primera vez y ya estará lista para el resto del mes.

Preparación

1. Comprobar que no hay partículas en suspensión.
2. Colocar la aguja en el *pen* o pluma y mirar la flecha del dispositivo que apunta la dosis (5 o 10 µg). Si no aparece la flecha, girar el botón de dosificación hasta que aparezca.
3. Tirar del botón dosificador hasta el tope: aparecerá en la ventana de dosis una flecha apuntando verticalmente.
4. Girar el botón de dosis en el sentido de las agujas del reloj hasta que se vea la dosis (5 o 10 µg).
5. Presionar el botón con la pluma en posición vertical y la aguja hacia arriba durante 5 segundos hasta que aparezca un triángulo negro en la ventana.
6. Girar el botón hasta que se vea la flecha apuntando a la dosis (5 o 10 µg).
7. Realizar la aplicación[6].

Lixisenatida. Lyxumia® (figura 3)

Figura 3. Dispositivo Lyxumia® de 10 µg la primera dosis y Lyxumia® de 20 µg el resto de dosis

Fuente: Laboratorio Sanofi.

Administración

Se administra una vez al día en la hora previa a cualquier comida. Una vez elegida la comida más adecuada, es preferible que la administración se realice antes de esta todos los días. Si se olvida una dosis, se deberá inyectar dentro de la hora anterior a la siguiente comida. Las agujas para la pluma no están incluidas en el envase.

Se debe almacenar en nevera (2-8 °C) y alejada del compartimento de congelación. Después del primer uso, se debe

conservar por debajo de 30 °C y durante un máximo de 14 días. Se recomienda mantener la pluma (sin la aguja) con el capuchón incorporado para protegerla de la luz. Antes de la primera inyección, se debe activar la pluma ese mismo día. No es necesario medir cada dosis, porque ya viene establecida por el tipo de dispositivo.

Existen dos presentaciones: jeringas precargadas de 10 µg (dispositivo verde) y de 20 µg (morado) por dosis.

Preparación

1. Comprobar que no hay partículas en suspensión, retirar el precinto de la aguja y enroscarla en la pluma. Retirar capuchones y conservar.
2. Tirar del botón de la base hacia fuera hasta el tope. Aparecerá una flecha en el visor apuntando hacia la aguja.
3. Presionar el botón de inyección de la base de la pluma para eliminar el exceso de líquido hasta el tope durante 5 segundos. El visor cambiará de naranja a blanco y ya estará lista para su uso.
4. Limpiar la zona de inyección con agua y jabón o con alcohol.
5. Coger un pliegue de piel e inyectar presionando la pluma hasta el tope y se oirá un clic. Mantener 5 segundos. Desechar la aguja y el dispositivo[7].

Dulaglutida: Trulicity® (figura 4)

Figura 4. Dispositivo Trulicity® de 1,5 mg

Fuente: Laboratorio Lilly.

Administración

Pluma preparada para administrarse sin necesidad de reconstituir o purgar.

La administración de este medicamento es semanal, por vía subcutánea y en cualquier momento del día, con o sin comida. Si se olvida una dosis, esta se debe administrar tan pronto como sea posible, si faltan tres días o más para la siguiente. Si faltan menos de tres días (72 horas), se debe omitir la dosis olvidada y se ha de administrar la siguiente de forma habitual el día programado. En ambos casos, los pacientes pueden continuar después con su pauta semanal habitual. Si fuera necesario, se puede cambiar el día de administración, siempre que se hayan superado los tres días desde la última dosis.

Se presenta en estuche con cuatro plumas monodosis desechables con sus agujas, con 0,5 ml de solución. La presentación de 0,75 mg presenta una etiqueta amarilla y la de 1,5 mg es azul. Trulicity® debe conservarse en el envase original y refrigerado (2-8 °C), pero antes de su uso el paciente puede conservarlo sin refrigeración hasta 14 días a temperatura por debajo de 30 °C.

No debe utilizarse si aparecen partículas en suspensión o si la solución está turbia o tiene color, ni tampoco si se ha congelado.

Preparación

1. Con la pluma en posición de bloqueo (candado rojo), retirar el capuchón protector de la base y comprobar que el líquido es transparente e incoloro y sin partículas en suspensión.
2. Elegir un punto de administración y limpiar la zona con agua y jabón o con alcohol.
3. Colocar la base transparente de la pluma sobre la piel.
4. Desbloquear la pluma girando el anillo de bloqueo (candado abierto verde).
5. Mantener el botón verde presionado. Se escuchará un clic y comenzará la inyección de la solución de dulaglutida hasta oír un segundo clic, a los 5-10 segundos[8].

Liraglutida. Victoza® (figura 5)

Figura 5. Dispositivo Victoza®

Fuente: Laboratorio Novo Nordisk.

Administración

Se administra por vía subcutánea una vez al día, independientemente de las comidas. Aunque puede variar el momento de la administración, es preferible que se inyecte en torno a la misma hora del día. La dosis diaria oscila de 0,6 a 1,8 mg como máximo. El tratamiento se inicia con una dosis baja e irá aumentando gradualmente durante las primeras tres semanas.

Se debe almacenar en frigorífico (2-8 °C), pero no se debe congelar. Después del primer uso se puede conservar

por debajo de 30 °C y con el capuchón puesto para protegerla de la luz, durante un mes como máximo.

Se comercializa el envase con dos plumas. Cada una contiene 3 ml de solución transparente e incolora. Se pueden suministrar 30 dosis de 0,6 mg, 15 dosis de 1,2 mg o 10 dosis de 1,8 mg. Las agujas desechables no están incluidas.

Preparación

Con cada nueva pluma se debe comprobar el flujo solo la primera vez, antes de seleccionar la dosis en el símbolo de comprobación de flujo hasta que el indicador marque 0. Luego, se procederá como sigue:

1. Seleccionar dosis: 0,6, 1,2 o 1,8 mg.
2. Colocar la aguja e inyectar.
3. Mantener al menos 6 segundos y retirar la aguja[9].

PRÓXIMOS DISPOSITIVOS DISPONIBLES

Semaglutida. Ozempic® (figura 6)

Indicación aprobada: **estará disponible en dosis de 1,34 mg/ml de solución inyectable**[10]. Dosis semanal de 0,25, 0,5 o 1,0 mg. El envase incluye agujas.

Figura 6. Dispositivo Ozempic®

Fuente: Laboratorio Novo Nordisk.

La preparación es igual que la de la liraglutida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meier JJ. GLP-1 receptor agonist for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol 2012;8728-42.
2. Meloni AR, Deyoung MB, Lowe C, Parkes DG. GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic beta-cells: mechanism and glucose dependence. Diabetes Obes Metab 2013;15:15-27.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de enero de 2018. Disponible en: URL: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/enero/boletin-enero.htm [último acceso: octubre de 2018].
4. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Diabetes Obes Metab 2016;18:317-32.
5. Ficha técnica de Bydureon. Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS-CIMA. Disponible en: URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/bydureon-epar-product-information_es.pdf [último acceso: octubre de 2018].
6. Ficha técnica de Byetta. Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS-CIMA. Disponible en: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf [último acceso: octubre de 2018].
7. Ficha técnica de Lyxumia. Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS-CIMA. Disponible en: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf [último acceso: octubre de 2018].
8. Ficha técnica de Trulicity. Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS-CIMA: Disponible en: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002825/WC500179470.pdf [último acceso: octubre de 2018].
9. Ficha técnica de Victoza. Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS-CIMA. Disponible en: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf [último acceso: octubre de 2018].
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: URL: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/diciembre/boletin-diciembre.htm [último acceso: octubre de 2018].

Diabetes mellitus y patología forense

Josep Castellá García[1], Josep Franch Nadal[2]
[1] *Jefe del Servicio de Patología Forense. Institut de Medicina Legal i Ciències Forenses de Catalunya. Barcelona.*
[2] *Médico de Atención Primaria. Equipo de Atención Primaria Raval Sud. Barcelona*

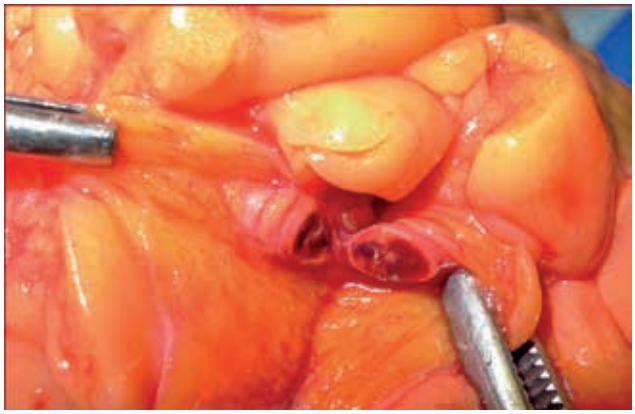
Mujer de 48 años con antecedente de diabetes mellitus (DM) tipo 1 de aproximadamente 25 años de evolución en tratamiento con insulina en pauta bolo basal y que seguía controles inconstantes. Fumadora de 40 cigarrillos día e «importante» consumidora de alcohol etílico. Enfisema pulmonar con capacidad vital reducida y sin tratamiento específico. Tuvo una muerte rápida y presenciada: estando en casa de unos amigos junto a su pareja, se levantó para ir al baño y sufrió una caída sin causa aparente. Fue atendida por los Servicios de Emergencias Médicas, que practicaron maniobras de reanimación infructuosas. El cadáver presentaba una herida contusa occipital de 1,5 cm con abundantes restos de sangre coagulada a su alrededor, así como en la ropa y en el suelo, en la zona donde había permanecido apoyada la cabeza. La muerte se calificó como súbita de posible origen cardíaco con caída posterior. Efectuaron aviso al juzgado de guardia y el juez de guardia ordenó el traslado del cadáver al Institut de Medicina Legal i Ciències Forenses de Catalunya para practicar la autopsia judicial.

Los principales hallazgos de autopsia fueron los siguientes: herida contusa occipital de 1,5 cm con signos de vitalidad; presencia de múltiples cavitaciones en ambos campos pulmonares en relación con enfisema evolucionado; dilatación de cavidades ventriculares cardíacas, especialmente del ventrículo izquierdo, cuya cavidad medía 4,5 cm, con índice de pared límite de 0,5; ateromatosis coronaria de grado II-III con estenosis entre el 30 y 70 % (figura 1) y esteatosis hepática.

El estudio toxicológico puso de manifiesto alcohol etílico en sangre (1,38 g/l) y en orina (1,83 g/l). Ausencia de cetona.

El estudio bioquímico permitió detectar en el humor vítreo: glucosa de 149 mg/dl, creatinina de 0,37 mg/dl y lactato de 187,4 mg/dl. En la orina: glucosa de 950 mg/dl, creatinina > 10 mg/dl y ausencia de cuerpos cetónicos. La hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en sangre no se analizó debido a dificultad técnica.

Figura 1. Ateromatosis coronaria de grado II-III con estenosis



Gentileza del Dr. Gabriel Font Valsecchi (Institut de Medicina Legal i Ciències Forenses de Catalunya).

El estudio histológico puso de manifiesto bronconeumopatía crónica de tipo enfisematoso con posibles focos irritativos de vía aérea distal e infiltrados linfoides intersticiales de posible origen reactivo. Presencia de múltiples microfocos de miocarditis aguda y congestión pasiva agonico-terminal hepatorrenal.

Ante este caso creemos relevante abordar varios aspectos.

NECESIDAD DE DERIVAR EL CASO AL ÁMBITO JUDICIAL

La intervención judicial se iniciará tras dar comunicación (habitualmente telefónica) al juzgado de guardia de la existencia de un fallecimiento por causa no natural, y puede incluir, si el magistrado-juez lo estima oportuno, la práctica de la diligencia judicial de levantamiento de cadáver. Hoy en día, el magistrado-juez puede autorizar que el médico forense vaya en su lugar, de manera que este profesional queda obligado a efectuar un informe sobre el estado del cadáver, su identidad y circunstancias del fallecimiento, especialmente

todas aquellas que tuvieran relación con el hecho punible (artículo 778.6 de la Ley Orgánica 15/2003, de 25 de noviembre, por la que se modifica la Ley Orgánica 10/1995, de 23 de noviembre, del Código Penal, en cuya disposición final primera se modifica el referido artículo de la Ley de Enjuiciamiento Criminal)[1-3].

En todo caso, es recomendable que el médico asistencial proceda a la «conservación del lugar», evitando contaminaciones innecesarias, así como a dejar constancia documental de la posición inicial y de las maniobras de reanimación/resucitación efectuadas, con la finalidad de evitar falsas interpretaciones de los hallazgos ulteriores. El informe de asistencia se puede utilizar para dejar constancia de estos aspectos de relevancia.

Corresponde al médico asistencial decidir si firma el certificado médico de defunción/boletín estadístico de defunción (CMD/BED) o si, por el contrario, avisa al magistrado-juez de guardia, normalmente mediante llamada telefónica canalizada a través de la policía.

Para tomar esta decisión, es necesario conocer tres conceptos fundamentales: muerte natural, muerte violenta y muerte sospechosa de criminalidad[4]:

- **Muerte natural.** La muerte natural se define como aquella que tiene un origen interno y, en consecuencia, no existe posibilidad de responsabilidad de terceras personas. Es el resultado de un proceso morboso en el que no existe participación de fuerzas ajenas al organismo. El proceso que termina con la muerte es endógeno o, cuando es exógeno, como ocurre con las infecciones, ha de ser espontáneo. En estos casos procede la firma del CMB/BED sin derivar el caso al ámbito judicial:
  - **Muerte repentina.** La muerte repentina se define como una muerte rápida, pero esperada, en una persona con antecedentes patológicos que permiten inferir con lógica la causa del fallecimiento, motivo por el cual es adecuada la emisión del CMD/BED, por tratarse de una muerte natural.
- **Muerte violenta.** Aquella que se debe a un mecanismo accidental, suicida u homicida, es decir, que tiene un origen externo. Obedece a mecanismos traumáticos o a fuerzas extrañas que irrumpen violentamente sobre el organismo. Concurre la existencia de un mecanismo exógeno que ha puesto en marcha el proceso de fallecimiento y, en consecuencia, puede dar lugar a responsabilidad de la persona o personas que lo han originado. Es el concepto contrario al de muerte natural. No obstante, además de la muerte violenta propiamente dicha, se incluyen otras en las que ni el mecanismo de muerte, ni las lesiones, ni el posible responsable se presentan con tanta claridad:
  - **Muerte violenta propiamente dicha.** Muertes por arma blanca, de fuego, contusiones, accidentes de tráfico, sumersiones, precipitaciones, etc. Quedan incluidas, lógicamente, las intoxicaciones, sea cual sea el tipo de tóxico o la puerta de entrada.
  - **Suicidio.** En este el origen de la violencia es siempre externo, aunque sea la propia víctima quien lo haya puesto en marcha. Detrás de un suicidio aparente puede esconderse un homicidio. Por esta razón, en todo caso se deberá derivar al ámbito judicial para la confirmación de la etiología autolítica.
  - **Muerte violenta diferida.** Cada vez es más frecuente que los lesionados reciban atención en los centros sanitarios y que no se produzca el fallecimiento inmediato. En estas circunstancias, la muerte puede producirse días o semanas después de la lesión y como consecuencia de patologías directa o indirectamente relacionadas con ella. Esta circunstancia se define como muerte violeta diferida, y su carácter no natural justifica la emisión del correspondiente parte judicial de defunción. Si existen dudas sobre el posible nexo causal entre la violencia que generó el ingreso y el ulterior fallecimiento, también es adecuado cursar el parte judicial, puesto que la práctica de la autopsia judicial será la mejor forma de establecer o descartar dicho nexo de causalidad.
  - **Muerte «no natural».** También son susceptibles de remisión al ámbito judicial una serie de muertes que no directamente, pero sí a través de las circunstancias que las rodean, pueden generar dudas (especialmente a los familiares) sobre su origen: fallecimiento en circunstancias de privación de libertad, como, por ejemplo, en un centro de reclusión o una comisaría; durante un internamiento compulsivo de un enfermo mental; durante un acto quirúrgico o durante la actividad laboral, con la subsiguiente discusión respecto a la consideración de accidente laboral. Probablemente, el estudio médico-legal acabará demostrando que se trata de muertes naturales, pero servirá para disipar dudas y descartar otras posibilidades.
- **Muerte sospechosa de criminalidad.** Finalmente, las muertes sospechosas de criminalidad son aquellas en las que, por razones médicas o extramédicas, existe la duda, aunque sea de forma remota, sobre su posible

origen criminal. El ejemplo más característico es la muerte súbita:

- **Muerte súbita.** Se define como una muerte rápida e inesperada que se produce en una persona sana o aparentemente sana. El elemento fundamental que la califica no es la rapidez del proceso de muerte, sino su carácter inesperado. La falta de antecedentes impide la deducción lógica de causa de muerte. En consecuencia, la muerte súbita, en tanto en cuanto es sospechosa de criminalidad, se debe tratar en el ámbito médico-legal.

En definitiva, ante una muerte aparentemente natural, la decisión del médico asistencial no debe estar mediatizada por elementos externos. Lo relevante no es conocer si el individuo falleció en su domicilio, en la calle o en un hotel, si era un extranjero o desplazado, quién era su médico responsable o si la actuación médica se realizó en período de guardia o no. La decisión debe estar guiada por un factor fundamental, a saber: valorar si se trata o no de una muerte natural y, de ser así, determinar si es posible conocer o deducir con lógica la causa de la muerte. Para ello es necesario tener conocimiento de los antecedentes del fallecido. Si una vez explorado el cadáver, realizada la entrevista con los allegados (si es posible) y valorada la documentación médica disponible o consultada la historia clínica se puede deducir razonablemente la causa de la muerte, corresponde firmar el CMD/BED. Si no es así, y hay sospecha de muerte no natural, procederá avisar al magistrado-juez de guardia.

En el caso que nos ocupa, la mujer sufrió una caída. La caída se define como aquella que se produce cuando el plano de sustentación y el de recepción están a la misma altura o prácticamente a la misma altura. Si la distancia entre ambos planos es superior, hablamos de precipitación. Como consecuencia de la caída, sufrió una herida contusa frontal con hemorragia y sangrado abundante con manchas en el propio cadáver, su ropa y en la zona de impacto en el suelo. Calificar la muerte como violenta por caída y derivar el caso al ámbito judicial es una actitud correcta.

Sin embargo, cabe profundizar en el análisis y atender a diferentes aspectos: en primer lugar, la muerte fue presenciada, quedando descartada la violencia criminal y autolítica. En segundo lugar, la mujer tenía antecedentes que pueden explicar el fallecimiento. Es posible, por tanto, una deducción lógica de la causa de la muerte. En tercer lugar, considerando la rapidez del fallecimiento, parece lógica la orientación a complicación cardíaca en paciente con DM tipo 1. Por tanto, este razonamiento nos llevaría a valorar la muerte como natural, repentina (que no súbita) y con caída *peri* o *post mortem*. De hecho, el médico forense actuante efectuó esta orientación diagnóstica en su informe de levantamiento de cadáver. En consecuencia, la caída carecería de relevancia a efectos de mecanismo de muerte, por ser *post mortem*, y el fallecimiento sería por causa natural, razón por la cual procedería la firma del CMD/BED. Siempre que el médico decida firmar un CMD/BED en estas condiciones, no debe olvidar dejar constancia (en el lateral de este) de la presencia de la herida, que vio y evaluó, considerándola *post mortem*. Esta forma de proceder también es técnicamente correcta. Por tanto, en este supuesto, tanto firmar el CMD/BED como derivar el caso al ámbito judicial pueden ser actitudes correctas. Es cierto que se requiere un estudio detallado del caso y que se puedan valorar las circunstancias que permitirán calificar la muerte como natural, a pesar de la existencia de violencia traumática en el cadáver. Por ello, es habitual y comprensible que estos cadáveres se deriven al ámbito judicial.

CAUSA DE LA MUERTE

Por una parte, los hallazgos histológicos son demostrativos de enfisema pulmonar y miocarditis aguda. Por otra parte, el cadáver presenta alteraciones en los estudios bioquímicos que se han de valorar, además de la alcoholemia de 1,38 g/l.

La autopsia de un cadáver de un sujeto con DM permite obtener datos que generalmente se centran en dos ámbitos diferentes. Por un lado, en las alteraciones bioquímicas derivadas del metabolismo de la glucosa y, por otro, en la búsqueda de las complicaciones asociadas a la enfermedad (infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, aterosclerosis, insuficiencia renal, etc.).

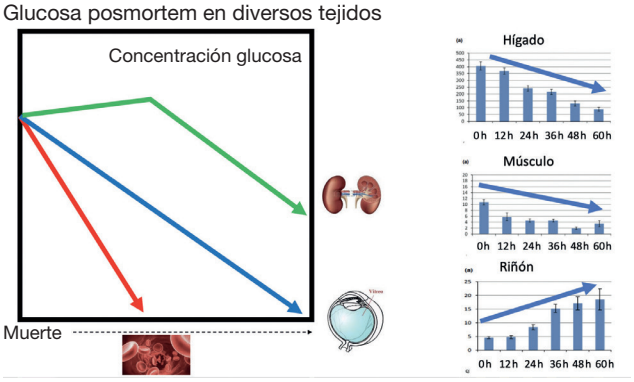
El metabolismo de los hidratos de carbono puede ser complejo y hay que estudiar no solo los valores de la **glucemia**, sino también la presencia de otras sustancias derivadas del metabolismo como son el **lactato** (derivado del metabolismo de la glucosa que se produce en condiciones de falta de oxígeno), el **glucógeno** (que se fabrica a partir del acúmulo de glucosa principalmente en el hígado y el riñón) o los **cuerpos cetónicos** (cuando se utilizan las grasas para producir energía por un déficit absoluto o relativo de insulina). Asimismo, se han de tener en cuenta marcadores indirectos de los valores de la glucemia en las semanas/meses previos, como sería la **fructosamina** o la **HbA_{1c}**.

La mayoría de los cambios bioquímicos *post mortem* comienza durante la fase de putrefacción temprana. Como consecuencia, tanto el intervalo *post mortem* como el estado corporal son críticos para la interpretación de análisis biológicos. Estos cambios están influidos por las condiciones ambientales, como la variación de temperatura y la humedad[5].

En el ámbito de la patología forense, el diagnóstico de hiperglucemia como causa de la muerte es difícil. Y el de hipoglucemia con frecuencia resulta imposible:

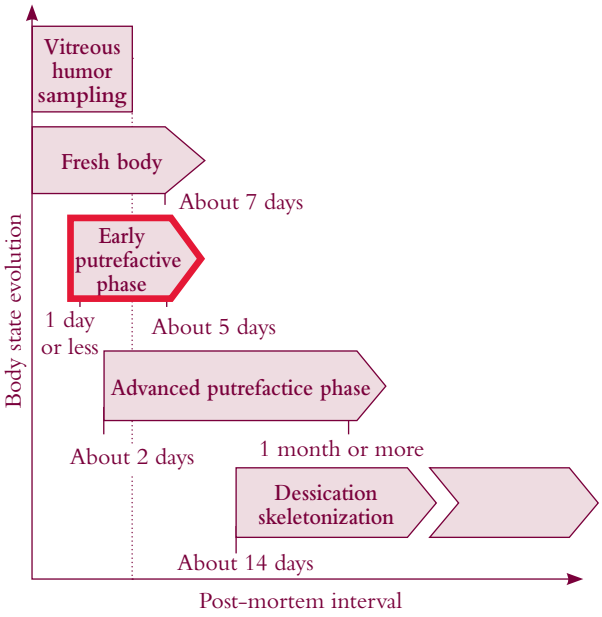
- **Glucosa.** En el cadáver se produce una rápida glucólisis, con el consiguiente descenso de la glucemia, circunstancia que obliga a evaluar con prudencia las cifras obtenidas.
  Sin embargo, en ocasiones se produce un aumento de glucosa en sangre *ante mortem*, en relación con el mecanismo de muerte, pero sin influencia directa en el óbito. Es el caso de las situaciones que liberan catecolaminas u hormonas de contrarregulación como en el estrés *ante mortem*, asfixias, hemorragia cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, electrocuciones, maniobras de reanimación cardiopulmonar, etc.[6].
  A esto hay que añadir el distinto comportamiento de la glucosa en los diferentes tejidos. Así, por ejemplo, el descenso de la glucosa en sangre suele ser muy rápido en situación *post mortem*. Sin embargo, en el humor vítreo la rapidez es menor. Por otro lado, inicialmente tiende a incrementar sus valores en el riñón y en el cerebro en situación *post mortem*[7-9] (figura 2).

Figura 2. Variabilidad de la glucosa en los distintos tejidos *post mortem*



En la figura 3 podemos observar los períodos de las alteraciones bioquímicas en el humor vítreo del cadáver[9]. Todo ello hace que las cifras de glucosa en sangre obtenidas en el cadáver tengan poca fiabilidad como elemento diagnóstico de la causa de la muerte.
En el cadáver, el mejor fluido para la determinación de la glucosa es el humor vítreo[8], por tratarse de una cámara protegida en la que la glucólisis *post mortem* tiene menor repercusión. Por otra parte, la existencia de la membrana hematoocular limita el paso de glucosa al humor vítreo, donde las cifras suelen estar un 50-60 % por debajo de las de la sangre. Una glucosa en el humor vítreo superior a 234 mg/dl o **glucosa**

Figura 3. Alteraciones en el humor vítreo del cadáver



más lactato/2 («fórmula de Traub»)[10] superior a 427 mg/dl son evidencia de hiperglucemia grave. Sin embargo, posteriormente, Palmiere et al. han comprobado que con la simple determinación de la glucosa en el humor vítreo es suficiente para estimar la glucemia *ante mortem*, sin que el lactato aporte demasiada información[11].

- La **glucosuria** es valorable y se presenta cuando la glucosa en sangre es superior a 180 mg/dl (que se suele corresponder con el dintel renal de la glucosa). Sugiere hiperglucemia reciente, pero hay que valorar con precaución este hallazgo, puesto que la orina actúa como reservorio durante un tiempo variable y desconocido.
- La **HbA_{1c}** y la **fructosamina** no son elementos resolutivos, aunque permiten inferir el control de glucemia durante las últimas semanas.
- Los **cuerpos cetónicos** (en especial el β-hidroxibutirato) son valiosos cuando se encuentran elevados, puesto que sugieren la presencia de una cetoacidosis.

En el caso que nos ocupa, no se detectaron cuerpos cetónicos en sangre ni orina. En el humor vítreo la creatinina resultó normal, la glucosa era de 149 mg/dl y el lactato de 187,4 mg/dl. La glucosuria era de 950 mg/dl con creatinina superior a 10 mg/dl. La HbA_{1c} no se pudo analizar.

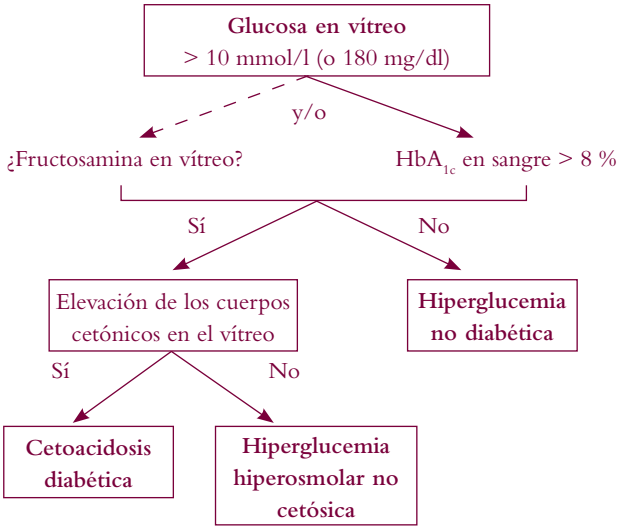
La glucosuria es demostrativa de aumento reciente de glucemia, pero los valores de glucosa y lactato en el humor

vítreo no son extremos. De hecho, la glucosa en el humor vítreo resultó ser de 149 mg/dl, lo que permite deducir una glucemia aproximada de 350-400 mg/dl, lo que corrobora la diabetes. Esta cifra (149 mg/dl) está lejos de los valores que permitirían un diagnóstico de hiperglucemia grave (234 mg/dl en humor vítreo) o un coma hiperosmolar. Este hecho se confirma porque la suma de glucosa más lactato/2 en el humor vítreo en el caso que nos ocupa es de 336 mg/dl, por debajo de los 427 mg/dl a partir de los cuales es deducible una hiperglucemia grave.

Los datos permiten sustentar que la mujer presentó hiperglucemia. Y, si atendemos a la glucosuria, probablemente podamos suponer que en algún momento previo al fallecimiento presentó cifras de glucemia superiores a las detectadas en la actualidad. Pero los datos obtenidos no permiten, a nuestro entender, atribuir la muerte de forma directa y exclusiva al trastorno metabólico.

La figura 4 puede en algunos casos orientar sobre la situación glucémica previa a la muerte[9].

Figura 4. Interpretación de la glucosa, la fructosamina/hemoglobina glucosilada y los cuerpos cetónicos en el humor vítreo del cadáver



HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

Como hemos comentado previamente, la hipoglucemia suele ser imposible de diagnosticar en el cadáver por los propios cambios metabólicos *post mortem*. Por otra parte, es conocido que una hipoglucemia (tanto absoluta como relativa) puede dar lugar a síntomas vegetativos y descarga hormonal (glucagón, catecolaminas y otras hormonas de contrarregulación), lo que puede provocar trastornos del ritmo cardíaco, además de la afectación neurológica o una mayor probabilidad de presentar accidentes.

En algunas series de autopsias en pacientes con DM se encontraron los hallazgos reflejados en la tabla 1[12,13].

Tabla 1. Series de autopsias en pacientes con diabetes

Autor	Infante et al.[12]	Rivera et al.[13]
n	1320 autopsias	271 autopsias
	Causa de la muerte	Hallazgos
Insuficiencia respiratoria aguda	16,4 %	49,4 %
Edema pulmonar	13,6 %	56 %
Infarto agudo de miocardio	12,5 %	3,0 %
Metástasis múltiples	10,1 %	
Accidente vascular cerebral	9,1 %	
Tromboembolismo pulmonar	8,0 %	3,3 %
Daño multiorgánico	7,0 %	
Hernia y edema cerebral	5,8 %	
Sepsis	5,6 %	
Insuficiencia renal crónica	5,2 %	68 %
Nefropatía diabética	1,7 %	
Pie diabético	0,2 %	
Enfermedad de las arterias coronarias	0,1 %	
Insuficiencia hepática		4,1 %

En consecuencia, valorando el caso en su conjunto y considerando que la muerte se produjo de forma instantánea, entendemos que el paro cardíaco tuvo su origen en la patología cardíaca detectada en forma de miocarditis aguda y que el trastorno metabólico fue el elemento desencadenante, en forma de hiperglucemia y quizá hipoglucemia relativa, que contribuyó al más que probable trastorno del ritmo y paro cardíaco.

GRADO DE CERTEZA DE LA CAUSA DE LA MUERTE

Una vez establecida la causa de la muerte, conviene expresar la fiabilidad del diagnóstico. Para ello procedemos a la categorización, según criterios de Hirsch (tabla 2)[14], de grados de certeza en el diagnóstico necrópsico de la causa de la muerte.

En el caso que nos ocupa, conocemos antecedentes de patología crónica. Hemos podido demostrar alteraciones histológicas y bioquímicas que explican el fallecimiento, pero no una lesión estructural letal incompatible con la vida, por lo que la hemos incluido en el tipo 2.

Tabla 2. Criterios de Hirsch para el grado de certeza en el diagnóstico necrópsico

Tipo 1	Lesión estructural letal demostrable en la autopsia. La autopsia permite establecer la causa de muerte con total certeza, ya que los hallazgos anatomopatológicos son incompatibles con la vida Ejemplo: hemopericardio por rotura de infarto transmural
Tipo 2	Presencia de una enfermedad potencialmente letal y avanzada como para explicar la muerte, pero sin evidencia de una lesión estructuralmente letal. El diagnóstico de esta categoría está determinado tanto por los hallazgos patológicos como por el historial médico y las circunstancias de la muerte Ejemplo: enfermedades cardiovasculares crónicas, arterioscleróticas oclusivas, etc.
Tipo 3	Presencia de una enfermedad potencialmente letal pero no suficientemente avanzada como para explicar la muerte en circunstancias normales. Los antecedentes y las circunstancias de la muerte se priorizan sobre los hallazgos de la autopsia Ejemplo: ateromatosis coronaria con estenosis del 60 % en un individuo obeso y sedentario que hace de manera excepcional actividad física moderada o intensa
Tipo 4	Antecedentes de enfermedad potencialmente letal pero no demostrable estructuralmente. El diagnóstico de la causa de la muerte se establece de acuerdo con la historia clínica de la víctima y la exclusión de otras causas Ejemplo: epilepsia
Tipo 5	Muerte indeterminada. Autopsia blanca

BIBLIOGRAFÍA

1. Llei 21/2000, de 29 de desembre (DOGC, núm. 3303, de 11 de enero de 2001 y BOE, núm. 29, de 2 de febrero de 2001), sobre els drets d'informació concernent la salut i l'autonomia del pacient, i la documentació clínica.
2. Ley 41/2002, de 14 de noviembre (BOE núm. 274, de 15 de noviembre de 2002), básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación médica.
3. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre (BOE núm. 298, de 14 de diciembre de 1999), de Protección de Datos de Carácter Personal.
4. Certificado médico de defunción y parte judicial de defunción. En: Castellá J, editor. Guía práctica: aspectos médico legales en atención primaria. Barcelona: Stada. Institut de Medicina Legal de Catalunya; 2008. p. 46-85.
5. Palmiere C. Postmortem diagnosis of diabetes mellitus and its complications. Croat Med J 2015;56:181-93.
6. Belsey SL, Flanagan RJ. Postmortem biochemistry: current applications. J Forensic Leg Med 2016;41:49-57.
7. Blanco Pampín J, De la Calle Blanco C. Evolución postmortem de los parámetros bioquímicos sanguíneos: su interés en el diagnóstico diferencial en los casos de muerte súbita. Boletín Gallego de Medicina Legal e Forense 2007;15: 15-28.
8. Montefusco-Pereira CV, Alves Pinto LM. El humor vítreo como fluido biológico de importancia clínica en ciencias forenses. Acta Bioquim Clin Latinoam 2016;50: 27-35.
9. Boulagnon C, Garnotel R, Fornes P, Gillery P. Post-mortem biochemistry of vitreous humor and glucose metabolism: an update. Clin Chem Lab Med 2011;49:1265-70.
10. Traub F. Method for the detection of lethal glucose metabolism disorders in the corpse (diabetes mellitus and hypoglycemia). Zentralbl Allg Pathol 1969;112:390-9.
11. Palmiere C, Sporkert F, Vaucher P, Werner D, Bardy D, Rey F, et al. Is the formula of Traub still up to date in antemortem blood glucose level estimation? Int J Legal Med 2012;126:407-13.
12. Infante A, Álvarez R, Argüelles A, Hurtado J, Borrajero I, Sterling M et al. Diabetes mellitus. Estudio de 1320 autopsias. Hospital clinicoquirúrgico Hermanos Ameijeiras. 1991-2004. En: VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. 1-31 de octubre de 2005.
13. Rivera AC, Le Ngoc TA, Mayen KN, Marín Y. Hallazgos necrópsicos más frecuentes en fallecidos con diabetes tipo 2. En: Tercer Congreso virtual de Ciencias Morfológicas. Tercera Jornada Científica de la Cátedra Santiago Ramón y Cajal. 2016.
14. Hirsch CS, Bost RO, Gerber SR, Cowan ME, Adelson L, Sunshine I. Criteria for the diagnosis of heat-related deaths: National Association of Medical Examiners. Int J Legal Med 1995;108:116.

Experiencia de un *rising* en la European Association for the Study of Diabetes Berlín 2018

Martín Montero Gumucio
Médico de familia. Unidad de Gestión Clínica del Mármol. Área de Gestión Sanitaria Norte de Almería

Antes que nada, quisiera agradecer al patronato de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS) por haberme dado la oportunidad de asistir a la 54.ª reunión anual de la European Association for the Study of Diabetes (EASD), celebrada en Berlín entre los días 1 y 5 de octubre de 2018.

En este documento intentaré hacer un resumen de las sesiones y ponencias a las que he asistido y que me llamaron la atención en el programa científico del congreso.

He querido centrarme sobre todo en la hipoglucemia y en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus (DM); como epílogo, hago una mención a lo que nos espera en cuanto a ensayos clínicos en desarrollo para el tratamiento de la DM.

No obstante, lo que más ha llamado la atención del evento, de interés para nosotros los clínicos, ha sido la presentación del consenso entre la American Diabetes Association (ADA) y la EASD para el manejo de la hiperglucemia en la DM tipo 2 (DM2). Estoy seguro de que será detallado, difundido y analizado de una manera más profunda mediante otras vías. Para no resultar redundante, no será objeto de comentario por mi persona.

Por otra parte, respecto a los estudios presentados en el congreso (HARMONY, PIONEER, CAMELLIA-TIMI, CARMELINA, etc.), también me parece que los compañeros con mayor experiencia son los indicados para analizarlos y comentarlos. Por ello, tampoco estos ensayos se comentarán en el presente documento.

HIPOGLUCEMIA. DEFINICIÓN PARA LA PREVENCIÓN

Simon R. Heller, ***University of Sheffield, Reino Unido*****; Carol Wysham,** ***University of Washington, Estados Unidos***

En el año 2013 surge el International Hypoglycaemia Study Group (IHSG), grupo formado por clínicos e investigadores coordinados por la Universidad de Sheffield, con el propósito de identificar nuevos y emergentes trabajos sobre la hipoglucemia y tener una plataforma de comunicación científica para un entendimiento de la hipoglucemia y su importancia como una barrera para el óptimo control glucémico.

Dicho grupo hace referencia a limitaciones en cuanto a las definiciones anteriores de la ADA sobre la hipoglucemia, ya que los síntomas pueden ocurrir con cualquier nivel de glucemia; pacientes con deterioro del nivel de conciencia previamente no pueden presentar síntomas. Cabe añadir la importancia de identificar hipoglucemias asintomáticas, la necesidad de monitorizar continuamente la glucemia (al ser un fenómeno dinámico en la fisiología humana) y la gran variabilidad tecnológica, médica y educacional que se tiene para estudiar la hipoglucemia.

Se recomienda dividir la hipoglucemia en tres niveles[1]:

- **Nivel 1.** Por debajo de 70 mg/dl: nivel de alerta tanto para el paciente como para el clínico. A menudo es asintomática, requiere verificación del nivel de glucemia y, normalmente, se debe a un problema de tipo o dosis de insulina.
- **Nivel 2**. Por debajo de 54 mg/dl: tiene una consecuencia clínicamente mayor, seria, relevante y significativa. Con mayor incidencia de alteración de la conciencia, es predictivo para hipoglucemias graves, arritmias cardíacas, mortalidad y más costes sanitarios.
- **Nivel 3.** Hipoglucemia grave: se presenta con una grave alteración cognitiva, convulsiones o coma, requiere asistencia externa y no precisa medición de la glucemia para identificarla.

Esta clasificación ha sido adoptada por la ADA y la EASD. El corte de 54 mg/dl se ha aceptado en el consenso del manejo y medición continua de la glucosa de Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD). La clasificación se ha incluido en las guías de la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) y en la European Medicines Agency (EMA). La posición de la Food and Drug Administration (FDA) al respecto es incierta.

En cuanto a si las nuevas moléculas de insulina reducen los episodios de hipoglucemia, en las nuevas insulinas basales (glargina de 300 UI/ml y degludec) se comparó el número de hipoglucemias nocturnas por paciente y número de hipoglucemias en cualquier momento del día durante un año entre glargina 100 de UI/ml y glargina de 300 UI/ml añadidas a un fármaco antidiabético oral no sulfonilureico[2]. Se observó que el número de hipoglucemias nocturnas fue un 37 % menor en el grupo de insulina glargina de 300 UI/ml con respecto al grupo de glargina de 100 UI/ml (riesgo relativo: 0,63; intervalo de confianza del 95 %: 0,42-0,96), significativo estadísticamente, y un 12 % menor cuando se compara a ambos grupos, pero en eventos hipoglucémicos en cualquier momento del día (riesgo relativo: 0,88; intervalo de confianza del 95 %: 0,71-1,09), sin ser estadísticamente significativo.

En el estudio SWITCH 2, un estudio en pacientes con DM2[3], se demuestra que la insulina degludec se asocia a menos eventos de hipoglucemia en comparación con glargina de 100 UI/ml, tanto en episodios nocturnos como durante todo el día y en eventos graves; estos son estadísticamente significativos en la fase de mantenimiento y durante todo el período del estudio (excepto en el grupo de episodios graves en la fase de mantenimiento).

En cuanto a los análogos de insulina rápida (lispro, glulisina y aspart), en la DM2 no existen diferencias significativas respecto a los episodios de hipoglucemia entre aspart e insulina regular humana[4]. La lispro no tiene clara ventaja sobre la incidencia de hipoglucemia en comparación con insulina regular humana en sistemas de infusión continua de insulina[5]. Sin embargo, los análogos rápidos de insulina presentan una reducción de un 39 % de episodios de hipoglucemia nocturna respecto a insulina regular humana en pacientes con DM tipo 1, y esta reducción se hace más evidente si se controla con sistemas continuos de monitorización de glucemia[6].

Sobre los análogos ultrarrápidos de insulina (*Faster Insulin Aspart* [FiASP], *Ultra Rapid Lispro Insulin* [URLI] y *Biochaperone Lispro*, estos últimos en fases de desarrollo), no existen diferencias en cuanto a los eventos de hipoglucemia entre la insulina FiASP e insulina aspart, y, conforme avanza el tiempo de actuación de estas, los episodios de hipoglucemia se hacen más frecuentes, especialmente entre las 3 y 4 horas tras su administración, pero sin diferencias entre ambos grupos[7].

Por último, en lo que se refiere a las insulinas premezcladas en pacientes con DM2, se evidencia una reducción del 32 % en los episodios de hipoglucemia en pacientes tratados con insulina degludec/aspart en comparación con el grupo con insulina aspart 70/30[8].

ACTUALIZACIÓN SOBRE NEUROPATÍA DIABÉTICA SOMÁTICA

Rayaz Mallik, ***Weill Cornell Medicine College, Doha, Qatar-New York, Estados Unidos***

La neuropatía diabética es la complicación microvascular a la que menos atención se brinda de todas. Se olvida que tiene una importante morbilidad en los pacientes con DM y que también se asocia a una mortalidad considerable.

La entidad clínica más llamativa de la neuropatía diabética es la presencia de úlcera en el pie del paciente con DM. Existe una incidencia del 17-34 % de úlceras en los pies de los pacientes con DM. Un 70 % de estos se cura al año del diagnóstico, un 40 % recidiva y un 20 % termina en amputación. La mortalidad a los cinco años de la amputación es de un 70 % y de un 74 % a los dos años si coexiste con el estadio final de enfermedad renal crónica[9].

Haciendo una revisión sobre los ensayos clínicos acerca del tratamiento para la neuropatía diabética desde el año 2000 hasta el año 2018, en la United States National Library of Medicine (ClinicalTrials.gov) solo se encontró un total de 3 de 126 ensayos para la neuropatía diabética dolorosa aprobada por la FDA y ninguno (0/12) para la neuropatía diabética *per se*.

El fenofibrato en dosis de 200 mg al día durante cinco años demostró una reducción significativa en amputaciones menores[10].

En cuanto al control glucémico, la mejora de la hemoglobina glucosilada solo ha mostrado mejoría de la neuropatía diabética cuando se comparan los resultados mediante la microscopia corneal confocal[11].

Los suplementos de ω-3 solo han mejorado en forma significativa la variabilidad de la frecuencia cardíaca al año de iniciado el tratamiento y en la longitud de la fibra del nervio corneal[12].

Si se administra el ARA 290 (un péptido no eritropoyético pero extraído de la eritropoyetina), además de mejorar el control metabólico, también mejoran los síntomas neuropáticos en pacientes con DM2[13,14].

En cuanto a la neuropatía diabética dolorosa, solo un 30-50 % de los pacientes presenta alivio del dolor si aplicamos un algoritmo de tratamiento; por ejemplo, el de la ADA 2017. Aquí es cuando el concepto de individualizar al paciente e identificar la vía neuronal responsable del dolor para elegir el medicamento que pueda aliviar el dolor cobra vital importancia.

RETINOPATÍA. UNA MIRADA DIFERENTE A LOS OJOS

Se presenta el nuevo biomarcador enolasa neuronal específica. Niveles elevados en pacientes con DM se correlacionan con la presencia de retinopatía diabética y edema macular. Son necesarios más estudios al respecto para aclarar la relación entre este biomarcador y la presencia de retinopatía diabética.

Se establece que la exposición intrauterina a inanición perinatal aumenta el riesgo de desarrollo de retinopatía diabética en la edad adulta. Este estudio está realizado en una población al norte de Ucrania en sujetos con antecedentes de exposición a inanición perinatal. Se encuentra, además, una fuerte interacción en variantes del ácido desoxirribonucleico de por lo menos 11 genes de la exposición a la inanición perinatal y el desarrollo de retinopatía diabética en el adulto.

LO QUE NOS ESPERA

Algo que me ha llamado poderosamente la atención en la ponencia de nuevos agentes para el control de la glucosa y que sirve de epílogo es que, actualmente, hay 432 nuevas moléculas en estudio, 482 estudios preclínicos, 97 en fase 1 de investigación, 125 en fase 2, 42 en fase 3 y 3 aprobados pero aún no comercializados. Esto se traduce en una importantísima producción científica y de investigación para mejorar tanto el control metabólico de la DM como la comprensión de la enfermedad en todas sus vertientes, la calidad de vida de los pacientes y la prevención, así como para disminuir la incidencia de las complicaciones de la DM y su mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2017;40:155-7.
2. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemen M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. Diabetes Obes Metab 2015;17:1142-9.
3. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, De la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;318:45-56.
4. Rys P, Pankiewicz O, Łach K, Kwaskowski A, Skrzekowska-Baran I, Malecki MT. Efficacy and safety comparison of rapid-acting insulin aspart and regular human insulin in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Diabet Metab 2011;37:190-200.
5. Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. Diabet Med 2003;20:863-6.
6. Agesen RM, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, Nørgaard K, Perrild H, Jensen T, et al. Effect of Insulin Analogs on Frequency of Non-Severe Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes Prone to Severe Hypoglycemia: Much Higher Rates Detected by Continuous Glucose Monitoring than by Self-Monitoring of Blood Glucose-The HypoAna Trial. Diabetes Technol 2018;20:247-56.
7. De Block C, Carlson A, Rose L, Gondolf T, Gorst-Rasmussen A, Lane W. Hypoglycemia with Mealtime Fast-Acting Insulin Aspart vs. Insulin Aspart Across Two Large Type 1 Diabetes Trials. Presented at: 78th anual Scientific Sessions of ADA. LB-96. Orlando (EE. UU.): 2018 Jun 22-26.
8. Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, Polaszewska-Muszynska M, Mersebach H, Andersen TH, et al. Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial. Diabetes Care 2014;37:2084-90.
9. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. N Engl J Med 2017;376:2367-75.
10. Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, et al.; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2009;373:1780-8.
11. Abdul-Ghani M, Migahid O, Megahed A, Adams J, Triplitt C, DeFronzo RA. Combination therapy with exenatide plus pioglitazone versus basal/bolus insulin in patients with poorly controlled type 2 diabetes on sulfonylurea plus metformin: the Qatar Study. Diabetes Care 2017;40:325-31.
12. Lewis EJH, Perkins BA, Lovblom LE, Bazinet RP, Wolever TMS, Bril V. Effect of omega-3 supplementation on neuropathy in type 1 diabetes: A 12-month pilot trial. Neurology 2017;88:2294-301.
13. Brines M, Dunne AN, van Velzen M, Proto PL, Ostenson CG, Kirk RI, et al. ARA 290, a nonerythropoietic peptide engineered from erythropoietin, improves metabolic control and neuropathic symptoms in patients with type 2 diabetes. Mol Med 2015;20:658-66.
14. Brines M, Culver DA, Ferdousi M, Tannemaat MR, van Velzen M, Dahan A, et al. Corneal nerve fiber size adds utility to the diagnosis and assessment of therapeutic response in patients with small fiber neuropathy. Sci Rep 2018;8(1):4734.