



GUÍA DE ACTUALIZACIÓN EN **DIABETES** MELLITUS TIPO 2

Fundación redGDPS

Coordinador: Dr. Patxi Ezkurra Loiola

Título original:

Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2

Coordinador:

Dr. Patxi Ezkurra Loiola

Médico de familia. Centro de Salud de Zumaia (Guipúzcoa)

© Copyright 2016. Fundación redGDPS.

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.

EUROMEDICE  VIVACTIS
Health Care Agency

Avda. dels Vents, 9-13, esc. B, 2.º 1.ª

08917 Badalona

euromedice@euromedice.net

www.euromedice.net

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.



GUÍA DE ACTUALIZACIÓN EN **DIABETES** MELLITUS TIPO 2

Fundación redGDPS

Coordinador: Dr. Patxi Ezkurra Loiola

ÍNDICE

Índice de autores	7
Introducción	9
Definición, historia natural y criterios diagnósticos	15
Pregunta 1. ¿Cuál es la definición de diabetes? Criterios diagnósticos (prueba/s a realizar [glucemia plasmática en ayunas, sobrecarga, etc.]) y puntos de corte	17
Pregunta 2. ¿Cuál es la validez diagnóstica de la hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de la diabetes frente a la sobrecarga oral de glucosa y la glucemia basal en plasma venoso?	20
Pregunta 3. ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2?	24
Pregunta 4. ¿Son las reglas predictivas de riesgo la estrategia más adecuada para la detección de pacientes con alto riesgo de diabetes?	27
Pregunta 5. ¿Es efectivo el cribado de diabetes? En su caso, ¿en qué grupos de riesgo?	31
Pregunta 6. ¿Cuál es la prueba más fiable para el cribado de la diabetes: glucemia en ayunas, sobrecarga oral de glucosa o hemoglobina glucosilada?	34
Pregunta 7. ¿Cuáles son los criterios de prediabetes?	37
Prevención de la diabetes en pacientes con hiperglucemias intermedias (prediabetes)	41
Pregunta 8. ¿Qué intervenciones son eficaces para prevenir el desarrollo de la diabetes en pacientes con glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa (dieta, ejercicio y tratamiento farmacológico)? ...	43
Tratamiento no farmacológico. Dieta y ejercicio	47
Pregunta 9. ¿Cuál es la dieta más adecuada en la persona con diabetes mellitus tipo 2?	49
Pregunta 10. ¿Cuáles son los efectos del ejercicio físico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2?	52
Pregunta 11. ¿Qué tipo de ejercicio se recomienda en personas con diabetes mellitus tipo 2?	55
Tratamiento farmacológico. Control glucémico	57
Pregunta 12. ¿A partir de qué cifra de hemoglobina glucosilada se debe iniciar el tratamiento farmacológico?	59
Pregunta 13. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico inicial de pacientes con diabetes que no alcanzan criterios de control glucémico adecuados?	63
Pregunta 14. ¿Qué estrategias de combinación de fármacos son recomendables en el tratamiento de personas con diabetes y mal control glucémico?	68
Pregunta 15. ¿Qué estrategias de combinación de fármacos son recomendables en el tratamiento de pacientes con diabetes con mal control glucémico tras la utilización de biterapia oral (triple terapia oral frente a insulina)?	71
Pregunta 16. En pacientes en los que se inicia el tratamiento con insulina, ¿se debe continuar el tratamiento con antidiabéticos orales?	76
Pregunta 17. ¿Qué pauta de insulina de inicio es la más adecuada en pacientes con fracaso de fármacos orales?	79
Pregunta 18. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que requieren insulina, ¿cuál es la pauta más adecuada en la continuación del tratamiento insulínico?	82

Cribado y tratamiento de complicaciones macrovasculares	87
Pregunta 19. ¿Es el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos equiparable al de los que han sufrido un infarto agudo de miocardio?.....	89
Pregunta 20. ¿Qué tabla de riesgo se recomienda en pacientes con diabetes mellitus tipo 2?	92
Pregunta 21. ¿Cuál es el método para realizar el cribado de cardiopatía isquémica? ¿Está justificado el cribado de cardiopatía isquémica en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2?	95
Pregunta 22. ¿Deben tratarse con ácido acetilsalicílico las personas con diabetes?	98
Pregunta 23. ¿Cuáles son las cifras objetivo de presión arterial en pacientes con diabetes e hipertensión arterial? ¿Cuáles son las cifras objetivo de presión arterial en los pacientes con nefropatía diabética?	100
Pregunta 24. ¿Cuál es el tratamiento antihipertensivo de elección en pacientes con diabetes e hipertensión arterial?.....	104
Pregunta 25. ¿Cuál es el tratamiento antihipertensivo de elección en los pacientes con nefropatía diabética?	108
Pregunta 26. ¿El tratamiento con estatinas disminuye las complicaciones cardiovasculares en la diabetes?	111
Pregunta 27. ¿Cuándo está indicado el tratamiento con estatinas en pacientes con diabetes?	114
Cribado y prevención de las complicaciones microvasculares (excepto el pie diabético)	117
Pregunta 28. ¿Hay que realizar el cribado de la retinopatía diabética? ¿Cada cuánto tiempo? ¿Cómo?.....	119
Pregunta 29. ¿Hay que realizar el cribado de la nefropatía diabética? ¿Cada cuánto tiempo? ¿Cómo?	125
Pregunta 30. ¿Cuál es el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria?	128
Pregunta 31. ¿Cuál es el tratamiento de pacientes con neuropatía periférica dolorosa?.....	131
Pregunta 32. ¿Cuál es el tratamiento de la disfunción eréctil en el paciente varón con diabetes mellitus tipo 2?	133
Pregunta 33. ¿Debemos realizar un cribado de higiene bucodental en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2?.....	136
Pie diabético	139
Pregunta 34. ¿Hay que realizar el cribado del pie diabético? ¿Con qué frecuencia? ¿Con qué método?	141
Pregunta 35. ¿Hay que realizar el cribado de la arteriopatía periférica en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2? ¿Con qué prueba?.....	145
Pregunta 36. ¿Cuáles son las medidas preventivas más eficaces para prevenir complicaciones del pie diabético?.....	149
Pregunta 37. ¿Cuál es la eficacia de las intervenciones para tratar las úlceras del pie diabético?	152
Educación diabetológica o terapéutica	155
Pregunta 38. ¿Cuáles son los objetivos y contenidos de la educación dirigida a pacientes con diabetes mellitus tipo 2?.....	157
Pregunta 39. ¿Es eficaz el autoanálisis en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, insulinizados y no insulinizados?	160
Organización de la consulta	165
Pregunta 40. ¿Cuáles son los criterios de derivación a consulta especializada que se proponen?	167
Pregunta 41. ¿Cuál debe ser el estudio inicial de personas adultas con diabetes mellitus tipo 2?	169
Pregunta 42. ¿Cuál es el contenido de la visita anual de la consulta médica y del control periódico de enfermería?	171
Pregunta 43. ¿Deben vacunarse de la gripe las personas con diabetes mellitus tipo 2?	175
Pregunta 44. ¿Qué modelo es el más eficiente para la gestión de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2?	177
Pregunta 45. ¿Qué método es más efectivo en la mejora de la adherencia terapéutica en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2?	182
Pregunta 46. ¿Mejoran las nuevas tecnologías el control metabólico de la diabetes mellitus tipo 2? ¿Podemos prescribir aplicaciones o webs a nuestros pacientes con diabetes mellitus tipo 2?	186
Pregunta 47. ¿Cómo evaluar la mejora continua de la calidad en la atención a los diabéticos?	189

Hipoglucemias	193
Pregunta 48. ¿Cuáles son los criterios de hipoglucemia?	195
Pregunta 49. ¿Cuál es el tratamiento de elección en los pacientes con hipoglucemia?	197
Situaciones especiales	201
Pregunta 50. ¿Qué tratamiento hipoglucemiante es el más adecuado en los pacientes con enfermedad renal crónica?	203
Pregunta 51. ¿Qué tratamiento hipoglucemiante es más efectivo en los pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2?	207
Pregunta 52. ¿Qué tratamiento hipoglucemiante es más efectivo en los pacientes mayores de 75 años?	210
Pregunta 53. ¿Qué tratamiento es más efectivo en los pacientes con insuficiencia cardíaca?	214
Pregunta 54. ¿Se precisaría una atención diferente a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en función del sexo?	218
Pregunta 55. ¿Cómo debemos hacer el abordaje de la deshabituación tabáquica?	222
Pregunta 56. ¿Cuál es la eficacia de las intervenciones para perder peso?	226
Pregunta 57. ¿Existe relación entre el hígado graso y la diabetes mellitus tipo 2?	230
Pregunta 58. ¿Cómo abordar el tratamiento de la diabetes en población inmigrante?	234
Diabetes gestacional	237
Pregunta 59. ¿Cuáles son los criterios de diabetes mellitus gestacional?	239
Pregunta 60. ¿Cuál es el tratamiento más adecuado para las pacientes con diabetes mellitus gestacional?	243
Pregunta 61. ¿Cuáles son los objetivos de control en las pacientes con diabetes mellitus gestacional?	246
Anexo	249
Tablas de niveles de evidencia y grados de recomendación	251

ÍNDICE DE AUTORES

José Juan Alemán Sánchez

Médico de familia. CS Tacoronte.
Unidad de Investigación, Hospital Universitario
Nuestra Señora de Candelaria.
Santa Cruz de Tenerife

Fernando Álvarez Guisasola

Médico de familia. CS Ribera del Órbigo. León

Sara Artola Menéndez

Médico de familia. CS José Marvá. Madrid

Luis Ávila Lachica

Médico de familia. Consultorio de Almachar.
UGC Vélez-Málaga Norte. Málaga

Joan Barrot de la Puente

Médico de familia. CS Jordi Nadal. Salt, Gerona

Lourdes Barutell Rubio

Médico de familia. CS Andrés Mellado. Madrid

M.ª Jesús Bedoya Frutos

Médico de familia. CS M.ª Jesús Hereza Cuellar.
Leganés, Madrid

Belén Benito Badorrey

Médico de familia. CS Raval Sud. Barcelona

Pilar Buil Cosiales

Médico de familia. CS Azpilagaña. Pamplona

Magdalena Bundó Vidiella

Médico de familia. CS Ronda Prim. Mataró,
Barcelona

Francisco Carlos Carramiñana Barrera

Médico de familia. CS de San Roque. Badajoz

Lourdes Carrillo Fernández

Médico de familia. CS La Victoria de Acentejo.
Santa Cruz de Tenerife

Ana María Cebrián Cuenca

Médico de familia. CS San Antón. Cartagena

José Manuel Comas Samper

Médico de familia. CS La Puebla de Montalbán.
Toledo

Carlos de La Sen Fernández

Médico de familia. CS Babel. Alicante

Javier Díez Espino

Médico de familia. EAP de Tafalla. Navarra

Patxi Ezkurra Loiola

Médico de familia. CS de Zumaia. Guipúzcoa

Josep Franch Nadal

Médico de familia. CS Raval Sud. Barcelona

Francisco Javier García Soidán

Médico de familia. CS de O Porriño. Pontevedra

Alberto Goday Arnó

Servicio de Endocrinología. Hospital del Mar.
Barcelona

M.ª del Carmen Gómez García

Médico de familia. UGC Vélez-Málaga Norte.
Málaga

Rosario Iglesias González

Médico de familia. CS Pedro Laín Entralgo.
Alcorcón, Madrid

Flora López Simarro

Médico de familia. EAP de Martorell. Barcelona

César Lozano Suárez

Médico de familia. EAP de Almagro. Ciudad Real

Judit Llussà Arboix

Médico de familia. CS Sant Roc. Badalona, Barcelona

Fernando Malo García

Médico de familia. CS de Ares. A Coruña

José Luis Martín Manzano

Médico de familia. CS Salvador Caballero. Granada

Juan Martínez Candela

Médico de familia. CS Mariano Yago. Yecla. Murcia

Manel Mata Cases

Médico de familia. CS La Mina. Sant Adrià de Besòs, Barcelona

Dídac Mauricio Puente

Servicio de Endocrinología y Nutrición. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

José Javier Mediavilla Bravo

Médico de familia. CS Burgos Rural. Burgos

José Manuel Millaruelo Trillo

Médico de familia. CS Torrero La Paz. Zaragoza

Gustavo Mora Navarro

Médico de familia. CS Los Alpes. Madrid

Ana Moreno Moreno

Médico de familia. CS San Roque. Badajoz

Xavier Mundet Tudurí

Médico de familia. Jefe de Área de docencia formación e investigación. Ámbito de AP Barcelona Ciudad. Institut Català de la Salut. Barcelona

Pedro Muñoz Cacho

Técnico de Salud Pública. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Cantabria. Santander

Serafín Murillo García

Investigador en la Unidad de Diabetes y Ejercicio. IDIBAPS-CIBERDEM. Hospital Clínic. Barcelona

Jorge Navarro Pérez

Médico de familia. Hospital Clínico Universitario. Valencia

Domingo Orozco Beltrán

Médico de familia. CS Cabo Huertas. Unidad Investigación, Departamento de San Juan. Alicante

Carlos Ortega Millán

Médico de familia. CS de Pozoblanco. Córdoba

Francisco Javier Ortega Ríos

Médico de familia. CS Campos-Lampreana. Zamora

Manuel Jesús Ramos Fuentes

Enfermero. Educador terapéutico en diabetes. CS de La Victoria de Acentejo. Santa Cruz de Tenerife

Antonio Rodríguez Poncelas

Médico de familia. CS de Anglès. Gerona

María Teresa Rollán Landeras

Médico de familia. CS Las Rozas. Madrid

Pilar Roura Olmeda

Médico de familia. CAP de Badia del Vallès. Barcelona

Manuel Antonio Ruiz Quintero

Médico de familia. CS Agust. Alicante

Francisco Javier Sangrós González

Médico de familia. CS Torrero La Paz. Zaragoza

Julio Sagredo Pérez

Médico de familia. CS Los Rosales. Madrid

Lucio Gabriel Sánchez Cabrero

Médico de familia. CS de Mombuey. Zamora

Mateu Seguí Díaz

Médico de familia. UBS Es Castell. Menorca

Rosario Serrano Martín

Médico de familia. CS Martín de Vargas. Madrid

José Luis Torres Baile

Médico de familia. CS Rodríguez Paterna. Logroño

INTRODUCCIÓN

El presente documento trata de ser un análisis crítico de la evidencia sobre la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) por parte de la Fundación de red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (Fundación redGDPS), continuación del publicado en 2011¹.

Esta guía aprovecha el análisis realizado con anterioridad por otras guías de práctica clínica (GPC) y consensos de diferentes asociaciones en relación con la diabetes mellitus (DM) a través de preguntas formuladas en formato PICO (pregunta, intervención, comparación y resultados) sobre distintos ámbitos de la DM2²⁻⁷.

La actualización se ha elaborado valorando evidencias previas de nuestra edición anterior y añadiendo recomendaciones nuevas en las preguntas en que se han producido recientes ensayos clínicos o revisiones sistemáticas; los períodos de revisión han sido diferentes, aunque todos (como mínimo) hasta abril de 2015, ya que durante la elaboración de la guía se han producido novedades relevantes que se han añadido en algunos capítulos relacionados, fundamentalmente, con el tratamiento de la hiperglucemia.

Este trabajo tiene como objetivo ayudar en la toma de decisiones a los distintos profesionales que trabajan en el ámbito de la DM2 (médicos de familia, enfermeras, endocrinólogos, internistas, educadores en DM, etc.), pero con un especial énfasis en su aplicación a la atención primaria de salud.

Los temas abordados en esta edición de la guía se han ampliado, y se han añadido a los anteriores la DM gestacional, la hipoglucemia, situaciones especiales como el tratamiento en caso de insuficiencia renal o cardíaca, mayores de 75 años u obesidad. También abordamos intervenciones en hígado graso no alcohólico y cribado de higiene bucodental en DM2, así como intervenciones para la mejora en la adherencia terapéutica, la posible mejora con las

nuevas tecnologías o aplicaciones o los modelos más eficientes en la gestión de los pacientes con DM2. Un total de 61 preguntas.

Como novedades reseñables cabe destacar en el área del cribado de la DM2 los ensayos clínicos del ADDITION-Cambridge⁸, la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de prevención de DM2⁹, la revisión sistemática de la United States Preventive Services Task Force¹⁰ y el uso de las reglas de predicción de riesgo (FINnish Diabetes Risk SCore [FINDRISC]) en la estrategia de prevención de la DM2. No existen evidencias de que el cribado de DM2 haya disminuido la morbilidad derivada de su intervención en población general; sin embargo, sí tenemos evidencias de que las intervenciones en grupos de riesgo disminuyen la incidencia de DM o la retrasan, con ensayos clínicos en población española¹¹. Seguimos recomendando el cribado oportunista por factores de riesgo o (nuevo) según las reglas de predicción de riesgo (FINDRISC).

Quizá la gran aportación en este período viene en el área de la dieta con el estudio PREDIMED¹², en el que el consumo de dieta mediterránea frente a la dieta baja en grasas supuso una disminución en los eventos cardiovasculares (en una población en que el 50 % al menos eran personas con DM2) a la vez que un mejor control y prevención de la DM2 en población con riesgo de DM2. También existen nuevas revisiones sistemáticas a favor de las dietas de bajo índice glucémico, bajo índice en hidratos de carbono y dietas de alto contenido en proteínas¹³.

Sobre la importancia del control glucémico y los objetivos de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en las personas con DM2, se abre una nueva orientación derivada de la no mejora del control estricto en los resultados finales de morbilidad cardiovascular. Esta orientación trata de individualizar los objetivos; estos no solo deben centrarse en la edad, el tiempo de evolución de la DM2, la presencia o no

de complicaciones y la frecuencia de hipoglucemias, sino que también deben considerar los deseos y la capacidad de cada paciente en función de su estado cognitivo, apoyo socio familiar y esperanza de vida⁷.

Dentro del arsenal terapéutico y en el tratamiento hipoglucemiante, cabe resaltar los recientes estudios de seguridad cardiovascular para nuevos fármacos, en las familias de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4), los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) y los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). Han sido numerosos, y resaltamos el EXAMINE (alogliptina)¹⁴, SAVOR-TIMI (saxagliptina)¹⁵, TECOS (sitagliptina)¹⁶ o ELIXA (lixisenatida)¹⁷, en los que no se encontró inferioridad cardiovascular frente a placebo. La gran noticia ha sido la disminución del objetivo primario (infarto agudo de miocardio no fatal + accidente cerebrovascular no fatal + muerte cardiovascular) y de mortalidad general y cardiovascular en el estudio con la empagliflozina (EMPA-REG)¹⁸ y con la liraglutida (LEADER)¹⁹ frente a placebo, que han supuesto un nuevo planteamiento en el algoritmo terapéutico de la hiperglucemia en los pacientes con DM2 en prevención secundaria o con antecedentes de enfermedad o evento cardiovascular previo. Están pendientes estudios de seguridad cardiovascular de exenatida y dulaglutida. Antes de editarse esta guía se ha publicado el SUSTAIN-6 (semaglutida, producto de momento no comercializado en España), donde las personas tratadas con semaglutida durante 104 semanas presentaron una disminución en el objetivo primario (infarto agudo de miocardio no fatal + accidente cerebrovascular no fatal + muerte cardiovascular); no obstante, no hubo disminución en mortalidad por todas las causas ni cardiovascular²⁰.

Estos estudios y la reciente GPC de la NICE⁴ sugieren la prescripción como segundo fármaco tras la metformina en las personas con DM2 de los iDPP-4, la pioglitazona, sulfonilureas e iSGLT-2; son de elección la empagliflozina y la liraglutida en personas que han padecido un evento cardiovascular.

En el área macrovascular no ha habido ensayos clínicos aleatorizados nuevos, pero los niveles de presión arterial recomendados tras varias revisiones sistemáticas y consensos se han equiparado a los de la población general (140/90 mmHg), niveles también recomendables en pacientes con nefropatía²¹. Otras novedades las encontramos en el área del tratamiento: el cambio en la combinación de terapia de primera elección (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina + antagonistas del calcio dihidropiridínicos) en pacientes no obesos²² y la toma nocturna del segundo fármaco²³. En el tratamiento de la hiperlipidemia, varios consensos y GPC han cambiado el anatema de administrar estatinas en función de los niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; el criterio es el riesgo cardiovascular del paciente y el objetivo del tratamiento no es alcan-

zar un nivel determinado de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, sino la intensidad/dosis del tratamiento con estatinas que se ha de aplicar^{24,25}. Existen diferentes maneras de evaluar el riesgo cardiovascular de las personas con DM2; seguimos manteniendo una línea acorde con la no equiparación de la persona con DM2 como un equivalente coronario y manteniendo el REGICOR como tabla de predicción de riesgo cardiovascular en las personas con DM2 a pesar de la aparición de numerosas reglas de predicción nuevas. También han surgido numerosas revisiones sistemáticas sobre los mismos estudios realizados con anterioridad en el área de la antiagregación con ácido acetilsalicílico en prevención primaria y que nos mantienen en la posición de no antiagregar en prevención primaria a las personas con DM2²⁶.

Dentro de la microangiopatía, tras una actualización exhaustiva seguimos con la realización del cribado de retinopatía cada tres años en las personas con un fondo de ojo normal a través de la retinografía con cámara no midriática de 45° con una sola fotografía digital²⁷. En el área del cribado en la nefropatía diabética se añade el filtrado glomerular al cociente albúmina/creatinina en la primera orina de la mañana en el inicio de la enfermedad y anualmente con posterioridad²⁸.

En cuanto al pie diabético, recientemente se ha editado la GPC del NICE y se ha publicado una revisión sistemática de la Cochrane respecto a la prevención a través de programas educativos, en los que no hay evidencias para asegurar que estos programas reducen por sí solos la incidencia de úlceras o amputaciones de pie²⁹. Se siguen recomendando los programas estructurados de cribado, estratificación del riesgo y de prevención y tratamiento del pie de riesgo³⁰.

En el área del autoanálisis, no se recomienda este de forma sistemática en los pacientes no insulinizados y con control metabólico estable³¹. Si se recomienda en pacientes insulinizados o en tratamiento que induce hipoglucemias con el fin de prevenirlas³². Se adjunta un cuadro de periodicidad del autoanálisis en función del tratamiento y situación del paciente.

Existe un gran número de situaciones especiales que se han abordado en la guía. En personas con insuficiencia renal y filtrado glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m², se deberían prescribir iDPP-4, repaglinida o insulina en dosis menores y no prescribir metformina³³. En pacientes con obesidad serían preferentes los tratamientos con iSGLT-2 o análogos del GLP-1, o en pacientes > 75 años o con multimorbilidad, en que los objetivos de HbA_{1c} deberían ser más laxos (7,5-8,5 %) ³⁴. En los pacientes con insuficiencia cardíaca se desaconseja la toma de pioglitazona y saxagliptina, así como los iSGLT-2 en pacientes con diuréticos del asa³⁵. No se deberían prescribir en general análogos del GLP-1, debido a los efectos gastrointestinales y el posible aumento de la fre-

cuencia cardíaca en estos. Los objetivos de HbA_{1c} deberían ser laxos.

No se aconseja el cribado del hígado graso no alcohólico en las personas con DM2, tampoco la realización de biopsias hepáticas y sí la reducción de peso en al menos un 5 % del peso corporal³⁶.

Se recomienda efectuar anamnesis sobre el consumo de tabaco y facilitar intervenciones para su abandono³⁷. En cuanto a la salud bucodental, la exploración de dientes y encías debería ser básica en la exploración inicial para ofrecer al paciente un consejo sobre higiene dental³⁸. Se recomienda la vacunación antigripal anual en las personas con DM2³⁹.

Dentro de la mejora en la adherencia al tratamiento, se indica la utilidad de las posologías sencillas, el empleo de dosis fijas de asociaciones de fármacos en una sola pastilla y los recuerdos a través del teléfono⁴⁰. En el mundo digital y de las nuevas tecnologías se recomienda la transmisión de datos en tiempo real y las aplicaciones con calidad estandarizada como apoyo a la visita presencial⁴¹.

Respecto a los modelos de gestión más eficiente de las personas con DM2, destaca el modelo de atención a la cronicidad, o Chronic Care Model (CCM), para estratificar a la población con la finalidad de crear una atención más definida y eficiente en función de la gravedad de los pacientes. Dentro de los cambios

de este modelo estarían los cambios en la organización o en los equipos de Atención Primaria, la auditoría y la retroalimentación a los profesionales sanitarios y la promoción del autocuidado⁴².

La hipoglucemia y su diagnóstico, así como el tratamiento, se abordan en el caso de consciencia del paciente que admite la vía oral o en la disminución leve del nivel de consciencia o en la hipoglucemia grave⁴³.

No hay criterios claros en cuanto al diagnóstico de la DM gestacional⁴⁴. Se aconseja realizar un cribado universal de DM gestacional a todas las gestantes en la semana 24-28 de gestación. Se recomienda llevar a cabo un cribado de DM2 en la primera visita prenatal y reevaluar a las 6-12 semanas tras el parto⁴⁵. Como tratamiento de primera elección están la dieta y el ejercicio, y la insulina es el fármaco de elección en caso de fracaso de las medidas higienicodietéticas⁴⁶.

Por supuesto, quedan temas que no se han tocado en esta introducción y que requieren una lectura más exhaustiva de la guía. Esperamos que esta guía sirva de reflexión y ayuda en las decisiones que puedan surgir en la atención a las personas con DM2, que, sin duda, en algunas ocasiones serán de mayor complejidad que las planteadas en esta guía y no podrán sustituir el juicio clínico.

Patxi Ezkurra Loiola
Coordinador

BIBLIOGRAFÍA

1. Ezkurra P, Artola S, Diez J, Franch J, García-Soidán J, Mata M, et al. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la Red GDPS. 2011. Disponible en: URL: <http://www.redgdps.org/index.php?idregistro=542>. Último acceso: junio de 2016.
2. Grupo de Trabajo para la Elaboración de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Tipo 2. Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Vitoria-Gasteiz: Osakidetza; 2014. Disponible en: URL: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-phgpc00/e>. Último acceso: junio de 2016.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults. Clinical guideline update. 2015. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-inconsultation/resources/type-2-diabetesguideline-consultation>. Último acceso: febrero de 2015.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines [NG28]. 2015. Disponible en: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>. Último acceso: junio de 2016.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. Diabetes Care 2015;38(Suppl 1):S1-48.
6. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. AACE/ACE diabetes guidelines. Endocr Pract 2015;21(Suppl 1):S1-87.
7. 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.
8. Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ, Sargeant LA, Williams KM, Prevost AT, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. Lancet 2012;380:1741-8.
9. NICE. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. NICE public health guidance 38. 2012. Disponible en: URL: <https://www.nice.org.uk/Guidance/PH38>. Último acceso: septiembre de 2015.
10. Selph S, Dana T, Blazina I, Bougatsos C, Patel H, Chou R. Screening for type 2 diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2015;162:765-76.

11. Costa B, Barrio F, Cabré JJ, Pinol JL, Cos X, Solé C, et al. Delaying progression to type 2 diabetes among high-risk Spanish individuals is feasible in real-life primary healthcare settings using intensive lifestyle intervention. *Diabetologia* 2012;55(5):1319-28.
12. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.
13. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2013;97(3):505-16.
14. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369(14):1327-35.
15. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369(14):1317-26.
16. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
17. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
18. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
19. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
20. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016. [Epub ahead of print.]
21. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603-15.
22. Weber MA, Jamerson K, Bakris GL, Weir MR, Zappe D, Zhang Y, et al. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:537-45.
23. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD004184.
24. National Clinical Guideline Centre (UK). Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
25. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934.
26. Xie M, Shan Z, Zhang Y, Chen S, Yang W, Bao W, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events: meta-analysis of randomized controlled trials and subgroup analysis by sex and diabetes status. *PLoS ONE* 2014;9(10):e90286.
27. Scanlon PH, Aldington SJ, Leal J, Luengo-Fernández R, Oke J, Sivaprasad S, et al. Development of a cost-effectiveness model for optimisation of the screening interval in diabetic retinopathy screening. *Health Technol Assess* 2015;19(74):1-116.
28. Farmer AJ, Stevens R, Hirst J, Lung T, Oke J, Clarke P, et al. Optimal strategies for identifying kidney disease in diabetes: properties of screening tests, progression of renal dysfunction and impact of treatment-systematic review and modelling of progression and cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2014;18:1-128.
29. Dorresteijn JA, Kriegsman DM, Assendelft WJ, Valk GD. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD001488.
30. National Institute for Clinical Excellence. Management of type 2 diabetes: prevention and management of foot problems. Clinical guideline. London: National Institute for Clinical Excellence; 2015. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng19/resources/diabetic-foot-problems-prevention-and-management-1837279828933>. Último acceso: mayo de 2015.
31. Malanda UL, Welschen LMC, Riphagen II, Dekker JM, Nijpels G, Bot SD. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(1):CD005060.
32. McCulloch, David K. Blood glucose self-monitoring in management of adults with diabetes mellitus. Waltham, MA: UpToDate; 2015. Disponible en: URL: <http://www.uptodate.com>. Último acceso: junio de 2016.
33. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;312(24):2668-75.
34. IDF. Global guideline for managing older people with type 2 diabetes. 2013. Disponible en: URL: <http://www.idf.org/guidelines-older-people-type-2-diabetes>. Último acceso: febrero de 2015.

35. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al.; Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: summary. *Diab Vasc Dis Res* 2014;11(3):133-73.
36. Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, Kleiner D, Brunt EM, Wilson L, et al. Clinical model for NASH and advanced fibrosis in adult patients with diabetes and NAFLD: guidelines for referral in NAFLD. *Diabetes Care* 2015;38:1347-55.
37. Hollands GJ, McDermott MS, Lindson-Hawley N, Vogt F, Farley A, Aveyard P. Interventions to increase adherence to medications for tobacco dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD009164.
38. Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Periodontol* 2013;84:958-73.
39. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2015;13:53.
40. Krass I, Schieback P, Dhippayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med* 2015;32(6):725-37.
41. Pal K, Eastwood SV, Michie S, Farmer A, Barnard ML, Peacock R, et al. Computer-based interventions to improve self-management in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2014;37(6):1759-66.
42. Stelfox M, Dipnarine K, Stopka C. The chronic care model and diabetes management in US primary care settings: a systematic review. *Prev Chronic Dis* 2013;10:E26.
43. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013;36:1384-95.
44. Farrar D, Duley L, Medley N, Lawlor DA. Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD007122.
45. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Thompson D, Berger H, Feig D, Gagnon R, Kader T, et al. Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S168-83.
46. Balsell M, García-Patterson A, Solá I, Roqué M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h102.

DEFINICIÓN, HISTORIA NATURAL Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

- Pregunta 1.** ¿Cuál es la definición de diabetes? Criterios diagnósticos (prueba/s a realizar [glucemia plasmática en ayunas, sobrecarga, etc.]) y puntos de corte
- Pregunta 2.** ¿Cuál es la validez diagnóstica de la hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de la diabetes frente a la sobrecarga oral de glucosa y la glucemia basal en plasma venoso?
- Pregunta 3.** ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2?
- Pregunta 4.** ¿Son las reglas predictivas de riesgo la estrategia más adecuada para la detección de pacientes con alto riesgo de diabetes?
- Pregunta 5.** ¿Es efectivo el cribado de diabetes? En su caso, ¿en qué grupos de riesgo?
- Pregunta 6.** ¿Cuál es la prueba más fiable para el cribado de la diabetes: glucemia en ayunas, sobrecarga oral de glucosa o hemoglobina glucosilada?
- Pregunta 7.** ¿Cuáles son los criterios de prediabetes?

PREGUNTA 1

¿Cuál es la definición de diabetes? Criterios diagnósticos (prueba/s a realizar [glucemia plasmática en ayunas, sobrecarga, etc.]) y puntos de corte

Josep Franch Nadal
Alberto Goday Arno

INTRODUCCIÓN

El término «diabetes mellitus» (DM) define alteraciones metabólicas de múltiples etiologías caracterizadas por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, resultado de defectos en la secreción de insulina, en la acción de esta o en ambas (Organización Mundial de la Salud [OMS], 1999)¹.

La DM es un proceso crónico que afecta a un gran número de personas, y un problema individual y de salud pública de enormes proporciones.

La DM puede presentarse con síntomas característicos como sed, poliuria, visión borrosa, pérdida de peso y, en ocasiones, polifagia. Frecuentemente, los síntomas no son graves o pueden estar ausentes y, en consecuencia, la hiperglucemia puede provocar cambios funcionales y patológicos durante largo tiempo antes del diagnóstico.

VOLUMEN DE LA EVIDENCIA

El diagnóstico clínico de la DM se basa en el concepto de que la elevación anormal de la glucemia incrementa el riesgo de las complicaciones crónicas características de la enfermedad, especialmente el aumento de riesgo de padecer retinopatía (menos influida por otros factores). Para determinar esto se utilizaron estudios poblacionales prospectivos (indios pimas, egipcios y población del National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES])², en los que se observó que la prevalencia de retinopatía se incrementaba si la glucemia basal era superior a 125 mg/dl, si la glucemia a las 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa (SOG) era superior a 199 mg/dl o si la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) era igual o superior al 6,5 %. Metaanálisis posteriores, en otras poblaciones (australianos y multiétnicos estadounidenses), no han encontrado un punto de corte válido ni para la glucemia basal³ ni para la glucemia a las

2 horas de la SOG respecto al incremento de retinopatía, que tiene una relación lineal con la glucemia⁴.

Los umbrales de glucemia para definir un aumento en la mortalidad y la incidencia de enfermedades cardiovasculares no están claros⁵⁻⁷. Tampoco existen suficientes datos para definir los niveles de glucemia normales⁸. Es decir, el diagnóstico clínico de la DM se basa en la capacidad predictiva de unos puntos de corte de la glucemia o su equivalente (HbA_{1c}), que son variables cuantitativas continuas. El uso de unos determinados puntos de corte en el diagnóstico siempre es una decisión arbitraria e implica necesariamente los conceptos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo. Por tanto, todavía en la actualidad no tenemos una prueba que determine con seguridad qué persona va a presentar las complicaciones de la enfermedad.

El primer intento de unificar los **criterios diagnósticos** para la DM corresponde a la American Diabetes Association (ADA) en 1997⁹, y fueron corroborados por la OMS en 1999. Los criterios actualmente aceptados corresponden a la actualización de 2010 de la ADA² y se basan en los puntos de corte de cuatro parámetros glucémicos: la glucemia plasmática en ayunas (o basal), la glucemia al azar, la SOG (con 75 g) o la HbA_{1c}. Cada una de estas cuatro vías, en ausencia de una hiperglucemia inequívoca, se debe confirmar en los días siguientes.

La HbA_{1c} se ha incorporado como criterio diagnóstico en la revisión de 2010², dada su correlación con los valores glucémicos de los últimos tres meses aproximadamente y su reconocida asociación con la presencia de complicaciones crónicas de la enfermedad, aunque su validez se había cuestionado¹⁰.

Estos criterios diagnósticos reconocen grupos intermedios de sujetos cuyos niveles de glucosa, aunque no cumplen los criterios de DM, son demasiado elevados para considerarlos normales. Incluirían la

intolerancia oral a la glucosa, la alteración de la glucosa basal y los valores elevados de la HbA_{1c} . Estas tres situaciones indican un mayor riesgo para desarrollar DM. La tendencia global es a agruparlas bajo el concepto de «prediabetes», aunque lo cierto es que puede haber diferencias fisiopatológicas y no todos los sujetos desarrollarán la DM, por lo que posiblemente es mejor mantener la denominación de «mayor riesgo de DM».

Los puntos de corte aceptados para el diagnóstico de estas entidades se muestran en la tabla 1.

Tabla 1 Criterios diagnósticos de la American Diabetes Association de 2010²

	Criterios diagnósticos
Diabetes	1. Síntomas y glucemia al azar ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) 2. Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl* (7 mmol/l) 3. Glucemia a las 2 horas de SOG ≥ 200 mg/dl* (11,1 mmol/l) 4. $HbA_{1c} \geq 6,5$ %*
Glucemia basal alterada	Glucemia en ayunas: 100-125 mg/dl (5,5-6,9 mmol/l)
Intolerancia a la glucosa	Glucemia entre 140 y 199 mg/dl (7,8-11 mmol/l) a las 2 horas de SOG con 75 g glucosa
Mayor riesgo de diabetes	HbA_{1c} del 5,7-6,4 %
* Es necesario comprobar el diagnóstico con una nueva determinación de glucemia en ayunas, SOG o HbA_{1c} . HbA_{1c} : hemoglobina glucosilada; SOG: sobrecarga oral de glucosa.	

APLICABILIDAD

Pueden existir dudas sobre el valor diagnóstico de los puntos de corte en los valores glucémicos predictores de la presencia de la retinopatía, pero los criterios actuales gozan de un amplio consenso en todo el mundo, lo que es fundamental en la práctica clínica y en la comparabilidad de estudios.

Una posible modificación futura de estos criterios debería gozar previamente de un consenso universal.

Dada la complejidad metodológica de la SOG, en la práctica se recomienda que para el diagnóstico de la DM tipo 2 solo se utilice en situaciones especiales en que puedan existir discrepancias entre la glucemia plasmática en ayunas y la HbA_{1c} (figura 1).

CALIDAD

Media

Los criterios diagnósticos de la DM tipo 2 respecto a la prevalencia de retinopatía tienen importantes variaciones en la sensibilidad y la especificidad diagnóstica según las poblaciones y los diferentes estudios prospectivos.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

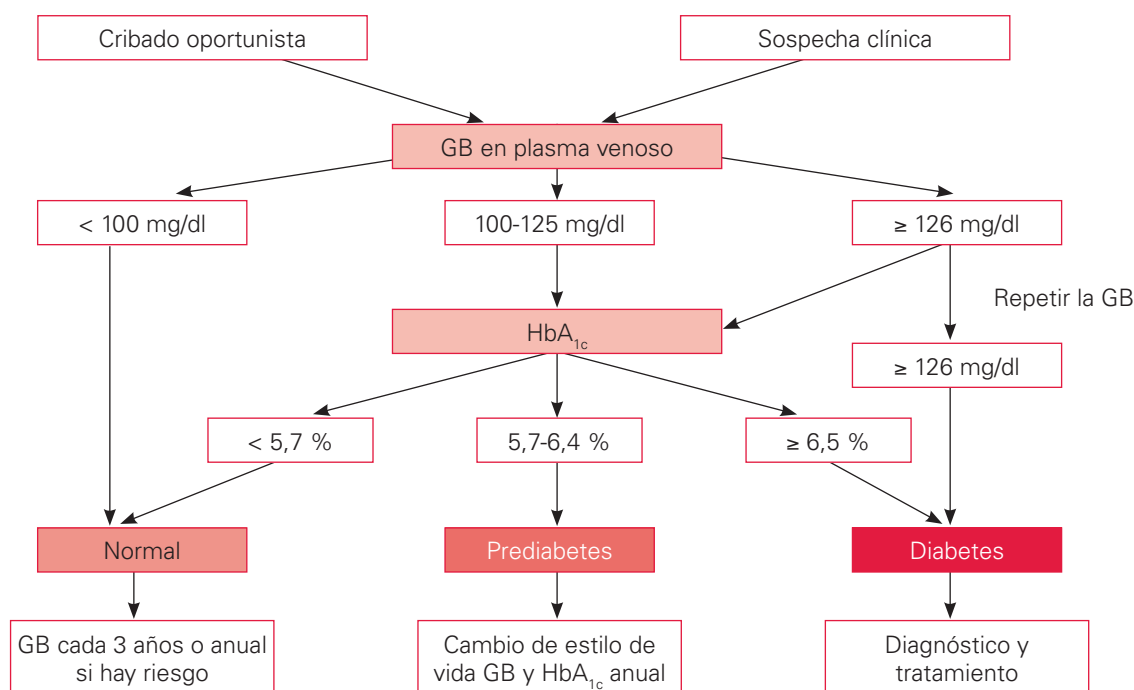
Véase la tabla 2.

JUSTIFICACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

La DM es una patología muy frecuente y potencialmente muy grave.

Tabla 2 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
3	La glucemia plasmática en ayunas, la glucemia a las 2 horas de la SOG y la HbA_{1c} son variables cuantitativas continuas. El uso de puntos de corte con finalidades diagnósticas implica los conceptos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo
3	No existen estudios que delimiten con precisión cuál es el valor de normalidad de estas variables
2+	Los valores de los puntos de corte de los distintos parámetros glucémicos para el diagnóstico de la DM y las situaciones de riesgo para DM se establecen a partir de estudios observacionales prospectivos
2+	Valores altos de la glucemia plasmática en ayunas, la glucemia a las 2 horas de la SOG y la HbA_{1c} se asocian con una mayor prevalencia de retinopatía
Grado de recomendación	Recomendación
C	El diagnóstico de la DM se establece a partir del punto de corte de la glucemia plasmática en ayunas (≥ 126 mg/dl), la glucemia a las 2 horas de la SOG con 75 g de glucosa (≥ 200 mg/dl) o la HbA_{1c} ($\geq 6,5$ %). En ausencia de síntomas, debe comprobarse el diagnóstico con una nueva determinación
D	Por su complejidad y alta variabilidad, la SOG con 75 g de glucosa debe reservarse para situaciones en las que exista discrepancia entre la glucemia plasmática basal y la HbA_{1c}
DM: diabetes mellitus; HbA_{1c} : hemoglobina glucosilada; SOG: sobrecarga oral de glucosa.	



GB: glucemia basal; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; SOG: sobrecarga oral de glucosa.

Existen dudas sobre la validez diagnóstica de los puntos de corte de las determinaciones glucémicas por su diferente capacidad predictiva sobre la retinopatía según los estudios. Por otro lado, si el objetivo de la atención a las personas diabéticas es reducir la morbilidad de las complicaciones, no parece lógico que el diagnóstico se base solo en la presencia de retinopatía sin valorar las

otras complicaciones, como la nefropatía o las macrovasculares.

Sin embargo, mientras no se disponga de un método que permita superar estas limitaciones, hay que utilizar criterios diagnósticos comunes y consensuados mundialmente, especialmente si son fáciles de aplicar, como la glucemia en ayunas o la HbA_{1c}.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010;33(Suppl 1):S62-9.
3. Wong TY, Liew G, Tapp RJ, Schmidt MI, Wang JJ, Mitchell P, et al. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies. Lancet 2008;371(9614):736-43.
4. Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K; DETECT-2 Collaboration Writing Group. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. Diabetes Care 2011;34(1):145-50.
5. Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, Fuller JH, Marmot MG. Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall Study. Diabetes Care 2006;29:26-31.
6. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. Arch Intern Med 2004;164:2147-55.
7. Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, Andres R. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. Diabetes Care 2005;28:2626-32.
8. Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, Dekker J, Glumer C, Qiao Q, et al.; EDEG. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group. Diabetologia 2006;49(5):822-7.
9. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183-97.
10. Bloomgarden ZT. A1C: recommendations, debates, and questions. Diabetes Care 2009;32:141-7.

PREGUNTA 2

¿Cuál es la validez diagnóstica de la hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de la diabetes frente a la sobrecarga oral de glucosa y la glucemia basal en plasma venoso?

Josep Franch Nadal
Alberto Goday Arno

Los criterios actualmente aceptados para diagnosticar la diabetes mellitus (DM) se corresponden a los promulgados en enero de 2010 por la American Diabetes Association (ADA)¹ y se basan en los puntos de corte de cuatro parámetros glucémicos (glucemia basal en plasma venoso, glucemia al azar, glucemia a las 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa [SOG] con 75 g y la hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}]) y su capacidad predictiva sobre el posterior desarrollo de las complicaciones específicas de la enfermedad (especialmente la retinopatía). Las cuatro pruebas tienen distinta sensibilidad y especificidad, además de distinta aplicabilidad en la práctica asistencial²:

- **Glucemia basal en plasma venoso.** Es el método recomendado para el diagnóstico de DM y en los estudios poblacionales. Es un test preciso, de bajo coste, reproducible y de fácil aplicación. La medición de glucosa en plasma es aproximadamente el 11 % mayor que la de glucosa medida en sangre capilar (excepto en situación posprandial, en que son equiparables). Las limitaciones incluyen la necesidad de 8 horas de ayuno previas a la extracción, un coeficiente de variación que oscila entre el 5,7³ y el 15 %⁴ y una baja sensibilidad para detectar las complicaciones microvasculares.
- **La glucemia al azar.** Muestra distinto valor según el punto de corte elegido⁵. Para el diagnóstico de DM se recomienda que sea igual o superior a 200 mg/dl en presencia de sintomatología típica. Para valores entre 140 y 180 mg/dl tiene una alta especificidad (del 92 al 98 %), pero se debe confirmar con otra prueba, puesto que su sensibilidad es baja (del 39 al 55 %)⁶.
- **Test de SOG.** Es la determinación de glucemia en plasma venoso a las 2 horas de una ingesta de 75 g de glucosa en los adultos. Aunque tradicionalmente se había considerado como el patrón de oro para el diagnóstico de la DM, este hecho no se sustenta en estudios que hayan demostrado su superioridad sobre los otros métodos ni en una mayor capacidad predictiva sobre las complicaciones crónicas de la enfermedad⁷. Las reco-

mendaciones sobre su uso difieren: la ADA no la aconseja en la práctica habitual, a diferencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que propone su empleo en el diagnóstico de DM asintomática. Entre las limitaciones de la SOG destacan su escasa reproducibilidad (coeficiente de variación mayor que los otros dos métodos: superior al 16 %⁸), la dificultad del cumplimiento en la preparación (ingesta de abundantes hidratos de carbono los días previos, 8 horas de ayuno antes de la prueba y 2 horas de duración) y que es más costosa e incómoda. Su utilidad viene promovida por el hecho de que la glucemia basal puede llegar a dejar sin diagnosticar al 30-45 % de la población diabética⁹ (DM desconocida), especialmente en población anciana y, sobre todo, en el sexo femenino¹⁰. Es el único método que permite detectar la intolerancia a la glucosa como situación de riesgo para la DM. No existe acuerdo sobre cuándo debe estar indicada.

- **HbA_{1c} .** Refleja la media de las determinaciones de glucemia en los últimos 2-3 meses en una sola medición y puede realizarse en cualquier momento del día sin preparación previa ni ayuno. Sus coeficientes de variación intraindividual (aproximadamente el 0,8 %³) e interindividual (de menos del 2⁴ al 3,6 %³) son los menores de las tres pruebas. Es la prueba más recomendada para el control glucémico de la DM y, recientemente, también se ha aceptado como criterio de diagnóstico de la enfermedad. Las críticas para su uso como método diagnóstico se basan en la tradicional falta de estandarización en su determinación (hasta hace poco existían tres metodologías de laboratorio distintas que ahora ya se han estandarizado con el método NGSD/DCCT), la baja sensibilidad (entre el 25 y el 50 %), posibles diferencias raciales (mayores valores en raza negra), elevación de su valor con la edad y la interferencia con anemias o algunos medicamentos⁴. Varios estudios muestran que, utilizando la HbA_{1c} como criterio diagnóstico, el número de personas en las que se diagnosti-

ca la DM es menor que si se emplea la glucemia basal (un 30 % aproximadamente) o la SOG (un 65 % aproximadamente)¹¹.

Un estudio prospectivo¹² en pacientes no diabéticos comprueba que la HbA_{1c} predice igual que la glucemia basal el riesgo de padecer DM y mejor el riesgo de morbilidad cardiovascular y muerte por cualquier causa.

Para estudiar la utilidad de la HbA_{1c} como test diagnóstico se han realizado diversos estudios poblacionales que calculan su sensibilidad, especificidad y valor predictivo de diferentes puntos de corte sobre otros métodos de diagnóstico (habitualmente, la combinación de la glucemia basal $\geq$ 126 mg/dl o la glucemia a las 2 horas de la SOG $\geq$ 200 mg/dl, según las recomendaciones de la ADA¹). En la tabla 1 se muestran los datos obtenidos en algunos de estos estudios.

Por tanto, en función de las variaciones registradas en los distintos estudios poblacionales, para un valor de corte de la HbA_{1c} $\geq$ 6,5 %, la sensibilidad diagnóstica será de aproximadamente un 40 % con una especificidad del 99 %¹³. Pero, posiblemente, el patrón de oro no debería ser el valor de la glucemia medido

por otro método (glucemia basal, SOG o combinaciones de ambos), sino la capacidad predictiva sobre las complicaciones de la DM, en especial la retinopatía diabética, que es la que presenta menos influencia de otros factores de riesgo no glucémicos¹⁹. En este sentido existen varios estudios que han demostrado el valor de la HbA_{1c}, como vemos en la tabla 2.

Una revisión sistemática de la OMS en el año 2010²⁶ sobre siete estudios que analizan la relación de la HbA_{1c} con la retinopatía diabética recomienda el punto de corte del 6,5 % en el diagnóstico de la DM. Aunque para la retinopatía diabética incipiente los datos son más escasos, existe consistencia como para recomendar el 6,5 % de HbA_{1c} como diagnóstico de DM tipo 2 por la sensibilidad, especificidad y curva ROC (*receiver operating characteristic*) que presenta para la detección de retinopatía diabética (área bajo la curva de 0,9).

También se ha comprobado la relación entre los valores de HbA_{1c} y la presencia de la enfermedad renal crónica (otra complicación microvascular)²⁷.

La ADA considera «prediabetes» (no totalmente equiparable a la «glucemia basal alterada» o a la

Tabla 1 Estudios poblacionales sobre la utilidad de la HbA_{1c} como test diagnóstico

Estudio	n	Punto de corte (%)	Patrón de oro	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Rancho Bernardo study ¹³	2107	6,5	GB + SOG	44	79		
China ¹⁴	4886	6,3 6,5	GB + SOG	62,8 50,5	96,1 98,1	52 63	98 97
DCCT ¹⁵	1439	6,5	Glucemia media	42,8	99,6	87	100
Jimeno et al. ¹⁶	454	6,4	GB + SOG	47,6	100	100	41
Hoorn study ¹⁷	2753	5,7 6,5	GB + SOG	78 24	83 99	16 93	99 97
Metaanálisis de 9 estudios ¹⁸	4593	6,1	GB + SOG	78-81	79-84		

GB: glucemia basal; SOG: sobrecarga oral de glucosa; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Tabla 2 Estudios incidencia/prevalencia para validación punto de corte HbA_{1c}

Estudio	n	Criterio	Punto de corte recomendado
Colagiuri et al. (DETECT-2) ²⁰	44 623 (20-79 años)	Prevalencia de RD	6,5 %
Sabanayagam et al. ²¹	3190 (40-80 años)	Prevalencia de RD	6,6-7 %
Tsugawa et al. ²²	21 137 (> 21 años)	Incidencia y prevalencia de RD	6,5 %
Selvin et al. ²³	11 357	Prevalencia de RD y ERC	6,5 %
Tsugawa et al. ²⁴	3812 (> 40 años)	Prevalencia de RD	Raza blanca: 6,5 % Raza negra: 5,5-5,9 %
Xin et al. ²⁵	2551 (18-79 años)	Prevalencia de RD	6,4 %

ERC: enfermedad renal crónica; RD: retinopatía diabética.

«intolerancia oral a la glucosa») valores de HbA_{1c} entre el 5,7 y el 6,5 %²⁸, aunque algún estudio sugeriría que en España el riesgo de DM se incrementa a partir de valores de $HbA_{1c} > 6$ % (no del 5,7 %)²⁹.

La Australian Diabetes Society recomienda que a las personas con riesgo de desarrollar DM (según

el Australian type 2 diabetes risk assessment tool [AUDRISK]) se les realice un cribado de la enfermedad mediante una determinación de la HbA_{1c} ³⁰.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 3.

Tabla 3 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2+	La glucemia a las 2 horas de la SOG con 75 g se ha considerado el patrón de oro para el diagnóstico de la DM tipo 2 sin estudios que avalen su superioridad sobre las otras mediciones glucémicas
II diagnóstico	La HbA_{1c} presenta una sensibilidad menor que la glucemia basal y la SOG para el diagnóstico de DM, pero una especificidad muy alta
II diagnóstico	La HbA_{1c} presenta menor variabilidad inter e intraindividual e inestabilidad en la conservación de las muestras frente a la SOG y la glucemia plasmática basal
2+	La HbA_{1c} en estudios prospectivos ha demostrado su asociación con la presencia y evolución de la retinopatía diabética
2+	La HbA_{1c} en estudios con poblaciones no diabéticas ha demostrado su capacidad predictiva de desarrollar la DM, riesgo de morbilidad cardiovascular y muerte por cualquier causa
Grado de recomendación	
C	La HbA_{1c} es un método útil en el diagnóstico de la DM tipo 2 por su sencillez, su menor variabilidad y su asociación con la retinopatía diabética, aunque su sensibilidad es baja
C	El punto de corte de la $HbA_{1c} \geq 6,5$ % es el que presenta una mayor validez diagnóstica
C	Valores de $HbA_{1c} < 6,5$ % de HbA_{1c} no descartan el diagnóstico de DM, aunque el riesgo padecer una retinopatía diabética es muy bajo
DM: diabetes mellitus; HbA_{1c} : hemoglobina glucosilada; SOG: sobrecarga oral de glucosa.	

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010;33(Suppl 1):S62-9.
2. Patel P, Macerollo A. Diabetes mellitus: diagnosis and screening. Am Fam Physician 2010;81:863-70.
3. Bloomgarden ZT. A1C: recommendations, debates, and questions. Diabetes Care 2009;32:141-7.
4. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009;32:1327-34.
5. Tabaei BP, Herman WH. A multivariate logistic regression equation to screen for diabetes: development and validation. Diabetes Care 2002;25:1999-2003.
6. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2447-53.
7. Davidson MB. Counterpoint: the oral glucose tolerance test is superfluous. Diabetes Care 2002;25:1883-5.
8. EDESG. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. BMJ 1998;317:371-5.
9. 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.
10. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. Diabetes Care 1998;21:1236-9.
11. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al.; Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using hemoglobin A1c criteria in the U.S. population in 1988-2006. Diabetes Care 2010;33:562-8.
12. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated

- hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800-11.
13. Kramer CK, Araneta MR, Barrett-Connor E. A1C and diabetes diagnosis: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2010;33:101-3.
14. Bao Y, Ma X, Li H, Zhou M, Hu C, Wu H, et al. Glycated haemoglobin A1c for diagnosing diabetes in Chinese population: cross sectional epidemiological survey. *BMJ* 2010;340:c2249.
15. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002;25:275-8.
16. Jimeno J, Molist N, Franch J, Morató J, Otzet I, Pons P. Diagnosticando la diabetes mellitus tipo 2: en atención primaria, con la glucemia basal y la hemoglobina glucosilada es suficiente. *Aten Primaria* 2004;34:222-30.
17. Van 't Riet E, Alsema M, Rijkkelijkhuizen JM, Kostense PJ, Nijpels G, Dekker JM. Relationship between A1C and glucose levels in the general Dutch population: the new Hoorn study. *Diabetes Care* 2010;33:61-6.
18. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA1c as a screening tool for detection of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2007;24:333-43.
19. Marshall SM, Flybiorg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *BMJ* 2006;333(7566):475-80.
20. Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K, et al. Glycemic thresholds for diabetes specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(1):145-50.
21. Sabanayagam C, Liew G, Tai ES, Shankar A, Lim SC, Subramaniam T, et al. Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes? *Diabetologia* 2009;52(7):1279-89.
22. Tsugawa Y, Takahashi O, Meigs JB, Davis RB, Imamura F, Fukui T, et al. New diabetes diagnostic threshold of hemoglobin A(1c) and the 3-year incidence of retinopathy. *Diabetes* 2012;61(12):3280-4.
23. Selvin E, Ning Y, Steffes MW, Bash LD, Klein R, Wong TY, et al. Glycated hemoglobin and the risk of kidney disease and retinopathy in adults with and without diabetes. *Diabetes* 2011;60(1):298-305.
24. Tsugawa Y, Mukamal KJ, Davis RB, Taylor WC, Wee CC. Should the hemoglobin A(1c) diagnostic cutoff differ between blacks and whites?: a cross-sectional study. *Ann Intern Med* 2012;157(3):153-9.
25. Xin Z, Yuan MX, Li HX, Hua L, Feng JP, Shi J, et al. Evaluation for fasting and 2-hour glucose and HbA1c for diagnosing diabetes based on prevalence of retinopathy in a Chinese population. *PLoS One* 2012;7(7):e40610.
26. World Health Organization (WHO). Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Systematic review. WHO/NMH/CHP/CPM/111 [Internet]. 2011. Disponible en: URL: www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/. Último acceso: marzo de 2015.
27. Selvin E, Ning Y, Steffes MW, Bash LD, Klein R, Wong TY, et al. Glycated hemoglobin and the risk of kidney disease and retinopathy in adults with and without diabetes. *Diabetes* 2011;60(1):298-305.
28. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015;38 (Suppl 1):S8-17.
29. Giráldez-García C, Ávila L, Carramiñana F, Torres JL, Bedoya MJ, Mancera J, et al. Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del segundo año de seguimiento. *Diabetes Práctica* 2015;06(02):49-96.
30. MSAC Public Summary Document. Application n.º 1267. HbA1c testing for the diagnosis of diabetes mellitus. 2014.

PREGUNTA 3

¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2?

Juan Martínez Candela

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad causada por una combinación de factores genéticos, ambientales y conductuales. Es necesario identificar a las personas con alto riesgo de DM2 para poder ofrecerles intervenciones que han demostrado retrasar o evitar la enfermedad.

VOLUMEN DE LA EVIDENCIA

Para tratar de establecer los factores de riesgo de la DM2, se han utilizado como fuentes las guías de práctica clínica que abordan la cuestión: la del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de 2012¹, la guía europea sobre prevención de la DM2² y la revisión de UpToDate actualizada en enero de 2015³.

Factores de riesgo no modificables

- **Edad.** La prevalencia de DM2 aumenta a partir de la mediana edad, y es mayor en la tercera edad².
- **Raza/etnia.** El riesgo de desarrollar DM2 es menor en individuos de raza caucásica que en hispanos, asiáticos, negros y grupos nativos americanos (indios, alaskaños, hawaianos, etc.), que además presentan una evolución más rápida a diabetes mellitus (DM)^{1,3}.
- **Antecedente de DM2 en un familiar de primer grado.** Los individuos con padre o madre con DM2 tienen entre dos y tres veces (cinco o seis si ambos padres presentan la condición) mayor riesgo de desarrollar la enfermedad³.
- **Antecedente de DM gestacional.** Las mujeres con antecedentes de DM gestacional tienen alrededor de 7,5 veces mayor riesgo de DM2 en comparación con las mujeres sin la condición⁴.
- **Síndrome del ovario poliquístico.** Este síndrome se ha asociado a alteraciones en la regulación de la glucosa en diferentes poblaciones; en Estados Unidos hasta un 40 % de las mujeres con síndrome del ovario poliquístico tiene alterada su regulación de la glucosa a los 40 años², y un metaanálisis reveló aproximadamente tres veces ma-

yor riesgo de DM gestacional en las mujeres con dicho síndrome, *odds ratio* de 2,94 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,70-5,08)⁵.

Factores de riesgo modificables

- **Obesidad, sobrepeso y obesidad abdominal.** La obesidad (índice masa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m²) y sobrepeso (IMC de 25-30 kg/m²) aumentan el riesgo de intolerancia a la glucosa y DM2 en todas las edades. Actúan induciendo resistencia a la insulina. Más del 80 % de los casos de DM2 se puede atribuir a la obesidad, y su reversión también disminuye el riesgo y mejora el control glucémico en pacientes con DM establecida². En el Nurses' Health Study el riesgo relativo (RR) ajustado por edad para DM fue 6,1 veces mayor para las mujeres con IMC > 35 kg/m² que para aquellas con IMC < 22 kg/m². Igualmente, un aumento de 1 cm en el perímetro de cintura eleva el riesgo de DM2 y de glucemia basal alterada en un 3,5 y un 3,2 %, respectivamente⁶. Los estudios que tratan de discernir la importancia relativa del perímetro de cintura en comparación con el IMC respecto al riesgo de desarrollar DM2 no han mostrado una importante ventaja de uno sobre el otro².
- **Sedentarismo.** Un estilo de vida sedentario reduce el gasto de energía y promueve el aumento de peso, lo que eleva el riesgo de DM2. Entre las conductas sedentarias, ver la televisión mucho tiempo se asocia con el desarrollo de obesidad y DM. La actividad física de intensidad moderada reduce la incidencia de nuevos casos de DM2 (RR: 0,70; IC del 95 %: 0,58-0,84), independientemente de la presencia o ausencia de intolerancia a la glucosa, como han demostrado diversos estudios³.
- **Tabaquismo.** El consumo de tabaco se asocia a un mayor riesgo de DM2 dependiente dosis (cuantos más cigarrillos, mayor riesgo) (RR: 1,4; IC del 95 %: 1,3-1,6), según un metaanálisis de 25 estudios que analizan la relación. Dejar de fumar puede reducir el riesgo de DM. El beneficio es evidente cinco años después del abandono, y se equipara al de los que nunca fumaron después de 20 años³.

- **Patrones dietéticos.** Una dieta caracterizada por un alto consumo de carnes rojas o precocinadas, productos lácteos altos en grasa, refrescos azucarados, dulces y postres se asocia con un mayor riesgo de DM2 independientemente del IMC, actividad física, edad o antecedentes familiares (RR: 1,6; IC del 95 %: 1,3-1,9). El riesgo fue significativamente mayor (RR: 11,2) entre los sujetos que consumen esta dieta y son obesos (IMC $\geq$ 30 kg/m² frente a < 25 kg/m²). En contraste, aquellos que siguen una dieta caracterizada por mayor consumo de verduras, frutas, pescado, aves y cereales integrales tienen una modesta reducción del riesgo (RR: 0,8; IC del 95 %: 0,7-1,0)³. En cuanto a la dieta mediterránea (alto contenido de frutas, verduras, cereales integrales y nueces y aceite de oliva como principales fuentes de grasa), el estudio PREDIMED concluyó que la dieta reduce la aparición de DM2 hasta un 40 %, sin necesidad de reducción de peso⁷. Respecto a los componentes individuales de la dieta, el consumo de productos lácteos bajos en grasa, fibra, nueces, café, café descafeinado y té verde a largo plazo disminuyen el riesgo de DM2 (un 7 % de reducción del riesgo por cada taza de café), aunque no se considera probada una relación causa-efecto para recomendar el consumo de café como estrategia preventiva³.
- **Trastornos de regulación de la glucosa.** También llamados prediabetes o estados intermedios de hiperglucemia, incluyen glucemia basal alterada, tolerancia alterada a la glucosa y elevación de la hemoglobina glucosilada, y ya se han definido en apartados anteriores. Su presencia aislada o conjuntamente supone un mayor riesgo de DM2.
- **Condicionantes clínicos asociados a mayor riesgo de DM2.** Los pacientes con enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca avanzada (clase III de la New York Heart Association [NYHA]) tienen mayor riesgo de desarrollar DM (RR = 1,7; IC del 95 %: 1,1-2,6)^{1,3}. La hipertensión arterial, el infarto agudo de miocardio y el ictus también se asocian con mayor riesgo de DM2^{1,3}.
- En cuanto a la DM inducida por fármacos, los antipsicóticos atípicos olanzapina y clozapina se asocian a un mayor riesgo de desarrollar DM2; entre los fármacos del área cardiovascular, la combinación de β -bloqueantes y diuréticos tiazídicos también se asocia al desarrollo de DM, al igual que otros fármacos, como glucocorticoides, anticon-

ceptivos orales, ciclosporina, tacrolimús, antirretrovirales (por ejemplo, inhibidores de la proteasa), ácido nicotínico, clonidina, pentamidina y hormonas agonistas de la gonadotropina^{2,3}. Respecto a las estatinas, su uso confiere un pequeño aumento del riesgo de desarrollar DM y el riesgo es ligeramente mayor con tratamiento intensivo frente a moderado (RR: 1,12; IC del 95 %: 1,04-1,22).

- **Otros factores.** Se ha comprobado una relación en forma de U entre el peso al nacer y el riesgo de DM2. Un peso alto o bajo al nacer se asocia similarmente con mayor riesgo de DM2 durante la vida (*odds ratio*: 1,36 y 1,47, respectivamente). Los niños prematuros, cualquiera que sea su peso, también pueden estar en mayor riesgo de DM2^{2,3}. La lactancia materna se asocia con una disminución del riesgo de DM: un 15 % de reducción por cada año de lactancia hasta 15 años después del último parto; en las madres con DM gestacional no hay beneficios³.

APLICABILIDAD Y CONSISTENCIA

Todas las guías consultadas coinciden en considerar los factores descritos anteriormente como factores de riesgo de DM2. La edad, el IMC, el perímetro de cintura, una historia familiar de DM2, antecedentes de alteración en la regulación de glucosa (incluyendo DM gestacional) y sedentarismo se señalan como los principales factores de riesgo y son aplicables a nuestra población.

RELEVANCIA/IMPACTO CLÍNICO

Como el riesgo de padecer la enfermedad aumenta con el número de factores de riesgo presentes en el individuo, y con el fin de mejorar la identificación de aquellos con mayor riesgo de DM2 sin necesidad de realizar pruebas de laboratorio, se han publicado multitud de reglas de predicción clínicas, herramientas que han de ser fiables, sencillas y prácticas. Tienen que validarse en el contexto en el que se vayan a aplicar, y se tiende a considerar el FINnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) –que permite categorizar a los individuos en cuatro categorías de riesgo: bajo, moderado, alto y muy alto– como el de mejor rendimiento diagnóstico¹⁻³.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2+	Los principales factores de riesgo para desarrollar DM2 son la edad, obesidad o sobrepeso, antecedente familiar de DM2, alteraciones en la regulación de la glucosa (incluida la DM gestacional), patrones dietéticos poco saludables y sedentarismo
Grado de recomendación	Recomendación
D	Se recomienda la caracterización de individuos de alto riesgo de desarrollar DM para prevenir el desarrollo de DM2 a través de intervenciones en los estilos de vida
DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2.	

BIBLIOGRAFÍA

1. NICE. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. NICE public health guidance 38. Issued july 2012. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ph38>. Último acceso: 23 de febrero de 2015.
2. Paulweber B, Valensi P, Lindstrom J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, et al. A European evidence based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2010;42(Suppl 1):S3-36.
3. McCulloch DK, Robertson RP. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Disponible en: URL: <http://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-type-2-diabetes-mellitus>. Último acceso: 23 de febrero de 2015.
4. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773-9.
5. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12:673-83.
6. Bombelli M, Facchetti R, Sega R, Carugo S, Fodri D, Brambilla G, et al. Impact of body mass index and waist circumference on the long-term risk of diabetes mellitus, hypertension, and cardiac organ damage. *Hypertension* 2011;58:1029-35.
7. Martínez-González MA, Estruch R, Corella D, Ros E, Salas-Salvadó J. Prevention of diabetes with mediterranean diets. *Ann Intern Med* 2014;161:157-8.

PREGUNTA 4

¿Son las reglas predictivas de riesgo la estrategia más adecuada para la detección de pacientes con alto riesgo de diabetes?

Rosario Serrano Martín

La evidencia actual ha demostrado el beneficio para las personas con alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de un diagnóstico precoz seguido de una intervención intensiva en el estilo de vida¹⁻⁵. Por lo tanto, el uso de herramientas que permitan identificar a personas en riesgo de padecer la enfermedad en los próximos años es una labor crucial y rentable. Los métodos tradicionales basados en pruebas de laboratorio (test de tolerancia oral a la glucosa, glucemia basal, hemoglobina glucosilada), al ser invasivos, son incómodos para el paciente, además de costosos. Por ello, se han buscado herramientas de evaluación del riesgo que sean simples, fiables y rentables para que puedan realizarse en un entorno clínico o comunitario.

En todo el mundo, más de 10 reglas de predicción clínica se han desarrollado a partir de diferentes poblaciones⁶⁻¹⁷. Resulta imposible hacer una valoración comparativa entre ellas y dar un estimador común, debido a su variabilidad en numerosos aspectos¹⁸⁻²⁰. Sin embargo, todas ellas coinciden en afirmar que las reglas de predicción clínica han de validarse en el contexto en el que se vayan a aplicar²¹. No obstante, el FINnish Diabetes Risk SCore (FINDRISC) tiene múltiples ventajas sobre otras escalas de riesgo y aporta una capacidad razonablemente alta de predecir la diabetes mellitus (DM) no diagnosticada y la prediabetes.

El FINDRISC, basado en los resultados de la incidencia de DM2 durante el seguimiento prospectivo de una cohorte de base poblacional finlandesa durante 10 años, se desarrolló para identificar a los sujetos con alto riesgo de desarrollar DM. Se trata de un test de ocho ítems que se puede autoadministrar y que permite detectar a sujetos de alto riesgo en la población general y en la práctica clínica habitual e identificar DM2 no detectada, intolerancia a la glucosa y síndrome metabólico. Además, este test se ha evaluado en varios países y ha alcanzado una buena validez en la mayoría de estas poblaciones²²⁻²⁵.

En los estudios de validación del FINDRISC realizados en España existe cierta controversia acerca de cuál es el mejor punto de corte^{26,27}. El punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad del FINDRISC en el estudio Pizarra fue de 9 puntos, con un valor predictivo positivo del 22,2 % y un valor predictivo negativo del 95,1 %²⁶. En cambio, en el ensayo clínico DE-PLAN de prevención de la DM, el punto de corte de riesgo elevado utilizado fue de 15 puntos²⁷, que es el recomendado por las guías europeas²⁸ a propuesta de los autores del test²⁹. En el estudio DE-PLAN el área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*) determinó el valor igual o superior a 14 como el mejor para detectar DM con una sensibilidad del 75,9 % y una especificidad del 52,3 %, y para la prediabetes, del 65,8 y el 56,7 %, respectivamente. El valor predictivo negativo para DM fue del 95,5 y del 78,4 % para la prediabetes²⁷.

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE)³⁰ recomienda realizar el cálculo de riesgo mediante el FINDRISC al menos cada 3-5 años en personas a partir de los 40 años, y también entre los 25 y 39 años en caso de presencia de factores de riesgo de DM2 o raza china o negra. La Canadian Task Force on Preventive Health Care³¹ recomienda también un cribado mediante una regla de predicción clínica validada como el FINDRISC cada 3-5 años, con una frecuencia anual en personas con alto riesgo de DM2, y aconseja la utilización de hemoglobina glucosilada como prueba diagnóstica tras el FINDRISC. En cambio, la American Diabetes Association (ADA) recomienda la glucemia basal cada cuatro años en pacientes mayores de 45 años y anual en los que tengan alguna glucemia previa alterada o riesgo elevado de DM³².

Recientemente, el Grupo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes ha publicado un consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes³³. En dicho documento el grupo de trabajo recomienda una periodicidad de

cribado de prediabetes y de DM2 (tabla 1) cada cuatro años a partir de los 40-45 años, y una frecuencia anual en personas con alto riesgo de padecer DM2. Se sugiere utilizar la estrategia actual de cribado oportunista con glucemia en ayunas cada cuatro años en mayores de 45 años, dentro del contexto de detección de otros factores de riesgo cardiovascular, o bien el cribado en dos etapas mediante el

FINDRISC cada cuatro años a partir de los 40 años y la glucemia basal cuando la puntuación obtenida sea superior o igual a 15.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 2.

Tabla 1 Estrategias de cribado de prediabetes y diabetes

Cribado oportunista actual dentro del contexto de cribado de otros factores de riesgo cardiovascular

- Cribado de prediabetes y DM2 cada 4 años, mediante GB, a partir de los 45 años
- Cribado de DM2 anual mediante GB en personas de riesgo, definidas por antecedentes familiares de primer grado, hipertensión, hiperlipemia, obesidad, esteatosis hepática no alcohólica, tratamientos con fármacos hiperglucemiantes (antipsicóticos, corticoides, etc.), diabetes gestacionales o patología obstétrica previas, GBA o ITG, hiperandrogenismo funcional ovárico o etnias de riesgo
- Si existe GB de 110-125 mg/dl, se debe comprobar la HbA_{1c} (o TTOG)
- Si son diabéticos: tratamiento de DM2 y seguimiento clínico

Cribado en dos etapas mediante el test FINDRISC cada 4 años a partir de los 40 años, y entre los 25 y 39 años si existen factores de riesgo de DM2, y realizar la GB en segundo término

- < 15 puntos: repetir FINDRISC a los 4 años
- ≥ 15 puntos: realizar GB:
 - a) Si no hay DM2 ni prediabetes: FINDRISC cada año, y si es ≥ 15, realizar GB
 - b) Si hay prediabetes: HbA_{1c} (o TTOG) y control anual con GB y HbA_{1c}
 - c) Si existe diabetes: tratamiento de DM2 y seguimiento clínico

DM2: diabetes mellitus tipo 2; FINDRISC: FINnish Diabetes Risk Score; GB: glucemia basal (mg/dl); GBA: glucemia basal alterada; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; ITG: intolerancia oral a la glucosa; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa.

Tomada de Mata-Cases et al.³³.

Tabla 2 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
Ib	El FINDRISC se ha evaluado para el cribado de diabetes y prediabetes en varios países y ha alcanzado una buena validez en la mayoría de estas poblaciones
II	Los estudios de validación del FINDRISC realizados en España no dejan claro el punto de corte que define a los pacientes de alto riesgo
Ib	El cribado mediante el FINDRISC y la intervención educativa posterior permiten retrasar o disminuir la incidencia de diabetes mellitus tipo 2
Grado de recomendación	Recomendación
D	Se sugiere utilizar la estrategia actual de cribado oportunista con glucemia basal cada 4 años en mayores de 45 años, dentro del contexto de detección de otros factores de riesgo cardiovascular
D	Se sugiere el cribado en 2 etapas mediante el FINDRISC cada 4 años a partir de los 40 años y la glucemia basal cuando la puntuación obtenida sea superior o igual a 15
FINDRISC: FINnish Diabetes Risk Score.	

BIBLIOGRAFÍA

1. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.
2. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001;344:1343-50.

3. Vermunt PW, Milder IE, Wielaard F, De Vries JH, Baan CA, Van Oers JA, et al. A lifestyle intervention to reduce type 2 diabetes risk in Dutch primary care: 2.5-year results of a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2012;29:e223-314.
4. Costa B, Barrio F, Cabre JJ, Pinol JL, Cos X, Solé C, et al. Delaying progression to type 2 diabetes among high-risk Spanish individuals is feasible in real-life primary healthcare settings using intensive lifestyle intervention. *Diabetologia* 2012;55:1319-28.
5. Nilsen V, Bakke PS, Gallefoss F. Effects of lifestyle intervention in persons at risk for type 2 diabetes mellitus - results from a randomised, controlled trial. *BMC Public Health* 2011;11:893.
6. Bang H, Edwards AM, Bomback AS, Ballantyne CM, Brillon D, Callahan MA, et al. Development and validation of a patient self-assessment score for diabetes risk. *Ann Intern Med* 2009;151:775-83.
7. Heikes KE, Eddy DM, Arondekar B, Schlessinger L. Diabetes Risk Calculator: a simple tool for detecting undiagnosed diabetes and pre-diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:1040-5.
8. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, Sheikh A, Brindle P. Predicting risk of type 2 diabetes in England and Wales: prospective derivation and validation of QDScore. *BMJ* 2009;338:b880.
9. Kahn HS, Cheng YJ, Thompson TJ, Imperatore G, Gregg EW. Two risk-scoring systems for predicting incident diabetes mellitus in US adults age 45 to 64 years. *Ann Intern Med* 2009;150:741-51.
10. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26:725-31.
11. Joshi SR. Indian Diabetes Risk Score. *J Assoc Physicians India* 2005;53:755-7.
12. Glumer C, Carstensen B, Sandbaek A, Lauritzen T, Jorgensen T. A Danish diabetes risk score for targeted screening: the Inter99 study. *Diabetes Care* 2004;27:727-33.
13. Guasch-Ferre M, Bullo M, Costa B, Martínez-González MA, Ibarrola-Jurado N. A risk score to predict type 2 diabetes mellitus in an elderly Spanish Mediterranean population at high cardiovascular risk. *PLoS One* 2012;7:e33437.
14. Balkau B, Lange C, Fezeu L, Tichet J, Lauzon-Guillain BD, Czernichow S, et al. Predicting diabetes: clinical, biological, and genetic approaches. Data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care* 2008;31:2056-61.
15. Baan CA, Ruige JB, Stolk RP, Witteman JCM, Dekker JM, Heine RJ, et al. Performance of a predictive model to identify undiagnosed diabetes in a health care setting. *Diabetes Care* 1999;22:213-9.
16. Aekplakorn WA, Bunnag P, Woodward M, Sritara P, Cheepudomwitt S, Yamwong S, et al. A risk score for predicting incident diabetes in the Thai population. *Diabetes Care* 2006;29:1872-7.
17. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Mukai N, Iwase M, et al. Two risk score models for predicting incident type 2 diabetes in Japan. *Diabet Med* 2012;29:107-14.
18. Noble D, Mathur R, Dent T, Meads C, Greenhalgh T. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review. *BMJ* 2011;343:d7163.
19. Buijsse B, Simmons RK, Griffin SJ, Schulze MB. Risk assessment tools for identifying individuals at risk of developing type 2 diabetes. *Epidemiol Rev* 2011;33(1):46-62.
20. Abbasi A, Peelen LM, Corpeleijn E, Van der Schouw YT, Stolk RP, Spijkerman AM, et al. Prediction models for risk of developing type 2 diabetes: systematic literature search and independent external validation study. *BMJ* 2012;345:e5900.
21. Rathmann W, Martin S, Haastert B, Icks A, Holle R. Performance of screening questionnaires and risk scores for undiagnosed diabetes: the KORA Survey 2000. *Arch Intern Med* 2005;165:436-41.
22. Rathmann W, Martin S, Haastert B, Icks A, Holle R. Performance of screening questionnaires and risk scores for undiagnosed diabetes: the KORA Survey 2000. *Arch Intern Med* 2005;165:436-41.
23. Franciosi M, De Berardis G, Rossi MC, Sacco M, Belfiglio M, Pellegrini F, et al. Use of the diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance: the IGLOO (Impaired Glucose Tolerance and Long-Term Outcomes Observational) study. *Diabetes Care* 2005;28:1187-94.
24. Ku GM, Kegels G. The performance of the Finnish Diabetes Risk Score, a modified Finnish Diabetes Risk Score and a simplified Finnish Diabetes Risk Score in community-based cross-sectional screening of undiagnosed type 2 diabetes in the Philippines. *Prim Care Diabetes* 2013;7:249-59.
25. Zhang L, Zhang Z, Zhang Y, Hu G, Chen L. Evaluation of Finnish Diabetes Risk Score in Screening Undiagnosed Diabetes and Prediabetes among U.S. Adults by Gender and Race: NHANES 1999-2010. *PLoS ONE* 2014;9(5):e97865.
26. Soriguer F, Valdés S, Tapia MJ, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Almaraz MC, et al. Validation of the FINDRISC (FINnish Diabetes Risk Score) for prediction of the risk of type 2 diabetes in a population of southern Spain Pizarra Study. *Med Clin (Barc)* 2012;138:371-6.
27. Costa B, Barrio F, Pinol JL, Cabré JJ, Mundet X, Sagarra R, et al.; DE-PLAN-CAT/PREDICE Research Group. Shifting from glucose diagnosis to the new HbA1c diagnosis reduces the capability of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) to screen for glucose abnormalities within a real-life primary healthcare preventive strategy. *BMC Med* 2013;11:45.
28. Paulweber B, Valensi P, Lindstrom J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, et al. A European evidence based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2010;42(Suppl 1):S3-36.
29. Abbasi A, Peelen LM, Corpeleijn E, Van der Schouw YT, Stolk RP, Spijkerman AM, et al.

Prediction models for risk of developing type 2 diabetes: systematic literature search and independent external validation study. *BMJ* 2012;345:e5900.

30. NICE. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. NICE public health guidance 38. 2012. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ph383>. Último acceso: febrero de 2015.
31. Pottie K, Jaramillo A, Lewin G, Dickinson J, Bell N, Brauer P, et al. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for type 2 diabetes in adults. *CMAJ* 2012;184:1687-96.
32. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S8-16.
33. Mata-Cases M, Artola S, Escalada J, Ezkurra-Loyola P, Ferrer-García JC, Fornos JA et al. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. *Rev Clin Esp* 2015;215(2):117-29.

PREGUNTA 5

¿Es efectivo el cribado de diabetes? En su caso, ¿en qué grupos de riesgo?

José Luis Martín Manzano

Según el estudio Di@bet.es, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en España es del 13,8 % y, de los pacientes con DM2, casi la mitad (6 %) no sabe que padece la enfermedad. Esto, junto con el hecho de que la DM2 tiene un período asintomático bastante largo, durante el cual se desarrollarán complicaciones específicas tales como la nefropatía o la retinopatía diabética, hace que la mayoría de las guías y grupos de expertos recomienden un cribado oportunista (no se recomienda un cribado poblacional) de la DM2.

EFFECTIVIDAD DEL CRIBADO

Ensayos clínicos aleatorios (ECA) no han demostrado que el cribado de la diabetes mellitus (DM) mejore los resultados importantes en salud (complicaciones microvasculares, enfermedad cardiovascular o mortalidad). Esto puede deberse a que la duración de los ECA no es suficiente, ya que se espera que estas complicaciones necesiten más de 10 años para desarrollarse, por lo que los estudios pueden no demostrar mejoras en la morbilidad asociada a las complicaciones de la DM2 por falta de un seguimiento más prolongado.

Una revisión sistemática publicada en el año 2015 que incluía dos ECA que evaluaban la eficacia del cribado no encontró pruebas de que este mejorara la mortalidad a los 10 años de seguimiento¹.

En un ECA realizado en el Reino Unido, el estudio Addition-Cambridge², se aleatorizó a personas de alto riesgo de presentar DM según una escala validada ($n = 15\,408$) en tres grupos: cribado + intervención intensiva (centrado especialmente en el control de glucemia, presión arterial y lípidos), cribado + intervención habitual y no cribado. Tras un seguimiento medio de 9,6 años, no hubo diferencias en la mortalidad entre cribar o no cribar (10,50 y 9,89 muertes por cada 1000 personas-año, respectivamente), con una *hazard ratio*

de 1,06 (intervalo de confianza del 95 %: 0,90-1,25). Tampoco hubo diferencias en la mortalidad relacionada con la DM, la mortalidad cardiovascular, la mortalidad por cáncer u otras causas de muerte. Una limitación de este estudio es que la prevalencia de DM fue baja (3 %), por lo que los propios autores recomiendan precaución a la hora de extrapolar los datos a poblaciones de mayor prevalencia de DM2.

En el estudio de Simmons et al.³, con un seguimiento de 18 años de una cohorte de hombres y mujeres de 40-65 años sin DM2 conocida y elegidos al azar entre la población, se mostró una disminución no significativa de la mortalidad a favor del cribado. Un segundo estudio (Diabscreen⁴) comparó dos cohortes prospectivas de personas de 40-75 años con mayor riesgo de DM2 (según los criterios de la American Diabetes Association [ADA]), una cohorte diagnosticada por cribado oportunista ($n = 354$) y los de la otra por signos o síntomas ($n = 206$). Con posterioridad al diagnóstico, recibieron los mismos cuidados y, tras 7,7 años de seguimiento, no hubo diferencias en la variable compuesta (mortalidad cardiovascular + infarto agudo de miocardio, accidente cardiovascular no mortal), *hazard ratio* ajustada de 0,67 (intervalo de confianza del 95 %: 0,36-1,25).

Respecto a los efectos adversos del cribado, un ECA⁵ concluye que no los presenta, mientras que otro demuestra mayor grado de ansiedad en las personas sometidas a cribado⁶.

RECOMENDACIONES DE CRIBADO SEGÚN LOS GRUPOS DE EXPERTOS

Siempre será un cribado oportunista y se basa en dos enfoques: a toda la población a partir de cierta edad o específico a determinadas personas identificadas como de «alto riesgo» tomando como base determinados factores de riesgo.

American Diabetes Association⁷

Recomienda el cribado cada tres años en personas mayores de 45 años o con mayor frecuencia, generalmente anual, si tienen sobrepeso u obesidad y cualquiera de los factores de riesgo para DM2 que se mencionan a continuación: inactividad física, familiares de primer grado con DM2, mujeres con niños al nacer con más de 4,1 kg o con DM gestacional, síndrome del ovario poliquístico, hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) $\geq 5,7\%$, glucemia basal alterada o tolerancia alterada a la glucosa y enfermedad cardiovascular previa, hipertensión arterial, lipoproteínas de alta densidad < 35 mg/dl o triglicéridos > 250 mg/dl.

National Institute for Health and Care Excellence y The Canadian Task Force on Preventive Health Care^{8,9}

Recomiendan realizar el cálculo de riesgo a través del FINnish Diabetes Risk Score (FINDRISC), un cuestionario de autoevaluación, al menos cada 3-5 años en personas ≥ 40 años y también entre 25 y 39 años en caso de presencia de factores de riesgo de DM2. En función del resultado del FINDRISC, recomiendan:

- ≤ 14 puntos: repetir el FINDRISC a los cinco años.
- ≥ 15 puntos: realizar glucemia en ayunas o HbA_{1c} :
 - Si se presenta una glucemia basal en plasma venoso < 100 mg/dl o $HbA_{1c} < 6\%$: realizar el FINDRISC cada tres años.
 - Si se presenta una glucemia basal en plasma venoso de 100-125 mg/dl o HbA_{1c} del 6-6,4 %:

ofrecer medidas intensivas de modificación de estilo de vida y control anual.

United States Preventive Services Task Force¹

Simplemente, concluye que no hay pruebas para estar a favor o en contra del cribado de DM en adultos que no tengan hipertensión arterial o mujeres que no estén embarazadas.

Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes¹⁰

Concluye que no hay pruebas sólidas que apoyen la eficacia del cribado de DM2 en términos de morbi-mortalidad, al menos en poblaciones con bajo riesgo de desarrollar DM2, pero no puede descartarse su eficacia en poblaciones de mayor riesgo o con diferentes prevalencias de DM2, por lo que se recomienda mantener el cribado oportunista dentro del contexto de la valoración del riesgo cardiovascular.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

JUSTIFICACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

Hacen falta estudios a largo plazo que comparen la morbi-mortalidad y la calidad de vida entre pacientes diabéticos detectados mediante cribados y aquellos que recibieron el diagnóstico mediante la atención clínica rutinaria.

Tabla
1

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2++	No hay pruebas suficientes que demuestren que el cribado de la diabetes mellitus tipo 2 mejore la morbi-mortalidad asociada a la diabetes mellitus
Grado de recomendación	Recomendación
D	Se sugiere utilizar la estrategia actual de cribado oportunista con glucemia basal cada 4 años en mayores de 45 años, dentro del contexto de detección de otros factores de riesgo cardiovascular
D	Se sugiere el cribado en 2 etapas mediante el FINDRISC cada 4 años a partir de los 40 años y la glucemia basal cuando la puntuación obtenida sea superior o igual a 15
FINDRISC: FINnish Diabetes Risk Score.	

BIBLIOGRAFÍA

1. Selph S, Dana T, Blazina I, Bougatsos C, Patel H, Chou R. Screening for type 2 diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;162:765-76.
2. Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ, Sargeant LA, Williams KM, Prevost AT, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1741-8.
3. Simmons RK, Rahman M, Jakes RW, Yuyun MF, Niggebrugge AR, Hennings SH, et al. Effect of population screening for type 2 diabetes on

mortality: long-term follow-up of the Ely cohort. *Diabetologia* 2011;54(2):312-9.

4. Klein Woolthuis EP, De Grauw WJ, Van Keeken SM, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Metsemakers JF, et al. Vascular outcomes in patients with screen-detected or clinically diagnosed type 2 diabetes: Diabscreen study follow-up. *Ann Fam Med* 2013;11(1):20-7.
5. Park P, Simmons RK, Prevost AT, Griffin SJ. Screening for type 2 diabetes is feasible, acceptable, but associated with increased short-term anxiety: a randomised controlled trial in British general practice. *BMC Public Health* 2008;8:350.
6. Eborall HC, Griffin SJ, Prevost AT, Kinmonth AL, French DP, Sutton S. Psychological impact of screening for type 2 diabetes: controlled trial and comparative study embedded in the ADDITION (Cambridge) randomized controlled trial. *BMJ* 2007;335(7618):486.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S8-16.
8. NICE. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. NICE public health guidance 38. 2012. Disponible en: URL: guidance.nice.org.uk/ph38. Último acceso: septiembre de 2015.
9. Pottie K, Jaramillo A, Lewin G, Dickinson J, Bell N, Brauer P, et al.; Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for type 2 diabetes in adults. *CMAJ* 2012;184:1687-96.
10. Mata-Cases M, Artola S, Escalada J, Ezkurra-Loyola P, Ferrer-García JC, Fornos JA, et al. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. *Rev Clin Esp* 2015;215:117-29.

PREGUNTA 6

¿Cuál es la prueba más fiable para el cribado de la diabetes: glucemia en ayunas, sobrecarga oral de glucosa o hemoglobina glucosilada?

Dídac Mauricio Puente

En relación con la utilización de estas pruebas sanguíneas, obviaremos los aspectos que ya se han respondido en anteriores secciones. Remitimos al lector a dichas secciones para cuestiones que no atañen al contenido de la presente cuestión.

Se recomienda que las pruebas de cribado tengan las siguientes características¹:

- Aceptabilidad (cuanto más sencillas, rápidas, seguras y menos incómodas sean, mejor).
- Validez (sensibilidad y especificidad de la prueba).
- Fiabilidad (la repetición de la prueba en las mismas condiciones ofrece los mismos resultados).

En el terreno de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), es necesario detallar un conjunto de consideraciones previas sobre el objetivo del cribado de este tipo de diabetes^{2,3}:

- Si el objetivo del cribado es detectar a pacientes con DM2 desconocida, las tres pruebas son válidas, puesto que las tres forman parte de los criterios diagnósticos de la enfermedad, aunque con la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) se establece el diagnóstico en un menor número de sujetos⁴⁻⁶.
- Si el objetivo del cribado es detectar la presencia de complicaciones diabéticas microvasculares, las tres pruebas han demostrado una capacidad predictiva similar⁷.
- Si el objetivo del cribado es detectar a sujetos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, la HbA_{1c} se ha revelado superior a los otros dos métodos^{8,9}.

Debemos tener muy en cuenta que el test utilizado debe conciliar sus características analíticas con su valor como test que tenga suficiente evidencia en la identificación de objetivos relevantes para el paciente. Además, debemos incorporar tanto la perspectiva del paciente, principalmente en términos de conveniencia para él, como la perspectiva del sistema de salud, la cual es también importante en relación con el coste de las pruebas.

Existen autores que siguen recomendando la realización de un test de tolerancia oral a la glucosa, especialmente en personas con glucemia basal alterada, ya que identifica un número considerable de pacientes diabéticos, y también porque la glucemia a las 2 horas se correlaciona con la aparición de enfermedad cardiovascular¹⁰.

La United States Preventive Services Task Force aconsejará en su próxima revisión de las recomendaciones de 2008 el empleo de la HbA_{1c} como prueba de cribado¹¹, basándose en que es una medida a más largo plazo de la concentración de glucosa sanguínea, en que no es necesario que el paciente esté en ayunas y en que no se ve afectada por cambios agudos de glucemia ni estrés. Todo ello se sustenta en una reciente revisión sistemática realizada como base de dichas recomendaciones¹². No descarta la glucemia en ayunas o el test de tolerancia oral a la glucosa. Recomienda repetir su determinación en una segunda ocasión en ausencia de síntomas de hiperglucemia. Si ello no es posible y el test utilizado indica un riesgo alto, se recomienda el seguimiento a 3-6 meses. Se desaconseja la determinación de glucemia al azar.

La guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomienda la utilización de la glucemia en ayunas o la HbA_{1c}¹³, con preferencia por esta última siempre que no se cumplan las condiciones que desaconsejan su uso.

La Canadian Task Force on Preventive Health Care se inclina por la HbA_{1c}¹⁴ y prioriza aspectos como la conveniencia para el paciente y la menor variabilidad frente a los inconvenientes de esta prueba.

En la revisión sistemática realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁵, se aconseja tanto la glucemia en ayunas como la HbA_{1c} en la predicción del desarrollo de DM2 y su complicación microvascular centinela, esto es, la retinopatía.

Cabe comentar también que la American Diabetes Association (ADA) considera la utilización de las tres pruebas diagnósticas¹⁶, y destaca las ventajas de la HbA_{1c}. Sin embargo, las tres determinaciones se consideran como potencialmente utilizables.

Existe un consenso en nuestro país que se acaba de publicar y está avalado por diferentes sociedades científicas del país¹⁷, incluyendo el grupo pro-

motor de la presente guía, en el que se opta por emplear como prueba de primer paso la glucemia en ayunas, reservando la HbA_{1c} como prueba de segunda línea si la glucemia en ayunas está entre 110 y 125 mg/dl en el primer paso de cribado.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación	
Nivel de evidencia	
2+	La glucemia en ayunas y la HbA _{1c} tienen una capacidad predictiva similar de complicaciones microvasculares
2-	La HbA _{1c} tiene una mayor capacidad predictiva de enfermedad cardiovascular y mortalidad
Grado de recomendación	
D	La glucemia plasmática en ayunas es el método recomendado por consenso por ser una prueba sencilla y con buena relación coste-eficiencia en nuestro contexto
D	La HbA _{1c} es un método alternativo adecuado, con mejor capacidad de predicción de morbilidad cardiovascular, pero con un coste superior
D	En la estrategia de cribado, se considera adecuado utilizar la glucemia en ayunas como primer paso y la HbA _{1c} como segundo paso
HbA _{1c} : hemoglobina glucosilada.	

BIBLIOGRAFÍA

- Salleras L, Domínguez A, Forés MD. Los métodos de la medicina clínica preventiva (y III). Cribados. Med Clin (Barc) 1994;102(Supl):S26-34.
- Waugh N, Scotland G, McNamee P, Gillett M, Brennan A, Goyder E, et al. Screening for type 2 diabetes: literature review and economic modelling. Health Technol Assess 2007;11:1-146.
- Patel P, Macerollo A. Diabetes mellitus: diagnosis and screening. Am Fam Physician 2010;81:863-70.
- Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c):analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 2002;25:275-8.
- Ellison TL, Elliott R, Moyes SA. HbA1c screening for undiagnosed diabetes in New Zealand. Diabetes Metab Res Rev 2005;21:65-70.
- Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using hemoglobin A1c criteria in the US population in 1988-2006. Diabetes Care 2010;33:562-8.
- McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, Pettitt DJ, Bennett PH, et al. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. BMJ 1994;308:1323-8.
- Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in non diabetic adults. N Engl J Med 2010;362:800-11.
- Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. Ann Intern Med 2004;141:413-20.
- Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. Diabetes Care 2007;30:753-9.
- U.S. Preventive Services Task Force. Abnormal glucose and type 2 diabetes mellitus in adults: screening (Draft recommendation statement). Disponible en: URL: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementDraft/screening-for-abnormal-glucose-and-type-2-diabetes-mellitus>. Último acceso: 30 de marzo de 2015.
- Selph S, Dana T, Blazina I, Bougatsos C, Patel H, Chou R. Screening for type 2 diabetes mellitus: systematic review to update the 2008 U.S. Preventive Services Task Force

- Recommendation. Evidence Synthesis No. 117. AHRQ Publication No. 13-05190-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2014.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. NICE public health guidance 38. 2012. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ph38>. Último acceso: 25 de marzo de 2015.
 14. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for type 2 diabetes in adults. CMAJ 2012;184:1687-96.
 15. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2011.
 16. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes 2015. Diabetes Care 2015;38(Suppl 1):S8-16.
 17. Mata-Cases M, Artola S, Escalada J, Ezkurraloyola P, Ferrer-García JC, Fornos JA, et al. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. Rev Clin Esp 2015;215:117-29.

PREGUNTA 7

¿Cuáles son los criterios de prediabetes?

Rosario Serrano Martín

INTRODUCCIÓN

Según el estudio Di@bet.es¹ (prevalencia de diabetes mellitus [DM] y otras alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en España), alrededor del 15 % de la población española pertenece a uno de los dos grupos conocidos como estados prediabéticos. Los sujetos con prediabetes son aquellos que tienen concentraciones de glucosa en sangre mayores de lo normal, pero no alcanzan las cifras que corresponderían al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Entre un 5 y un 10 % de las personas prediabéticas desarrollará DM2 cada año, y el 70 % desarrollará DM2 a lo largo de su vida². Por otro lado, la prediabetes también se asocia a un mayor riesgo de aparición de enfermedades cardiovasculares³.

Sin embargo, es posible retroceder de un estado prediabético a la normalidad. Se ha demostrado que durante un período de 3-5 años, alrededor del 25 % de los individuos progresa a DM2, el 25 % retorna a un estado normal de tolerancia a la glucosa y el 50 % permanece en el estado prediabético⁴.

La hiperglucemia puede evaluarse mediante la glucemia basal (GB), la glucemia a las 2 horas de un test de tolerancia oral a la glucosa con 75 g de glucosa o mediante determinación de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). El término «prediabetes» incluye la presencia de una GB alterada (GBA), de una intolerancia a la glucosa (ITG) o de ambas condiciones a la vez (GBA + ITG). Las diversas medidas de la glucemia representan distintos fenómenos fisiológicos e identifican a diferentes grupos de pacientes⁵⁻⁷. En los individuos con GBA aislada predomina una resistencia hepática a la insulina, mientras que en aquellos con ITG aislada predomina la resistencia muscular. Los que poseen ambas alteraciones combinan ambas resistencias, lo que les confiere el doble de probabilidades de desarrollar DM en comparación con los que tienen una sola anormalidad^{2,8}.

CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS Y SU CAPACIDAD PREDICTIVA PARA LAS COMPLICACIONES O LA EVOLUCIÓN CLÍNICA

Intolerancia a la glucosa

Se define como una glucemia plasmática en sangre venosa entre 140 y 199 mg/dl a las 2 horas del test de tolerancia oral a la glucosa con 75 g. En el estudio Di@bet.es¹, un 28,6 % de la población del estudio presentaba alguna alteración relacionada con el metabolismo de los hidratos de carbono, y un 9,2 % mostraba ITG. En relación con su distribución poblacional, es más habitual en mujeres, y su prevalencia se incrementa a medida que aumenta la edad, por lo que es más frecuente en personas de edad avanzada^{1,9}.

La tasa de progresión de ITG a DM difiere según las poblaciones estudiadas. Por ejemplo, las tasas de incidencia en seis estudios prospectivos oscilaron del 36 al 87 por 1000 personas/año¹⁰, y fueron más altas entre los hispanos y los indios pimas que entre los blancos. La obesidad (según el índice de masa corporal), el índice cintura-cadera y el perímetro de cintura se asociaron positivamente con la incidencia de DM2. En contraste, el sexo y la historia familiar de DM2 no estuvieron relacionados con la tasa de progresión.

Los sujetos que presentan ITG de forma aislada generalmente no desarrollan complicaciones microvasculares, como la retinopatía y la nefropatía¹¹.

Sin embargo, varios estudios han demostrado que, en comparación con la GBA, la IGT es mejor predictor de la enfermedad cardiovascular¹²⁻¹⁵.

Glucemia basal alterada

Se define por unos niveles de glucosa en ayunas de 110-125 mg/dl, según la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁶, y de 100-125 mg/dl, según la American Diabetes Association (ADA)³. En el estudio Di@bet.es¹,

la prevalencia de GBA, según criterios de la OMS, fue del 3,44 % (2,9-4,0 %). En relación con su distribución poblacional, es más frecuente en varones y en personas jóvenes, y su prevalencia se estabiliza a medida que aumenta la edad de los pacientes⁹. En un estudio de cohortes prospectivo (46 000 sujetos seguidos durante una media de 81 meses), aunque la incidencia media de DM2 en los pacientes con GB normal (inferior a 100 mg/dl) fue baja (4 %), hubo un aumento del riesgo en las personas con GB de 95-99 mg/dl en comparación con aquellas con GB < 85 mg/dl (riesgo relativo: 2,33; intervalo de confianza del 95 %: 1,95-2,79)¹⁷. Resultados similares se describieron en un estudio de 13 163 varones del Ejército israelí sanos¹⁸, con un aumento progresivo en el riesgo de DM para las personas con niveles de GB > 87 mg/dl en comparación con aquellos con GB < 81 mg/dl. El riesgo fue aún mayor en aquellos en los que coexistían niveles normales-altos (91-99 mg/dl) y triglicéridos elevados (> 150 mg/dl) e índice de masa corporal > 30 kg/m². En estudios prospectivos de cohortes realizados en España, la tasa anual de conversión a DM2 para aquellos con el diagnóstico según los criterios de GBA de 110-125 mg/dl está entre el 2 y el 2,8 %¹⁹⁻²¹. En el estudio PREDAPS⁷ (estudio de seguimiento realizado en Atención Primaria de una cohorte de 1184 pacientes con prediabetes y otra cohorte de 838 sujetos sin alteraciones en el metabolismo de la glucosa), la incidencia en el primer año de seguimiento de DM en el grupo de pacientes con GBA definida por niveles de glucosa entre 100 y 125 mg/dl fue del 2,6 %. En cuanto a la relación entre la GBA y las complicaciones cardiovasculares, los estudios indican que el riesgo viene marcado por los criterios utilizados para la definición de GBA^{22,23}. Así, por ejemplo, en el estudio de Framingham, el riesgo de desarrollar enfermedades del corazón durante un período de cuatro años fue mayor en las mujeres con los criterios de GBA de 110-125 mg/dl en comparación con los criterios de GB de 100-125 mg/dl²⁴. Por el contrario, los hombres no presentaban mayor riesgo de desarrollar

enfermedades del corazón, independientemente de la definición de GBA utilizada.

Hemoglobina glucosilada

La HbA_{1c} fue incluida por la ADA en el año 2009 para el diagnóstico de DM y prediabetes. Actualmente, no existe una denominación de consenso para la prediabetes en función de la HbA_{1c}: la ADA considera prediabetes un valor de HbA_{1c} entre el 5,7 y el 6,4 %, mientras que el National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁸ propone el intervalo del 6-6,4 %. Varios estudios demuestran su utilidad como predictor de DM y su relación con la enfermedad cardíaca coronaria incluso en individuos no diabéticos²⁵⁻²⁸. En una revisión sistemática de 16 estudios prospectivos para examinar la relación entre la HbA_{1c} y la futura incidencia de DM2, el riesgo aumentó de forma pronunciada desde el rango comprendido entre el 5,5 y el 6,5 %²⁹. En el estudio PREDAPS, la incidencia de DM2 durante el primer año en la cohorte pacientes con HbA_{1c} del 5,7-6,4 % en la etapa basal fue del 1,6 %⁷. En el mayor estudio prospectivo de cohortes, de 26 563 mujeres seguidas durante 10 años, el nivel basal de HbA_{1c} fue un predictor independiente de DM2, incluso en niveles considerados dentro de un rango normal²⁷. Así, en aquellos individuos con niveles iniciales de HbA_{1c} > 5,22 % el riesgo relativo ajustado de la DM fue de 8,2 (intervalo de confianza del 95 %: 6,0-11,1). Aunque existe una correlación entre las diferentes medidas de glucemia y el riesgo cardiovascular, su adición a los factores de riesgo cardiovascular convencionales no se asocia con una mejora clínicamente significativa en la predicción del riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes sin DM conocida³⁰.

Recientemente, el Grupo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes ha publicado un consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes³¹. En este documento, el grupo de trabajo (tabla 1) ha optado por los valores de GB de 110 mg/dl

Tabla 1 Criterios diagnósticos de diabetes y prediabetes

Diabetes mellitus tipo 2:

- HbA_{1c} ≥ 6,5 %
- Glucemia basal en ayunas ≥ 126 mg/dl
- Glucemia a las 2 horas del TTOG ≥ 200 mg/dl

2 determinaciones en días distintos con cualquiera de los 3 criterios anteriores permiten establecer el diagnóstico

- Glucemia en plasma venoso al azar ≥ 200 mg/dl con síntomas típicos

Prediabetes:

- HbA_{1c}: 6-6,4 % *
- Glucemia basal en ayunas: 110-125 mg/dl **
- Glucemia a las 2 horas del TTOG: 140-199 mg/dl

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa.

* La American Diabetes Association (ADA) recomienda un valor del 5,7 % para el diagnóstico de prediabetes, mientras que el National Institute for Health on Care Excellence y el grupo de trabajo de la Sociedad Española de Diabetes recomiendan el 6 % (límite superior de la normalidad para valores de HbA_{1c} normalizados DCCT-NGSP).

** La ADA recomienda un valor de 100 mg/dl como límite superior de la normalidad.

Tomada de Mata-Cases et al.³¹.

(criterio de la OMS de 2006) y de HbA_{1c} del 6 % (límite superior de la normalidad según el método DCCT/NGSP), tal como propone el NICE⁸. La OMS, en su informe de 2011, no ha aceptado un valor de diagnóstico de HbA_{1c} para la prediabetes por no haber suficientes evidencias para recomendar uno u otro punto de corte³². Al igual que la OMS en su informe de 2006³³, un grupo de trabajo de la European

Association for the Study of Diabetes (EASD)³⁴ también recomendó mantener el valor de 110 mg/dl como límite superior de la normalidad.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 2.

Tabla 2 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2++	El término «prediabetes» incluye la presencia de GBA, ITG o GBA + ITG y sufrir complicaciones cardiovasculares
2+	La GBA, la ITG y la HbA _{1c} identifican grupos de pacientes diferentes
2++	El riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 es para las diferentes categorías lineal, y es del 5-10 % por año en las que tienen GBA o ITG y del 10-20 % en aquellas con GBA + ITG
Grado de recomendación	Recomendación
D	Se sugiere utilizar como puntos de corte para definir prediabetes los siguientes: 110 mg/dl para la GB plasmática y el 6 % para la HbA _{1c} (según el método DCCT/NGSP)
D	El test de tolerancia oral a la glucosa (por su complejidad, coste y alta variabilidad) se reserva como prueba diagnóstica solo para ciertas ocasiones, cuando los valores de GB y HbA _{1c} no son concluyentes o normales

GB: glucemia basal; GBA: glucemia basal alterada; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; ITG: intolerancia a la glucosa.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30(3):753-9.
- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes 2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S8-16.
- Paulweber B, Valensi P, Lindstrom J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, et al. A European evidence based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2010;42(Suppl 1):S3-36.
- Costa B, Barrio F, Cabré JJ, Piñol JL, Cos X, Solé C, et al. Delaying progression to type 2 diabetes among high risk Spanish individuals is feasible in real life primary health care settings using intensive lifestyle intervention. *Diabetologia* 2012;55:1319-28.
- Valdés S, Botas P, Delgado E, Álvarez F, Díaz-Cadorniga F. HbA(1c) in the prediction of type 2 diabetes compared with fasting and 2-h post-challenge plasma glucose: the Asturias study (1998-2005). *Diabetes Metab* 2011;37:27-32.
- Giráldez-García C, García Soidán FJ, Serrano Martín R. Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del primer año de seguimiento. *Diabetes Práctica* 2014;5(1):3-17.
- NICE. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. NICE public health guidance 38. 2012. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ph383>. Último acceso: febrero de 2015.
- Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999;354(9179):617-21.
- Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Dowse GK, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997;46:701-10.
- Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med* 2007;24:137-44.
- Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW; Framingham Offspring Study. Fasting and

- postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002;25:1845-50.
13. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405.
 14. Qiao Q, Pyörälä K, Pyörälä M, Nissinen A, Lindström J, Tilvis R, et al. Two-hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose. *Eur Heart J* 2002;23:1267-75.
 15. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Summary. *Diab Vasc Dis Res* 2014;11(3):133-73.
 16. World Health Organization (WHO). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF. 2006. Disponible en: URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf?ua=125. Último acceso: febrero de 2015.
 17. Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. Normal fasting plasma glucose and risk of type 2 diabetes diagnosis. *Am J Med* 2008;121:519-24.
 18. Tirosh A, Shai I, Tekes-Manova D, Israeli E, Pereg D, Shochat T, et al. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. *N Engl J Med* 2005;353:1454-62.
 19. Baena-Díez JM, Bermúdez-Chillida N, Mundet X, Val-García JL, Muñoz MA, Schröder H. Glucemia basal alterada y riesgo de diabetes mellitus a los 10 años. Estudio de Cohorte. *Med Clin (Barc)* 2011;136(9):382-5.
 20. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2000;115:534-9.
 21. Valdés S, Bolas P, Delgado E, Álvarez F, Díaz-Cadorniga F. Population-based incidence of type 2 diabetes in Asturias, Spain. The Asturias Study. *Diabetes Care* 2007;30:2258-63.
 22. Kim SH, Chunawala L, Linde R, Reaven GM. Comparison of the 1997 and 2003 American Diabetes Association classification of impaired fasting glucose: impact on prevalence of impaired fasting glucose, coronary heart disease risk factors, and coronary heart disease in a community-based medical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:293-7.
 23. Phillips LS, Weintraub WS, Ziemer DC, Kolm P, Foster JK, Vaccarino V, et al. All pre-diabetes is not the same: metabolic and vascular risks of impaired fasting glucose at 100 versus 110 mg/dl: the Screening for Impaired Glucose Tolerance study 1 (SIGT 1). *Diabetes Care* 2006;29:1405-7.
 24. Levitzky YS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Meigs JB, Murabito JM, Vasan RS, et al. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:264-70.
 25. Morris DH, Khunti K, Achana F, Srinivasan B, Gray LJ, Davies MJ, et al. Progression rates from HbA1c 6.0-6.4 % and other prediabetes definitions to type 2 diabetes: a metaanalysis. *Diabetologia* 2013;56:1489-3.
 26. Droumaguet C, Balkau B, Simon D, Caces E, Tichet J, Charles MA, et al. Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in French men and women: data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care* 2006;29:1619-25.
 27. Pradhan AD, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Hemoglobin A1c predicts diabetes but not cardiovascular disease in non-diabetic women. *Am J Med* 2007;120:720-7.
 28. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in non-diabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800-11.
 29. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010;33:1665-73.
 30. Di Angelantonio E, Gao P, Khan H, Butterworth AS, Wormser D, Kaptoge S, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA* 2014;311:1225-33.
 31. Mata-Cases M, Artola S, Escalada J, Ezkurra-Loyola P, Ferrer-García JC, Fornos JA, et al. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. *Rev Clin Esp* 2015;215(2):117-29.
 32. World Health Organization (WHO). Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Systematic review. WHO/NMH/CHP/CPM/111 [Internet]. 2011. Disponible en: URL: <http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c-2011.pdf?ua=126>.
 33. World Health Organization (WHO). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF. 2006. Disponible en: URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf?ua=125. Último acceso: febrero de 2015.
 34. Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, Dekker J, Glumer C, Qiao Q, et al. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetologia* 2006;49:822-7.

PREVENCIÓN DE LA DIABETES EN PACIENTES CON HIPERGLUCEMIAS INTERMEDIAS (PREDIABETES)

Pregunta 8. ¿Qué intervenciones son eficaces para prevenir el desarrollo de la diabetes en pacientes con glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa (dieta, ejercicio y tratamiento farmacológico)?

PREGUNTA 8

¿Qué intervenciones son eficaces para prevenir el desarrollo de la diabetes en pacientes con glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa (dieta, ejercicio y tratamiento farmacológico)?

Patxi Ezkurra Loiola

Los análisis de las intervenciones de estilos de vida y tratamiento farmacológico en las personas con prediabetes han demostrado que pueden prevenir o retrasar la aparición de diabetes mellitus tipo 2 (DM2)¹⁻³. Para responder a esta pregunta nos podemos basar en la revisión de la guía de DM2 de Osakidetza de 2014¹, un análisis de la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de prediabetes², el documento de consenso sobre la detección y manejo de la prediabetes de la Sociedad Española de Diabetes³, una revisión sistemática (RS) reciente de intervenciones de ejercicio o dieta de la United States Preventive Services Task Force⁴ (USPSTF) y una actualización sobre intervenciones de estilos de vida y tratamiento farmacológico de Stevens et al.⁵ que amplía la previa realizada por Jones⁶ en la guía del NICE². También podemos apoyarnos en un documento reciente que viene a considerar la efectividad de estas intervenciones en la vida real o en el contexto de nuestra práctica diaria de los últimos 15 años, realizado por Aziz et al.⁷

INTERVENCIONES SOBRE ESTILOS DE VIDA

Hemos recogido RS^{5,6,8-10} que incluyen varias modalidades de dieta y ejercicio o en combinación. La variable de resultado considerada habitualmente es la progresión a DM2. Hay consistencia entre los estudios en afirmar que los cambios en el estilo de vida son eficaces en evitar la progresión a DM2 en aquellas personas con prediabetes o con riesgo de padecer DM2.

En general, el estilo de vida se refiere a dieta y ejercicio, que, combinados, son más eficaces que por separado, aunque el factor determinante en la mayoría de los estudios es la pérdida de peso⁸. La disminución en el riesgo de incidencia de diabetes mellitus (DM) en los grupos de intervención en estilos de vida varía desde un riesgo relativo (RR) de 0,64 (IC 95 %: 0,53-0,76) en el estudio de Jones⁶ hasta un RR

de 0,59 (IC 95 %: 0,52-0,66) en el de la USPSTF⁴ y un RR para dieta y ejercicio en la RS de Stevens et al.⁵ que actualiza el de la guía NICE del 0,65 (IC 95 %: 0,56-0,74).

Cabe reseñar fuera de los estudios con objetivo de pérdida de peso el componente de la dieta mediterránea en el estudio PREDIMED¹¹, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) en población española con cuatro años de seguimiento, en el que se produce una disminución de la incidencia de DM2 del 52 % (27-86 %) sin necesidad de reducción de peso y sin realización de ejercicio frente a dieta baja en grasas.

En una intervención cuasi experimental en población de riesgo de DM2 catalana, Costa et al.¹² intervienen en una población cribada con FINDRISC (FINnish Diabetes Risk Score) > 14 puntos con dieta y ejercicio dentro del programa DE-PLAN, y se constata una reducción de la incidencia de DM2 del 36,5 % en el grupo intervención tras cuatro años frente a intervención habitual.

Un único ECA realizado en la India (el estudio Da Qing)¹³ muestra, en una población con intolerancia a la glucosa intervenida con dieta durante seis años y tras seguimiento de 20 años finalizado el ECA, una reducción en mortalidad por todas las causas del 41 %, un 29 % en mortalidad por riesgo cardiovascular y un 47 % en retinopatía diabética.

En resumen, podemos decir que las intervenciones sobre estilos de vida reducen la progresión a DM2 al menos un 40 %. Las intervenciones más intensivas son más eficaces, sobre todo las que incluyen un mayor número de contactos con unos planes más estructurados y con objetivos más intensivos sobre pérdida de peso y dieta. Se aconseja la posibilidad de intervenciones grupales y la impartición de los consejos por gente formada específicamente en prescripción de dieta y ejercicio.

INTERVENCIONES CON TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La RS de Jones⁶ de la guía del NICE abarca 14 estudios de fármacos, entre los que se incluyen metformina, acarbosa, voglibosa, glipizida, nateglinida y pioglitazona, además de ramipril, valsartán y orlistat. Con los que considera antidiabéticos obtiene una *hazard ratio* (HR) de 0,67 (0,56-0,81), pero con heterogeneidad muy importante; I^2 : 89,9 %. Los dos estudios con orlistat obtienen una HR de 0,44 (0,29-0,69); I^2 : 0 %.

En la RS de Phung et al.¹⁴ el resultado global es a favor de los fármacos frente a placebo, con un RR de 0,61 (0,48-0,77) en evitar la progresión a DM, pero con una heterogeneidad importante (I^2 : 75 %). Las sulfonilureas (2 ECA con tolbutamida) y las glinidas no obtienen resultados significativos, probablemente por comprender pocos estudios. Las biguanidas (7 ECA), la acarbosa (6 ECA) y las glitazonas sí, con una HR de 0,77 (0,69-0,86), 0,58 (0,41-0,82) y 0,37 (0,25-0,53), respectivamente.

En la RS de Stevens et al.⁵ se lleva a cabo una recopilación exhaustiva, ampliando la previa de la del NICE, y se incluyen 30 estudios en los que se comparan también intervenciones sobre estilos de vida.

Se concluye que las intervenciones con menor riesgo de pasar a DM2 frente a cuidados habituales son dieta y pioglitazona, ya que la glipizida no es estadísticamente significativa.

Otras por orden decreciente serían dieta + ejercicio + metformina + rosiglitazona y dieta + ejercicio + orlistat.

Tenemos sobre metformina dos RS, la de Lily et al.¹⁵, que obtiene una *odds ratio* de 0,65 (0,55-0,78) frente a placebo con número necesario para tratar de 12, y la de Salpeter et al.¹⁶, con un RR de 0,6 (0,5-0,8) y un número necesario para tratar de 17.

Se debe tener en cuenta que tratamos una entidad asintomática con fármacos que pueden producir efectos adversos graves (glitazonas) o molestos (acarbosa, metformina, orlistat, etc.) y que ninguno de ellos está autorizado para esta indicación en Europa.

Respecto a la efectividad de estos programas en la actividad diaria, en la RS de Aziz et al.⁷ podemos afirmar que la cobertura de estos programas sobre la población a tratar solo se constata en el 18 % de estos, el 18 % presenta una seguridad de emplear unos métodos de reproducir con calidad la implementación de los estilos de vida, el 26 % de los programas logra una disminución de peso de más de 2,4 kg y el 16 % consigue una reducción importante de incidencia de DM2 (> 30 %).

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	Las intervenciones sobre estilos de vida reducen la incidencia de DM2 en la personas con prediabetes y con riesgo de DM2
1+	Los programas con mayor cantidad de contactos e impartidos por gente especializada en prescripción de dieta y ejercicio mejoran los resultados en reducción de la incidencia de DM2
1+	Los programas con pérdida de peso son los que mayor disminución de la incidencia de DM2 presentan en las personas con prediabetes
1+	La dieta mediterránea reduce la incidencia de DM2 en personas con prediabetes
1++	El tratamiento con fármacos (metformina, acarbosa, voglibosa, pioglitazona, orlistat, etc.) reduce la incidencia de DM2 en pacientes con prediabetes
Grado de recomendación	
A	Se recomienda la modificación de estilos de vida (dieta o ejercicio) a las personas con prediabetes o con riesgo de DM
B	Se sugiere que los programas tengan una frecuencia de contactos alta y que sean impartidos por personal especializado en prescripción de dieta y ejercicio
B	Se aconseja contemplar la dieta mediterránea en los pacientes con prediabetes
A	Se sugiere no prescribir fármacos de manera rutinaria en los pacientes con prediabetes
✓	Se recomienda utilizar metformina en personas con prediabetes que han fracasado con dieta y ejercicio y que presentan un índice de masa corporal > 35 kg/m ² o historia de DM gestacional y edad menor de 60 años

DM: diabetes mellitus; DM»: diabetes mellitus tipo 2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Trabajo para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica sobre diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. [Internet] Vitoria-Gasteiz: Osakidetza; 2014. Disponible en URL: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-phgpc00/e>. Último acceso: diciembre de 2015.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Preventing the progression of pre-diabetes to type 2 diabetes in adults. Identification and risk assessment of adults with pre-diabetes. NICE guidelines 38. 2012. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12163/57042/57042.pdf>. Último acceso: diciembre de 2015.
3. Mata-Cases M, Artola S, Escalada J, Ezkurra-Loyola P, Ferrer-García JC, Fornos JA, et al. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. *Av Diabetol* 2015;31(3):89-101.
4. Balk EM, Earley A, Raman G, Avendano EA, Pittas AG, Remington PL. Combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the community preventive services task force. *Ann Intern Med* 2015;163(6):437-51.
5. Stevens JW, Khunti K, Harvey R, Johnson M, Preston L, Woods HB, et al. Preventing the progression to type 2 diabetes mellitus in adults at high risk: a systematic review and network meta-analysis of lifestyle, pharmacological and surgical interventions. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;107(3):320-31.
6. Jones R. Preventing the progression of prediabetes to type 2 diabetes in adults. Identification and risk assessment of adults with prediabetes. 2011. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12163/57042/57042.pdf>. Último acceso: octubre de 2015.
7. Aziz Z, Absetz P, Oldroyd J, Pronk NP, Oldenburg B. A systematic review of real-world diabetes prevention programs: learnings from the last 15 years. *Implement Sci* 2015;10:172.
8. Gillett M, Royle P, Snaith A, Scotland G, Poobalan A, Imamura M, et al. Non-pharmacological interventions to reduce the risk of diabetes in people with impaired glucose regulation: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2012;16(33):1-236.
9. Dunkley AJ, Bodicoat DH, Greaves CJ, Russell C, Yates T, Davies MJ, et al. Diabetes prevention in the real world: effectiveness of pragmatic lifestyle interventions for the prevention of type 2 diabetes and of the impact of adherence to guideline recommendations: a systematic review and metaanalysis. *Diabetes Care* 2014;37:922-33.
10. Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, Ha C, Korownyk C. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:543-51.
11. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MA, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011;34(1):14-9.
12. Costa B, Barrio F, Cabré JJ, Piñol JL, Cos X, Solé C, et al. Delaying progression to type 2 diabetes among high-risk Spanish individuals is feasible in real-life primary healthcare settings using intensive lifestyle intervention. *Diabetologia* 2012;55(5):1319-28.
13. Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(6):474-80.
14. Phung OJ, Sood NA, Sill BE, Coleman CI. Oral anti-diabetic drugs for the prevention of type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011;28(8):948-64.
15. Lily M, Lilly M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can Fam Physician* 2009;55(4):363-9.
16. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. *Am J Med* 2008;121(2):149-57.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO. DIETA Y EJERCICIO

- Pregunta 9.** ¿Cuál es la dieta más adecuada en la persona con diabetes mellitus tipo 2?
- Pregunta 10.** ¿Cuáles son los efectos del ejercicio físico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2?
- Pregunta 11.** ¿Qué tipo de ejercicio se recomienda en personas con diabetes mellitus tipo 2?

PREGUNTA 9

¿Cuál es la dieta más adecuada en la persona con diabetes mellitus tipo 2?

Javier Díez Espino
Lourdes Carrillo Fernández

INTRODUCCIÓN. VOLUMEN DE LA EVIDENCIA

Suficientes evidencias indican que la terapia nutricional es eficaz en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y contribuye a mejorar el control glucémico, disminuyendo en un 1-2 % la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), con otros beneficios sobre el perfil cardiovascular y lipídico, según las características clínicas del paciente^{1,2}.

Un aspecto que continúa siendo clave en el plan terapéutico es la normalización del peso^{3,4}, y los últimos datos apuntan a que si bien la pérdida de peso en el paciente obeso contribuye a retrasar la aparición de diabetes mellitus (DM), en el paciente con DM2 podría no tener un efecto específico en la mejoría del control glucémico o perfil cardiovascular^{1,2}. En el estudio Look-AHEAD, tras nueve años de seguimiento con una dieta con restricción calórica y aumento del ejercicio físico, no se redujeron ni la mortalidad ni los eventos cardiovasculares⁵.

A pesar de que toda la comunidad científica reconoce la importancia de la terapia nutricional en el tratamiento de la DM2, hasta el momento no existe una proporción de macronutrientes ni patrón dietético ideal, estándar, para todos los individuos con DM2.

Un metaanálisis publicado en el año 2013 examinó el efecto de varias dietas sobre el control glucémico, lípidos y pérdida de peso⁶. Se analizaron 20 ensayos clínicos aleatorizados y 3073 pacientes en total. Las dietas bajas en hidratos de carbono, dietas con bajo índice glucémico, la dieta mediterránea (DietMed) y dietas con alto contenido en proteínas mostraron mejoría en el control glucémico (0,12-0,5 %) cuando se compararon con otras dietas. La pérdida de peso fue superior para la DietMed: -1,84 kg (intervalo de confianza del 95 %: -2,54 a -1,15; $p < 0,00001$), en comparación con otras dietas. En cuanto al perfil lipídico, todas aumentaron el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad.

El volumen de evidencias sobre el impacto de un patrón de DietMed se ha incrementado considerablemente en los últimos años. El estudio PREDIMED⁷, en el que aproximadamente el 50 % de los participantes era diabético, demostró una reducción de una variable combinada de eventos cardiovasculares, *hazard ratio* de 0,71 (intervalo de confianza del 95 %: 0,56-0,90), con un patrón de DietMed frente a una dieta baja en grasa. En este mismo estudio se observó una reducción del riesgo del 30 % en la incidencia de DM2 en un análisis *post hoc*⁸. Asimismo, un patrón de DietMed ha demostrado una disminución de los niveles de glucemia basal, HbA_{1c} , índice de masa corporal, peso, triglicéridos y presión arterial e incremento de lipoproteínas de alta densidad^{6,9,10}.

Desde hace décadas, la utilización de dietas bajas en hidratos de carbono en el paciente con DM2 ha sido motivo de una controversia que aún no se ha podido aclarar. El debate sobre los riesgos y beneficios continúa. Ni siquiera existe consenso sobre la cantidad mínima diaria cuando el riesgo de efectos adversos, como la hipoglucemia, es mínimo. Se sabe que alimentos que contienen la misma cantidad de hidratos de carbono pueden tener diferente efecto sobre la glucemia y, por otro lado, en general los alimentos con alto contenido en fibra tienen un índice glucémico menor. Un metaanálisis y una revisión sistemática clásicos han puesto de manifiesto un modesto beneficio en el perfil glucémico del paciente cuando se usan dietas con bajo índice glucémico¹¹⁻¹³. Datos más recientes provenientes del estudio PREDIMED han mostrado la relación entre una dieta con alto índice glucémico y aumento de mortalidad por todas las causas, en pacientes mayores, con alto riesgo cardiovascular¹⁴.

La American Diabetes Association (ADA) recomienda disminuir la ingesta calórica y aumentar la actividad física para promover la pérdida de peso, y monitorizar la ingesta de hidratos de carbono,

como consideraciones básicas para conseguir el control glucémico^{1,4}. En relación con el patrón dietético, aconseja adaptarlo a las preferencias (tradiciones, cultura, creencias de salud, religión y economía) y objetivos de salud, con un grado de recomendación E, sin decantarse por ningún patrón en concreto. Cita como patrones probablemente adecuados la DietMed, la dieta vegetariana y vegana, la baja en hidratos de carbono, la baja en grasa y la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)¹.

Se ha sugerido que dietas con alto contenido en proteínas y bajas en calorías podrían tener un importante papel en el tratamiento de la obesidad asociada a la DM2. Las dietas altas en proteínas aportan más del 30 % de las calorías en forma de proteínas, y parece que producen una discreta mejoría de las cifras de HbA_{1c} cuando se comparan con otras dietas. Asimismo, a pesar de que no ha podido demostrarse un empeoramiento de la función renal, el efecto a largo plazo se desconoce, por lo que habría que estar atentos al riesgo-beneficio⁵.

Tampoco hay evidencias sobre el efecto de la restricción de proteínas en la dieta, y la ADA recomienda individualizar, aconsejando una proporción de entre un 10 y un 25 % en relación con el aporte calórico de la dieta⁴.

APLICABILIDAD

La clave es la individualización de la prescripción atendiendo a preferencias, condiciones clínicas y hábitos del paciente, una forma de conseguir la adherencia a la dieta y el éxito de esta^{1-4,15}.

El plan dietético para pacientes con DM2 debe seguir los principios básicos de una alimentación saludable para la población general: ingesta de hidratos de carbono procedentes de frutas y verduras, cereales integrales y legumbres con un alto contenido en fibra y bajo índice glucémico; reducción de la ingesta de sal; lácteos bajos en grasa; pescado azul y control de la grasa saturada y ácidos grasos trans. Estas recomendaciones coinciden plenamente con la definición de DietMed y no así con otras dietas (hiperproteicas, pobres en hidratos de carbono).

CONSISTENCIA

Todas las guías coinciden en la importancia de la terapia nutricional en la DM, aunque no existen evidencias suficientes para recomendar una dieta estándar óptima para todos los pacientes con DM2, e insisten en la necesidad de individualizar la prescripción^{1-4,15}, así como poner en marcha ensayos clínicos que aporten mayor evidencia a las recomendaciones.

RELEVANCIA/IMPACTO CLÍNICO

La prescripción dietética tiene una importancia trascendental, dado el volumen de pacientes con DM2 en nuestras consultas, y la intervención debe incluir estrategias específicas para la implementación de la dieta y mejorar la adherencia⁴. En ese aspecto, la DietMed puede aportar una mayor adherencia por sus características organolépticas, su riqueza en grasa mono y poliinsaturada gracias al uso de aceite de oliva, el consumo de vegetales y su baja carga glucémica.

CALIDAD O NIVEL DE EVIDENCIAS DE ESTUDIOS

Hasta el momento, se han publicado pocas revisiones sistemáticas o metaanálisis que comparen los efectos de las diferentes dietas. Los ensayos clínicos publicados son poco comparables, por diferencias en la población estudiada y cortos períodos de seguimiento. La definición específica de la dieta también varía. Por ejemplo, en el metaanálisis mencionado⁶, la proporción de hidratos de carbono en las llamadas dietas bajas en hidratos de carbono era variable: entre un 13 y un 37 %.

Respecto a la DietMed, disponemos de varios metaanálisis^{6,9,10}, de los cuales, el de Huo et al.⁹ incluye a 1178 pacientes con DM2, mientras que el de Ajala et al.⁶ incorpora también a pacientes sin DM2, y el de Carter et al.¹⁰ incluye a pocos pacientes con DM2.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	No hay evidencias para recomendar un porcentaje ideal de calorías aportadas por los macronutrientes en el paciente con DM2
1+	Un patrón de DietMed reduce la incidencia, mejora el control de la DM2 y reduce la incidencia de eventos cardiovasculares
1+	Las dietas bajas en hidratos de carbono, dietas con bajo índice glucémico, la DietMed y dietas con alto contenido en proteínas mostraron mejoría en el control glucémico

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación (*continuación*)

Grado de recomendación	Recomendación
A	Para la prevención y tratamiento de la DM2 se recomienda seguir un patrón de DietMed con restricción de hidratos de carbono con alto índice glucémico
B	Se aconseja tener en cuenta las preferencias de las personas con DM2. Se pueden ofrecer como opción las dietas con bajo índice glucémico, bajo índice en hidratos de carbono y dietas altas en proteínas
✓	La cantidad de hidratos de carbono y la disponibilidad de insulina son los factores que más pueden influir en la respuesta glucémica, lo cual es necesario tener en cuenta al planificar la alimentación

DietMed: dieta mediterránea; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

BIBLIOGRAFÍA

- Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S120-43.
- Franz MJ, Boucher JL, Evert AB. Evidence-based diabetes nutrition therapy recommendations are effective: the key is individualization. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014;7:65-72.
- Dyson PA, Kelly T, Deakin T, Duncan A, Frost G, Harrison Z, et al. Diabetes UK Position Statements and care Recommendations. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med* 2011;28:1282-8.
- Delahanty LM, McCulloch DK, Nathan DM, Lipman TO. Nutritional considerations in type 2 diabetes mellitus. Literature review current through: Jan 2015. UpToDate [última actualización: 19 de septiembre de 2014].
- Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.
- Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2013;97(3):505-16.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.
- Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;160:1-10.
- Huo R, Du T, Xu Y, Xu W, Chen X, Sun K, et al. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2015;69(11):1200-8.
- Carter P, Achana F, Troughton J, Gray LJ, Khunti K, Davies MJ. A Mediterranean diet improves HbA1c but not fasting blood glucose compared to alternative dietary strategies: a network meta-analysis. *J Hum Nutr Diet* 2014;27:280-97.
- Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2003;26:2261-7.
- Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006296.
- Saslow LR, Kim S, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Phinney SD, Goldman V, et al. A randomized pilot trial of a moderate carbohydrate diet compared to a very low carbohydrate diet in overweight or obese individuals with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *PLoS One* 2014;9(4):e91027.
- Castro-Quezada I, Sánchez-Villegas A, Estruch R, Salas-Salvadó J, Corella D, Schröder H, et al. A high dietary glycemic index increases total mortality in a Mediterranean population at high cardiovascular risk. *PLoS One* 2014;9(9):e107968.
- Dworatzek PD, Arcudi K, Gougeon R, Husein N, Sievenpiper JL, Williams SL; Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Nutrition therapy. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S45-55.

PREGUNTA 10

¿Cuáles son los efectos del ejercicio físico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

Serafín Murillo García

INTRODUCCIÓN

El incremento de los niveles de actividad física de los individuos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se relaciona con una disminución del riesgo de aparición de diabetes y una reducción de la mortalidad cardiovascular y total. El ejercicio físico practicado de forma regular es una de las estrategias que han demostrado conseguir este efecto de una manera más beneficiosa.

VOLUMEN DE LA EVIDENCIA

Los efectos beneficiosos del ejercicio físico como tratamiento de la diabetes son numerosos. A corto plazo, el aumento de la captación muscular de glucosa provocado da lugar a una mayor sensibilidad a la insulina por un período de hasta 24-72 horas después de realizar el ejercicio¹.

El metaanálisis de Umpierre et al.² establece que los programas de ejercicio físico estructurados conllevan una reducción de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) promedio del 0,67 %. El ejercicio de carácter aeróbico da lugar a un efecto mayor, de manera que la reducción de HbA_{1c} es del 0,73 % en comparación con el 0,57 % para el entrenamiento de resistencia muscular. El entrenamiento combinado que incluye ambos tipos de entrenamiento parecería aportar los mayores beneficios asociados, a pesar de que este se asoció a una reducción solo del 0,51 %.

En relación con los factores propios del ejercicio, se pone en evidencia que el volumen de ejercicio para el ejercicio aeróbico (definido por la intensidad y la duración de este) se relaciona de forma directa con el descenso de los niveles de HbA_{1c}. Umpierre et al.² revelan que la práctica de más de 150 minutos semanales de entrenamiento se relacionó con un descenso mayor de HbA_{1c} (un 0,89 % en comparación con un 0,36 % en aque-

llos que efectúan menos de 150 minutos semanales). En un metaanálisis posterior, Umpierre et al.³ asociaron la adición de una sesión semanal de entrenamiento aeróbico con una disminución del 0,39 % añadida a los valores de HbA_{1c}. Mientras, para el ejercicio de resistencia solamente se asoció a una reducción del 0,02 %. Estos resultados están en la línea de lo publicado por Yang et al.⁴ y Schwingshackl et al.⁵, donde, sin embargo, se destaca un mayor efecto sobre la HbA_{1c} con el entrenamiento que combina ejercicio aeróbico y de resistencia.

Por otro lado, se ha estudiado el efecto de una actividad física básica como es caminar sobre los niveles de HbA_{1c}. Qiu et al.⁶ encontraron un descenso de HbA_{1c} del 0,58 % siempre y cuando se utilice en programas estructurados y supervisados. El consejo de caminar fuera de un programa estructurado no se relacionó con disminución de los niveles de HbA_{1c}.

Se han valorado los efectos del ejercicio sobre la morbimortalidad en amplios estudios de cohortes de larga duración⁷⁻¹¹, aunque con gran variabilidad en cuanto a factores de riesgo, antecedentes de enfermedad cardiovascular, tratamiento farmacológico y tipo de intervención (tipo e intensidad del ejercicio físico). La realización de más de 120 minutos semanales de ejercicio físico reduce el riesgo de enfermedad coronaria y cerebrovascular⁸⁻¹¹, y una mejor condición física se asocia a una disminución del riesgo de muerte⁹, con independencia del grado de sobrepeso⁷. El metaanálisis de Chudyk y Petrella¹², a pesar de encontrar una reducción significativa de los niveles de HbA_{1c}, no muestra claros efectos favorables sobre los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes para el ejercicio de resistencia muscular. Sin embargo, Yang et al.⁴ observan similares tasas de eventos adversos, por lo que no ven razones para recomendar un ejercicio por encima de otro.

APLICABILIDAD Y CONSISTENCIA

Los datos obtenidos se apoyan en metaanálisis con poco riesgo de sesgo. Los datos publicados por las diferentes revisiones coinciden en los resultados sobre los efectos del ejercicio y los diferentes tipos de ejercicio en pacientes con DM2.

Se trata de datos de aplicación directa en la elaboración de programas educativos para el tratamiento

de los pacientes con DM2 mediante intervenciones en el estilo de vida. Se indican con claridad las características de la prescripción de ejercicio físico que darán lugar a mejores resultados sobre el control glucémico y estado de salud de los pacientes.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación	
Nivel de evidencia	
1+	La reducción de los valores de hemoglobina glucosilada después del seguimiento de programas de entrenamiento de entre 8 semanas y 1 año de duración se establece en el 0,67 %
1+	El uso de la combinación de ejercicio aeróbico y de fuerza muscular mejora el control glucémico de forma superior a un solo tipo de ejercicio aislado
1+	La realización de más de 150 minutos semanales de ejercicio físico produce una mayor reducción de los niveles de hemoglobina glucosilada y del riesgo de enfermedad coronaria y cerebrovascular
Grado de recomendación	
A	Los adultos con diabetes mellitus tipo 2 deben realizar como mínimo 150 minutos de actividad física de moderada intensidad a la semana, en días alternos y en, por lo menos, 3 sesiones semanales
A	Los programas de ejercicio serán preferentemente supervisados, incluyendo ejercicio de carácter aeróbico en combinación con ejercicio de fuerza muscular

BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Sports Medicine and American Diabetes Association joint position statement. Diabetes Mellitus and Exercise. Med Sci Sports Exerc 2010;42(12):2282-2303.
2. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011;305(17):1790-9.
3. Umpierre D, Ribeiro PA, Schaan BD, Ribeiro JP. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. Diabetologia 2013;56(2):242-51.
4. Yang Z, Scott CA, Mao C, Tang J, Farmer AJ. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Sports Med 2014;44(4):487-99.
5. Schwingshackl L, Missbach B, Dias S, König J, Hoffmann G. Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. Diabetologia 2014;57(9):1789-97.
6. Qiu S, Cai X, Schumann U, Velders M, Sun Z, Steinacker JM. Impact of walking on glycemic control and other cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. PLoS One 2014;17;9(10):e109767.
7. Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, Barlow CE, Gibbons LW, Priest EL, et al. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. Diabetes Care 2004;27:83-8.
8. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, Liu S, Colditz GA, Speizer FE, et al. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetes women. Ann Intern Med 2001;134:96-105.
9. Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. Ann Intern Med 2000;132:605-11.
10. Sundstrom J, Riserus U, Byberg L, Zethelius B, Lithell H, Lind L. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. BMJ 2006;332: 878-82.

11. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Hu FB. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. *Circulation* 2003;107:2435-9.
12. Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011;34(5):1228-37.

PREGUNTA 11

¿Qué tipo de ejercicio se recomienda en personas con diabetes mellitus tipo 2?

Serafín Murillo García

INTRODUCCIÓN

El documento de consenso entre el American College of Sports Medicine (ACSM) y la American Diabetes Association (ADA)¹ señala la práctica de ejercicio físico de forma habitual como medio para incrementar los niveles de actividad física de la población. Las recomendaciones para cada tipo de ejercicio incluyen la prescripción del tipo de ejercicio, frecuencia, intensidad, duración y ritmo de progresión.

VOLUMEN DE LA EVIDENCIA

Entrenamiento mediante ejercicios aeróbicos

- Tipo de ejercicio: cualquier tipo de actividad que use grandes grupos musculares durante largos períodos de tiempo, incluyendo caminar a ritmo rápido.
- Frecuencia: como mínimo tres veces a la semana, en días no consecutivos. El objetivo será cinco sesiones semanales.
- Intensidad: las sesiones de ejercicio deben realizarse como mínimo a intensidad moderada, correspondiente al 40-60 % del consumo máximo de oxígeno, lo que equivale al 55-70 % de la frecuencia cardíaca máxima.
- Duración: 150 minutos semanales si se realiza ejercicio a intensidad moderada (por ejemplo, cinco sesiones semanales de 30 minutos) o 60 minutos semanales a intensidad alta (entre el 60 y el 84 % del consumo máximo de oxígeno o entre el 70 y el 89 % de la frecuencia cardíaca máxima, o bien una combinación equivalente entre ambos tipos de intensidades).
- Ritmo de progresión: se debe ajustar el aumento de las cargas de entrenamiento con el objetivo de evitar lesiones.

Entrenamiento mediante ejercicios de fuerza muscular

- Tipo de ejercicio: ejercicios en los que se utilizan máquinas de resistencia o pesos libres como mancuernas o pesas.

- Frecuencia: como mínimo dos veces a la semana, en días no consecutivos. El objetivo será tres sesiones semanales.
- Intensidad: las sesiones de ejercicio deben realizarse como mínimo a intensidad moderada, correspondiente al 50 % de una repetición máxima (o peso con el que el paciente es capaz de realizar una sola repetición del ejercicio), o a intensidad alta (el 75-80 % de una repetición máxima).
- Duración: en cada sesión se incluirán 5-10 ejercicios que utilicen grandes grupos musculares del organismo, realizando unas 10-15 repeticiones de cada ejercicio. Para cada ejercicio se efectuará un mínimo de una serie, llegando como máximo a 3-4 series por ejercicio.
- Ritmo de progresión: se incrementará el peso de cada ejercicio hasta que se llegue a estar cercano a la fatiga al realizar solamente 8-10 repeticiones de cada ejercicio.

Otros tipos de entrenamiento

- Entrenamiento supervisado: especialmente recomendado para los entrenamientos de fuerza, para asegurar los beneficios y minimizar los riesgos.
- Combinación de entrenamiento aeróbico y de fuerza muscular: puede tener un beneficio mayor sobre el control glucémico que un solo tipo de entrenamiento aislado.
- Entrenamiento de flexibilidad: puede incluirse en los programas de entrenamiento de personas con diabetes mellitus tipo 2, a pesar de que no se relaciona con reducciones en el riesgo de lesiones.

APLICABILIDAD Y CONSISTENCIA

Las recomendaciones del documento de consenso del ACSM y la ADA se basan y coinciden con otras recomendaciones previas del United States Department of Health and Human Services² o del Physical Activity Guidelines Advisory Committee³ publicadas en el año 2008.

En los años posteriores, algunos metaanálisis han corroborado el posicionamiento del ACSM y la ADA.

En este sentido son especialmente interesantes los metaanálisis de Umpierre et al.^{4,5}, en los que se relaciona el volumen de ejercicio físico semanal (intensidad × tiempo) con la mayor mejora en el control glucémico, de forma independiente del tipo de ejercicio practicado. Por tanto, parece clara la conveniencia de incluir diferentes tipos de ejercicio (aeróbico junto con fuerza muscular) aumentando el volumen de entrenamiento semanal si no existen

factores limitantes para ello. Sin embargo, otro metaanálisis de 2014⁶ muestra que una actividad básica como caminar puede tener un interesante impacto sobre el control glucémico medido según los valores de hemoglobina glucosilada, especialmente cuando las sesiones son supervisadas y controladas por profesionales.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	El ejercicio aeróbico a intensidad moderada-alta, practicado en 3-5 sesiones semanales, con un volumen de 150 minutos semanales de actividad, ofrece efectos beneficiosos sobre el control glucémico
1+	El entrenamiento de fuerza muscular obtiene los máximos beneficios cuando se realiza en 2-3 sesiones semanales que incluyan 5-10 ejercicios, inicialmente con 10-15 repeticiones por ejercicio, al 50-80 % de 1 repetición máxima
1+	El entrenamiento supervisado y el entrenamiento que combina ejercicios aeróbicos con ejercicios de fuerza muscular obtiene un mejor efecto sobre el control glucémico que el consejo sobre actividad física o ejercicio físico
Grado de recomendación	Recomendación
A	Las personas con DM2 deben realizar al menos 150 minutos semanales de ejercicio aeróbico de intensidad moderada-alta durante, como mínimo, 3 días no consecutivos
A	En combinación con el ejercicio aeróbico, los pacientes con DM2 deberán realizar 2 o 3 entrenamientos semanales de fuerza muscular, a intensidad moderada o alta
A	Se recomienda la prescripción de programas de entrenamiento supervisado y los programas de entrenamiento que combinen ejercicios aeróbicos y de fuerza muscular, ya que pueden incrementar los beneficios. El entrenamiento de flexibilidad se puede incluir, pero no se encuentran efectos sobre los niveles de hemoglobina glucosilada de estos pacientes con DM2
DM2: diabetes mellitus tipo 2.	

BIBLIOGRAFÍA

- Colberg SR, Albright AL, Blissmer BJ, Braun B, Chasan-Taber L, Fernhall B, et al.; American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. Exercise and type 2 diabetes. Med Sci Sports Exerc 2010;42(12):2282-303.
- US Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines for Americans. 2008. Disponible en: URL: www.health.gov/paguidelines. Último acceso: febrero de 2015.
- Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008. Washington: US Department of Health and Human Services; 2008.
- Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: asystematic review and meta-analysis. JAMA 2011;305(17):1790-9.
- Umpierre D, Ribeiro PA, Schaan BD, Ribeiro JP. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. Diabetologia 2013;56(2):242-51.
- Qiu S, Cai X, Schumann U, Velders M, Sun Z, Steinacker JM. Impact of walking on glycemic control and other cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. PLoS One 2014;9(10):e109767.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO. CONTROL GLUCÉMICO

- Pregunta 12.** ¿A partir de qué cifra de hemoglobina glucosilada se debe iniciar el tratamiento farmacológico?
- Pregunta 13.** ¿Cuál es el tratamiento farmacológico inicial de pacientes con diabetes que no alcanzan criterios de control glucémico adecuados?
- Pregunta 14.** ¿Qué estrategias de combinación de fármacos son recomendables en el tratamiento de pacientes con diabetes con mal control glucémico?
- Pregunta 15.** ¿Qué estrategias de combinación de fármacos son recomendables en el tratamiento de pacientes con diabetes con mal control glucémico tras la utilización de biterapia oral (triple terapia oral frente a insulina)?
- Pregunta 16.** En pacientes en los que se inicia el tratamiento con insulina, ¿se debe continuar el tratamiento con antidiabéticos orales?
- Pregunta 17.** ¿Qué pauta de insulina de inicio es la más adecuada en pacientes con fracaso de fármacos orales?
- Pregunta 18.** En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que requieren insulina, ¿cuál es la pauta más adecuada en la continuación del tratamiento insulínico?

PREGUNTA 12

¿A partir de qué cifra de hemoglobina glucosilada se debe iniciar el tratamiento farmacológico?

Sara Artola Menéndez

La hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) constituye el parámetro que mejor refleja la glucemia media de los tres meses previos, y es un potente predictor de la aparición de complicaciones relacionadas con la diabetes mellitus (DM). Para decidir a partir de qué cifra de HbA_{1c} se debe tratar farmacológicamente la hiperglucemia, es necesario establecer primero el objetivo de control individualizado.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Se admite que el mal control glucémico está asociado a un incremento de las complicaciones macrovasculares; sin embargo, las evidencias que apoyan el potencial beneficio de la optimización del control de la HbA_{1c} sobre la reducción del riesgo cardiovascular proceden de estudios epidemiológicos y metaanálisis. Los aumentos de la HbA_{1c} se correlacionan con las complicaciones de origen tanto microvascular como macrovascular^{1,2}. No obstante, en los ensayos clínicos, las intervenciones para reducir la HbA_{1c} solo han disminuido las complicaciones microvasculares^{1,3,4}.

Reducir la HbA_{1c} puede prevenir la patología macrovascular si se comienza pronto (UKPDS)¹, pero los efectos pueden tardar mucho tiempo en objetivarse (UKPDS)⁵. Si el control estricto de la glucemia se realiza en pacientes muy evolucionados, con complicaciones avanzadas o con patologías graves asociadas, no solo no se obtiene una mayor prevención cardiovascular (VADT)⁶, sino que, además, la mortalidad puede incluso aumentar (ACCORD)^{4,7}.

Parece que en el seguimiento a largo plazo realizado en estudios, como el UKPDS, emergería «el efecto de legado» de la memoria vascular y metabólica, por lo que eventualmente los pacientes reducirían el riesgo de la enfermedad cardiovascular y la mortalidad. Por otra parte, el aumento de la mortalidad registrado en el estudio ACCORD supuso una gran cantidad de interrogantes⁸. Las características demográficas de los pacientes incluidos (los de mayor

edad) explicaron algunos de esos interrogantes, por lo cual se debe ser cuidadoso en la selección de los pacientes y en los análisis de los estudios.

En el metaanálisis de Ray et al.⁹ se identificó un efecto protector del estricto control glucémico en enfermedad cardiovascular (15 %; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,77-0,93) e infarto de miocardio no fatal (17 %; IC del 95 %: 0,75-0,93), sin beneficio en el ic-tus ni en la mortalidad total. En otro metaanálisis (CONTROL)¹⁰, el control intensivo de la glucemia redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en un 9 % (*hazard ratio* [HR]: 0,91; IC del 95 %: 0,84-0,99), fundamentalmente gracias a la reducción del 15 % en el riesgo de infarto de miocardio (HR: 0,85; IC del 95 %: 0,76-0,94). No se objetivó disminución ni de la mortalidad total ni de la cardiovascular. El grupo de tratamiento intensivo presentó un mayor porcentaje de episodios de hipoglucemia (HR: 2,48; IC del 95 %: 1,91-3,21).

Una revisión sistemática de Kelly et al.¹¹ confirma que el control intensivo de la glucemia disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares (10 %; IC del 95 %: 0,83-0,98), fundamentalmente gracias a la reducción de un 16 % de la aparición de infarto de miocardio, aunque no disminuye el riesgo de mortalidad cardiovascular ni de mortalidad total, pero duplica el riesgo de hipoglucemias graves.

Podría decirse que el control estricto es sugestivo (pero no concluyente) del beneficio de riesgo macrovascular, y con mayor riesgo de hipoglucemias. Sin embargo, la mayoría de los estudios analizados han evaluado básicamente combinaciones de tratamientos más que fármacos específicos y tratamientos más intensivos frente a menos intensivos para obtener una diferencia más que tratar según el efecto en sí mismo en la glucemia.

¿QUÉ DICEN LAS GUÍAS?

En el año 2010 se publicó el documento de consenso sobre el manejo de la hiperglucemia en la DM

tipo 2 (DM2)¹², promovido por la Sociedad Española de Diabetes y avalado por nueve sociedades científicas españolas, que establecía dos objetivos de control glucémico distintos basados en la individualización de las características del paciente.

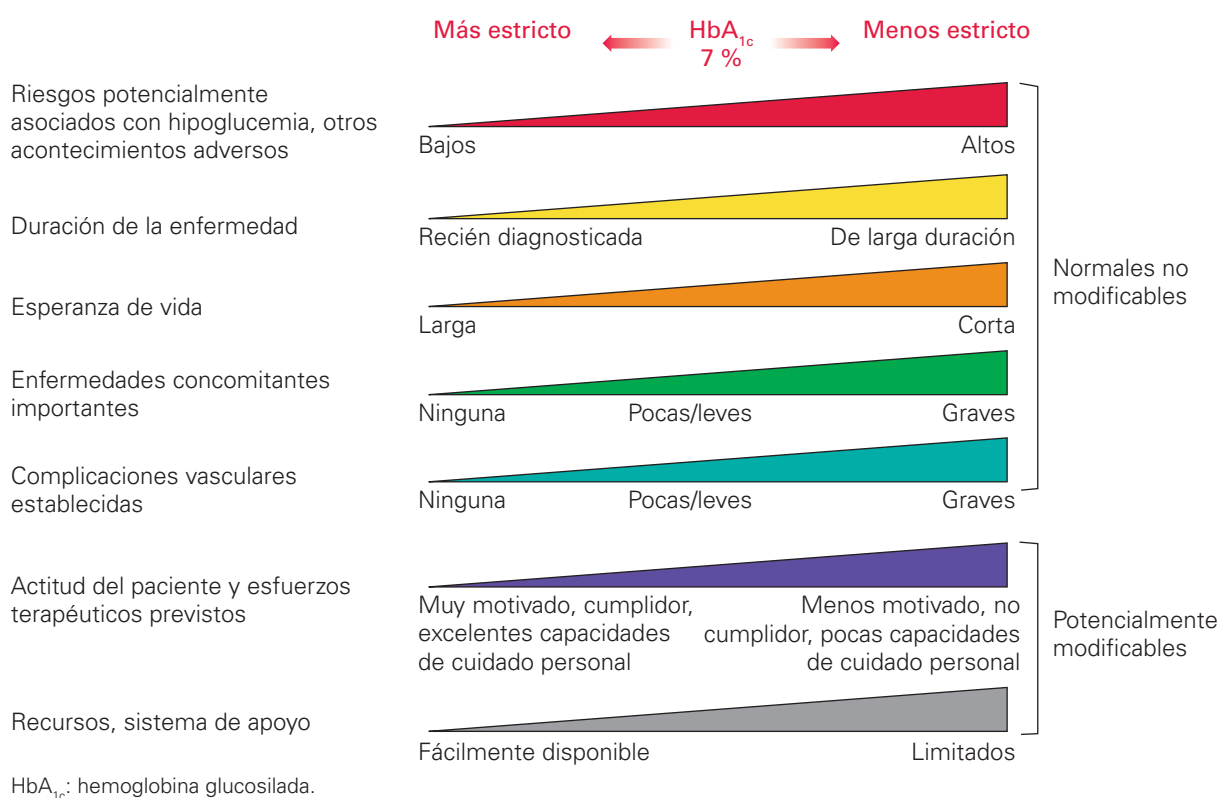
En 2012, posteriormente actualizado en 2015, se publicó el posicionamiento de la American Diabetes Association y la European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD)^{13,14}, que recogía las propuestas de Ismail-Beigi et al.¹⁵ en relación con la recomendación de individualizar los objetivos en función de otros factores. Para este grupo, los objetivos glucémicos no solo deben centrarse en la edad, el tiempo de evolución de la DM, la presencia o no de complicaciones y la frecuencia de hipoglucemias, sino que también deben considerar los deseos y capacidad de cada paciente en función de su estado cognitivo, apoyo socio familiar y esperanza de vida (figura 1).

La guía de la American Association of Clinical Endocrinologists y el American College of Endocrinology (AACE/ACE) de 2015¹⁶ establece que, en adultos con inicio reciente de DM2 y sin enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, el control glucémico debe ir dirigido a un nivel de normalidad (o casi normalidad), con el fin de prevenir el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares, siempre que pueda lograrse sin hipoglucemia sustancial u otras consecuencias adversas inaceptables (grado de re-

comendación A; nivel de evidencia 1). Se debe considerar un control glucémico menos estricto (HbA_{1c} del 7-8 %) en pacientes con historia de hipoglucemia grave, esperanza de vida limitada, enfermedad renal avanzada o complicaciones macrovasculares, amplias condiciones comórbidas o DM de larga evolución en que la meta de HbA_{1c} ha sido difícil de alcanzar a pesar de intensos esfuerzos, siempre y cuando el paciente permanezca libre de síntomas cardinales asociados (grado de recomendación A; nivel de evidencia 1).

Tras una revisión de la evidencia, la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de 2015¹⁷ confirmó que el incremento de los niveles de HbA_{1c} aumenta el riesgo de mortalidad y el desarrollo de complicaciones macro y microvasculares, con umbrales críticos de HbA_{1c} que van desde el 6 hasta el 7 %. En cuanto a los valores objetivo óptimos para la HbA_{1c} , convino que un valor de gama media de HbA_{1c} del 6,5 % sería alcanzable para la mayoría de los adultos con DM2 que estuviesen en tratamiento con modificaciones de estilo de vida o con un anti-diabético oral. Sin embargo, acordó que las personas que alcanzan este nivel de HbA_{1c} mediante la dieta y el ejercicio por sí solo, sin riesgo de hipoglucemia, deben ser alentadas a alcanzar, con seguridad, el nivel más bajo posible. La guía establece que el tratamiento farmacológico debe intensificarse si los niveles de HbA_{1c} se elevan al 7,5 % y, considerando el riesgo de hipoglucemia, se debe establecer un obje-

Figura 1 Objetivos de manejo de la hiperglucemia. Posicionamiento de la American Diabetes Association y la European Association for the Study of Diabetes (2015)¹⁴



tivo realista del 7 % para lograr el control glucémico. Es prioritario involucrar a los sujetos con DM2 en las decisiones sobre su objetivo de HbA_{1c}, animando a los pacientes a alcanzar y mantener dicho objetivo a menos que ocurra algún efecto adverso (incluyendo hipoglucemia) o que los esfuerzos para lograr el objetivo deterioren su calidad de vida.

En resumen, se debe considerar un nivel de HbA_{1c} objetivo del 6,5 % para la mayoría de los adultos con DM2 que se manejan bien por el estilo de vida o con estilo de vida en combinación con un único medicamento que no está asociado con la hipoglucemia. Si los niveles de HbA_{1c} se elevan al 7,5 % o más, se debe intensificar el tratamiento farmacológico, ajustar un nivel de HbA_{1c} objetivo del 7,0 % y reforzar los consejos sobre la dieta, el estilo de vida y la adherencia al tratamiento farmacológico.

Los *Standards of Medical Care in Diabetes* de la ADA de 2015¹⁸ proponen un grado de control de la HbA_{1c} < 7 % para la mayoría de los adultos (grado de recomendación B). Se plantearán metas más estrictas

(tales como HbA_{1c} < 6,5 %) para pacientes seleccionados (aquellos con corta duración de la DM, tratados con estilo de vida o metformina en monoterapia, con larga esperanza de vida, o sin enfermedad cardiovascular significativa), siempre que esto pueda lograrse sin un aumento significativo de las hipoglucemia u otros efectos adversos del tratamiento (grado de recomendación C). Por otra parte, se plantearán objetivos menos estrictos (como HbA_{1c} < 8 %) para los pacientes con una historia de hipoglucemias graves, esperanza de vida limitada, complicaciones micro o macrovasculares avanzadas o una importante comorbilidad, o pacientes con una larga evolución de la enfermedad en los que el objetivo general sea difícil de alcanzar a pesar de la educación diabetológica para el autocuidado y de una apropiada monitorización de la glucosa, así como de dosis eficaces de múltiples agentes hipoglucemiantes, incluyendo insulina (grado de recomendación C).

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	Un control intensivo de la HbA _{1c} < 6,5 % frente a uno convencional del 7-8 % redujo el infarto agudo de miocardio no fatal un 14 %. No hubo disminución en mortalidad total ni cardiovascular, ni insuficiencia renal terminal
1++	Un control intensivo de la HbA _{1c} < 6,5 % frente a uno convencional del 7-8 % aumentó el riesgo de hipoglucemia grave en más del doble; <i>hazard ratio</i> : 2,05 (intervalo de confianza del 95 %: 1,39-3,02)
Grado de recomendación	Recomendación
C	En general, se recomiendan unas cifras objetivo de HbA _{1c} < 7 %. No obstante, el objetivo debería estar basado en la evaluación individualizada del riesgo de complicaciones de la DM, comorbilidad, esperanza de vida y preferencias del paciente
D	En pacientes con esperanza de vida limitada, ancianos mayores de 75 años e individuos con comorbilidad o historia previa de hipoglucemias o con DM de larga evolución, pueden ser apropiados objetivos menos estrictos de HbA _{1c} (7-8 %)
D	Puede plantearse un objetivo de HbA _{1c} ≤ 6,5 % en los pacientes más jóvenes y de corta evolución de la DM en tratamiento no farmacológico o con monoterapia que no está asociada con hipoglucemia
DM: diabetes mellitus; HbA _{1c} : hemoglobina glucosilada.	

BIBLIOGRAFÍA

- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
- Gerstein HC, Islam S, Anand S, Almahmeed W, Damasceno A, Dans A, et al. Dysglycaemia and the risk of acute myocardial infarction in multiple ethnic groups: an analysis of 15,780 patients from the INTERHEART study. *Diabetologia* 2010;53:2509-17.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.

4. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al.; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376(9739):419-30.
5. Holman R, Paul SK, Bethel MA, Matews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
6. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al.; for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
7. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
8. Bergenstal RM, Bailey CJ, Kendall DM. Type 2 diabetes: assessing the relative risks and benefits of glucose-lowering medications. *Am J Med* 2010;123(4):374. e9-18.
9. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373(9677):1765-72.
10. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-98.
11. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009;151:394-403.
12. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S. Documento de consenso. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol* 2010;26:331-8.
13. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
14. 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.
15. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical Trials. *Ann Intern Med* 2011;154:554-9.
16. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. AACE/ACE diabetes guidelines. *Endocr Pract* 2015;21(Suppl 1):1-87.
17. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults type 2 diabetes: management of type 2 diabetes in adults draft for consultation. 2015. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-inconsultation/resources/type-2-diabetesguideline-consultation>. Último acceso: febrero de 2015.
18. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S4.

PREGUNTA 13

¿Cuál es el tratamiento farmacológico inicial de pacientes con diabetes que no alcanzan criterios de control glucémico adecuados?

Joan Barrot de la Puente

En la actualidad no se dispone de suficientes ensayos clínicos y estudios comparativos de calidad para determinar, con una evidencia robusta, cuál es el fármaco de inicio de elección en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

La eficacia de la metformina para prevenir eventos cardiovasculares o reducir mortalidad no se ha demostrado aún. Un metaanálisis que comparó la eficacia en la reducción de mortalidad en pacientes tratados con metformina frente a pacientes que recibieron tratamiento convencional o placebo no mostró diferencias estadísticamente significativas para las variables principales de estudio, mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular¹.

En un estudio comparativo entre sulfonilureas (SU), glibenclámid y glipizida, y metformina como tratamiento inicial en monoterapia, se observa que las SU se asociaban a un incremento de eventos cardiovasculares². En otro estudio se concluye que, con un período de 13 años, los pacientes con DM2 que inician tratamiento con metformina presentan una mayor supervivencia que los que inician el tratamiento con SU³.

Por otro lado, en lo relativo a la eficacia en la reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), no existen diferencias significativas entre los distintos hipoglucemiantes en monoterapia⁴.

La **metformina** tiene una larga experiencia en eficacia y seguridad, no presenta efectos adversos cardiovasculares y se ha sugerido incluso que puede reducir los eventos cardiovasculares en determinadas poblaciones⁵⁻⁷. A ello se ha de añadir el favorable perfil que parece ofrecer la metformina en relación con las distintas manifestaciones del cáncer^{8,9}. En la actualidad, la metformina constituye el fármaco de inicio de elección de acuerdo a su eficacia, el efecto neutro sobre el peso corporal, la práctica ausencia de hipoglucemias, la aceptable tolerancia y su coste

económico favorable^{4,7,10,11}. Cuando fracasan las medidas en la modificación de los estilos de vida para alcanzar los objetivos glucémicos, la metformina es el fármaco de inicio propuesto en la mayoría de las guías para la mayor parte de los pacientes con DM2¹²⁻¹⁵. Para mejorar la tolerancia y minimizar el riesgo de los efectos secundarios gastrointestinales, se recomienda ingerirla con las comidas y titular la dosis. Otro efecto adverso es la reducción de la absorción de la vitamina B₁₂, aunque no se recomienda su determinación sistemática¹⁶. Conforme a la ficha técnica, la metformina no debe utilizarse en pacientes que presenten un filtrado glomerular (FG) inferior a 60 ml/min/1,73 m² y se aconseja monitorizar anualmente la función renal. Hay posicionamientos^{14,17,18} que apoyan su utilización hasta un FG de 45 ml/min/1,73 m² con igual dosis, y con ajuste de dosis al 50 % ante un FG de 30-45 ml/min/1,73 m², exigiendo en ambos casos una mayor precaución y seguimiento^{19,20}.

En los pacientes con intolerancia o contraindicación a la metformina, se han de considerar preferentemente las **SU**, valorando el balance riesgo-beneficio en relación con la eficacia, el riesgo de hipoglucemia, el efecto sobre el peso corporal, el coste económico y las preferencias del paciente^{13,21,22}. Las SU incrementan la secreción de insulina y el riesgo de hipoglucemia y producen un aumento de peso corporal. Son los fármacos de menor coste. La gliclazida y glimepirida tienen un menor riesgo de hipoglucemia grave y son de toma única diaria, por lo que resultan una elección razonable en ancianos o para facilitar el cumplimiento^{2,22,23}. En insuficiencia renal leve-moderada (FG: 45-60 ml/min/1,73 m²) se recomienda utilizar, preferentemente, la gliclazida o la glipizida (ajustando la dosis). Se requieren más ensayos clínicos para establecer definitivamente la seguridad cardiovascular de las SU, aunque diferentes estudios (fundamentalmente el UKPDS y el ADVANCE) aportan datos favorables al respecto^{2,24}. Los hallazgos de diversos estudios y metaanálisis sugieren

que las SU se asocian con un significativo mayor riesgo de mortalidad y de eventos cardiovasculares adversos en comparación con la metformina y otros antidiabéticos²⁵⁻²⁷. La repaglinida puede ser una alternativa a las SU, particularmente en pacientes con comidas irregulares y en insuficiencia renal. No se recomienda el uso de la nateglinida y de inhibidores de la α -glucosidasa por su escasa eficacia en reducir la HbA_{1c}. En pacientes en tratamiento con SU, repaglinida o insulina, existe un riesgo incrementado de presentar hipoglucemias. Antes de iniciar el tratamiento de estos fármacos se recomienda evaluar los factores de riesgo para hipoglucemias y las posibles interacciones con fármacos que pueden potenciar su acción hipoglucemiante^{13,15,21,28}. Se han de evitar las SU de acción prolongada (glibenclamida y clorpromida) por su mayor riesgo de hipoglucemias²⁸.

La **pioglitazona**, en general, no es un fármaco de primera elección. Mejora la resistencia de la insulina y el control glucémico (reducción media de HbA_{1c} del 1-1,5 %), pero aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca (contraindicada en estadios III-IV de la escala de la New York Heart Association [NYHA]), fracturas distales en las mujeres, ganancia de peso, edemas y edema macular. Actualmente, existe controversia sobre un probable mayor riesgo de cáncer de vejiga. Algunos estudios han encontrado una discreta pero significativa asociación²⁹⁻³¹; no obstante, estos resultados no son totalmente consistentes³². La pioglitazona se puede utilizar en insuficiencia renal y puede ser una opción en los pacientes que no toleren o tengan contraindicada la metformina y las SU.

Otros fármacos orales o inyectables, tales como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4), los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) y los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) pueden ser una opción en pacientes seleccionados y se han considerado en distintos documentos^{33,34}. Sin embargo, su limitada experiencia clínica, su efectividad comparada con la metformina y las SU, su mayor coste y la falta de información de sus efectos a largo plazo los hacen poco atractivos como fármacos de inicio.

Los **iDPP-4** (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina) como grupo tienen todos una eficacia similar y mejoran la HbA_{1c} alrededor de un 0,7-0,8 % sin producir hipoglucemias y con efecto neutro sobre el peso³⁵. Se pueden utilizar en insuficiencia re-

nal con ajuste de dosis (no es necesario con la linagliptina)³⁶. Pueden administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a la metformina. Algunos estudios publicados señalan un aumento del riesgo de presentar pancreatitis o tumores pancreáticos en relación con el uso a largo plazo de los derivados incretínicos (GLP-1 e iDPP-4)³⁷. Sin embargo, otros estudios más recientes³⁸, así como la Food and Drug Administration y la European Medicines Agency, no avalan (con los datos actualmente disponibles) dicha asociación causal³⁹. Los estudios de seguridad cardiovascular SAVOR-TIMI 53 (saxagliptina frente a placebo) y EXAMINE (alogliptina), en pacientes con síndrome coronario agudo, no demostraron diferencias en cuanto a eventos cardiovasculares²⁴. No obstante, los datos disponibles sugieren que los iDPP-4 podrían estar asociados con un mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca⁴⁰. Los análogos del GLP-1 (exenatida, liraglutida y lixisenatida) se administran por vía subcutánea y no están autorizados para su uso en monoterapia. Reducen la HbA_{1c} un 1-2 % y disminuyen el peso 2-3 kg. Su coste es elevado.

Los **iSGLT-2** reducen la reabsorción tubular de la glucosa, con lo que producen una disminución de la glucemia sin estimulación de la insulina (reducción de la HbA_{1c} un 0,5-1 %). Presentan beneficios adicionales al descenso de la glucemia, como son la pérdida de peso y la disminución de presión arterial. Los efectos adversos más frecuentes son las infecciones urinarias y genitales⁴¹.

Los actuales posicionamientos de mayor referencia en nuestro entorno (American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes)^{12,15} ofrecen consistencia en su recomendación de iniciar el tratamiento farmacológico con metformina, salvo contraindicaciones o intolerancia. Ambos posicionamientos enfatizan en la importancia de individualizar la elección de los fármacos integrando las evidencias actuales en el contexto específico de cada paciente, incluyendo sus preferencias, necesidades y valores. Solo en los casos en que no se pueda utilizar la metformina, estos consensos sugieren que tanto las SU como la repaglinida, la pioglitazona o los iDPP-4 pueden ser opciones razonables.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	La metformina presenta disminución de la morbimortalidad cardiovascular en las personas con DM2
1+	No existen diferencias significativas en la disminución de la hemoglobina glucosilada entre metformina, SU, repaglinida, pioglitazona, iDPP-4 e iSGLT-2
2+	No existen diferencias en la morbimortalidad cardiovascular entre los distintos antidiabéticos orales, exceptuando la metformina
1+	Las SU (sobre todo la clorpropamida y la glibenclamida) y la repaglinida producen un mayor riesgo de hipoglucemias que los demás antidiabéticos orales
2+	La pioglitazona y los iDPP-4 sugieren un aumento de los ingresos por insuficiencia cardíaca
Grado de recomendación	Recomendación
A	La metformina es el fármaco de elección para el inicio de la terapia farmacológica en la DM2
✓	Cuando la metformina no se tolera o está contraindicada, el tratamiento de inicio se ha de realizar con SU. Se desaconseja la glibenclamida y la clorpropamida
B	Otras alternativas de tratamiento farmacológico de inicio son la repaglinida, los iDPP-4, la pioglitazona y los iSGLT-2
✓	En los pacientes de reciente diagnóstico que presentan una hiperglucemia muy sintomática o niveles de glucemia muy elevados, se ha de considerar el tratamiento con insulina (con o sin otros fármacos hipoglucemiantes asociados)
C	La elección de un fármaco hipoglucemiante con el enfoque centrado en el paciente exige que se deban considerar la eficacia, el coste, los potenciales efectos secundarios, la potencial ganancia de peso, las comorbilidades asociadas, el riesgo de hipoglucemia y las preferencias del paciente
C	Se recomienda no utilizar la pioglitazona o los iDPP-4 en pacientes con insuficiencia cardíaca
✓	Se aconseja titular las dosis de metformina introduciendo la dosis paulatinamente en las comidas
✓	Se recomienda reducir la dosis de metformina a la mitad en pacientes con FG de 30-45 ml/min/1,73 m ² , y se puede utilizar con FG de 45-60 ml/min/1,73 m ² sin reducción
DM2: diabetes mellitus tipo 2; FG: filtrado glomerular; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SU: sulfonilureas.	

BIBLIOGRAFÍA

1. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9:e1001204.
2. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, Grijalva CG, Liu X, Murff HJ, et al. Comparative effectiveness of sulphonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;157:601-10.
3. Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, Morgan CL, Halcox JP, Schernthaner G, et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1165-73.
4. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602-13.
5. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-65.
6. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, et al.; SPREAD-DIMCAD Investigators. Saenz A, Fernández-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque

- M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 2013;36:1304-11.
7. Sáenz A, Fernández-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD002966.
 8. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005;330:1304-5.
 9. Thakkar B, Aronis KN, Vamvini MT, Shields K, Mantzoros CS. Metformin and sulfonylureas in relation to cancer risk in type II diabetes patients: a meta-analysis using primary data of published studies. *Metabolism* 2013;62:922-34.
 10. Bennett WL, Odelola OA, Wilson LM, Bolen S, Selvaraj S, Robinson KA, et al. Evaluation of guideline recommendations on oral medications for type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;156:27-36.
 11. Desai NR, Shrank WH, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, et al. Patterns of medication initiation in newly diagnosed diabetes mellitus: quality and cost implications. *Am J Med* 2012;125:302-7.
 12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S4.
 13. Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
 14. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes in adults: diagnosis and management of type 2 diabetes in adults. NICE guideline DRAFT. 2015.
 15. 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.
 16. Type 2 diabetes and metformin. First choice for monotherapy: weak evidence of efficacy but well-known and acceptable adverse effects. *Prescrire Int* 2014;154:296-72.
 17. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Gorris JL, Menéndez E. Consensus document on treatment of type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease. *Nefrología* 2014;34:34-45.
 18. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012;60:850-86.
 19. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431-7.
 20. Ekström N, Schiöler L, Svensson AM, Eeg-Olofsson K, Miao Jonasson J, Zethelius B, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open* 2012;2(4).
 21. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al. Recommendations for the pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. *Rev Clin Esp* 2011;211:147-55.
 22. Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD009008.
 23. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TW, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2013;56:973-84.
 24. Holman RR, Sourij H, Califf RM. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. *Lancet* 2014;383:2008-17.
 25. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, Moeser G, Schwenk G, Pfützner A, et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diab Vasc Dis Res* 2013;10:302-14.
 26. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:938-53.
 27. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS, Rajpathak SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2013;30:1160-71.
 28. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, Hoekstra JB, Scholten RJ, Holleman F. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:11-22.
 29. Zhu Z, Shen Z, Lu Y, Zhong S, Xu C. Increased risk of bladder cancer with pioglitazone therapy in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;98:159-63.
 30. Colmers IN, Bowker SL, Majumdar SR, Johnson JA. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2012;184:E675-83.
 31. Turner RM, Kwok CS, Chen-Turner C, Maduakor CA, Singh S, Loke YK. Thiazolidinediones and associated risk of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:258-73.
 32. Levin D, Bell S, Sund R, Hartikainen SA, Tuomilehto J, Pukkala E, et al.; Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group; Diabetes and Cancer Research Consortium. Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. *Diabetologia* 2015;58:493-504.

33. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
34. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding the thiazolidinediones. *Diabetologia* 2008;51:8-11.
35. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Marinai C. Testing the therapeutic equivalence of alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin or vildagliptin as monotherapy or in combination with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2014;5:341-4.
36. Park H, Park C, Kim Y, Rascati KL. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2012;46:1453-69.
37. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med* 2013;173:534-9.
38. Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014;348:g2366.
39. Egan AG, Blind E, Dunder K, De Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs—FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014;370:794-7.
40. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:689-97.
41. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262-74.

PREGUNTA 14

¿Qué estrategias de combinación de fármacos son recomendables en el tratamiento de personas con diabetes y mal control glucémico?

Javier Mediavilla Bravo

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica y progresiva. Con el tiempo se va a producir un paulatino deterioro de las células β pancreáticas, lo que dará lugar a que la mayoría de los pacientes necesite la combinación de varios fármacos para obtener los objetivos glucémicos¹.

El uso inicial de combinaciones con dosis submáximas de fármacos antihiper glucemiantes produce un mejor control de la glucemia y menos efectos secundarios en comparación con la monoterapia en dosis máxima².

La evidencia para evaluar los resultados de mortalidad total y cardiovascular (CV), eventos CV y complicaciones microvasculares para la mayor parte de las combinaciones es insuficiente, y no se pueden extraer conclusiones sobre cuál es la combinación de fármacos con resultados más favorables en términos de morbilidad. La calidad de la evidencia es baja^{3,4}.

Las distintas combinaciones de fármacos antidiabéticos con metformina producen reducciones de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) mayores que el tratamiento con metformina sola, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre cualquiera de los tratamientos. Las estimaciones del efecto sobre el descenso de HbA_{1c} varían del -0,64 % (intervalo de confianza del 95 %: -0,92 a -0,38) para las meglitinidas al -1,04 % (intervalo de confianza del 95 %: -1,30 a -0,78) para las insulinas bifásicas^{4,5}.

Sulfonilureas, meglitinidas, glitazonas e insulinas se asociaron con aumentos estadísticamente significativos en el peso corporal que van desde 1,8 hasta 3,1 kg en relación con la metformina sola. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) y los inhibidores de las α -glucosidasas no afectan al peso corporal. Los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) (-1,7 kg) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) hacen descender el peso. Existen

en la literatura umbrales variables para el cambio de peso mínimo que puede considerarse clínicamente significativo; estos oscilan entre una pérdida del 5 y del 10 % del peso corporal. Las diferencias observadas en el peso con las distintas combinaciones son, probablemente, modestas en la mayor parte de los pacientes. Rara vez llegan a pérdidas del 5 %⁴⁻⁶.

Los secretagogos y la insulina se asocian a un mayor riesgo de hipoglucemias frente a placebo, mientras que no lo hacen las glitazonas, los iDPP-4, los arGLP-1 y los iSGLT-2. La prevalencia de hipoglucemias graves varía mucho según los estudios, y se observan raramente con todas las clases de fármacos, incluyendo secretagogos e insulina⁴⁻⁶.

Existen pocos estudios que comparen los efectos adversos entre las diversas combinaciones de antidiabéticos orales. Varios estudios observacionales han sugerido que las sulfonilureas se asocian con un mayor riesgo de mortalidad, eventos CV y muerte en comparación con la metformina. No queda claro si estos resultados son atribuibles a los efectos cardioprotectores de la metformina, cardiotoxicidad de las sulfonilureas o ajuste insuficiente de factores de confusión conocidos o desconocidos^{4,7}. Existen algunas evidencias de que las glitazonas pueden aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca, fracturas y cáncer de vejiga (pioglitazona)^{4,8}. Se necesitan más estudios para aclarar la posible asociación entre pancreatitis e incretinas^{4,9}.

La combinación de metformina + sulfonilureas y la de metformina + pioglitazona presentan costes y una relación coste/utilidad similares, pero la combinación de metformina con pioglitazona muestra una mejor relación calidad-precio¹⁰.

La American Diabetes Association (ADA) aconseja intensificar el tratamiento mediante la combinación de dos fármacos cuando en un período aproximado

de tres meses no se alcanzan los objetivos de HbA_{1c} con monoterapia. Los fármacos que se han de combinar con metformina pueden ser uno de los siguientes: sulfonilureas, glitazonas, iDPP-4, arGLP-1, iSGLT-2 e insulina. La elección de uno de ellos en particular vendrá marcada por las características del paciente, los distintos fármacos y la enfermedad¹¹. Por su parte, la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE)¹², recientemente editada, recomienda prescribir como primera intensificación en caso de no conseguir los objetivos individuales de HbA_{1c} del 7 % (partiendo de $HbA_{1c} > 7,5$ %) los iDPP-4, sulfonilureas, pioglitazona o iSGLT-2.

Recientemente, en el estudio de seguridad CV realizado con empaglifozina (EMPA-REG)¹³ en pacientes con DM2 y alto riesgo CV (haber sufrido un evento CV o arteriopatía periférica) y tras 3,1 años de seguimiento, se obtuvo una disminución del objetivo primario conjunto (muerte CV, infarto agudo de miocar-

dio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal) en el grupo intervención con empaglifozina de HR: 0,86 (IC 95 %: 0,74- 0,99; $p = 0,04$).

En los albores de editar la guía, en el estudio de seguridad CV realizado con liraglutida (LEADER)¹⁴ en personas con DM2 y alto riesgo CV (haber sufrido un evento CV o arteriopatía periférica), con índice de masa corporal medio de 32 kg/m² y tras un seguimiento de 3,8 años, se obtuvo una disminución del objetivo primario (muerte CV, infarto agudo de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular agudo no fatal) en el grupo de intervención con liraglutida frente a placebo de HR: 0,87 (IC 95 %: 0,78-0,97; $p = 0,01$).

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	La administración de empaglifozina a personas con DM2 que han sufrido un evento cardiovascular ha evidenciado una disminución en las muertes por cualquier causa y en las de origen cardiovascular
1+	La administración de liraglutida a personas con DM2 que han sufrido un evento cardiovascular y con IMC > 30 kg/m ² ha constatado una disminución en las muertes por cualquier causa y en las de origen cardiovascular
1+	Los tratamientos de combinación tienen un efecto aditivo y reducen la HbA_{1c} más que la monoterapia
1+	Los datos sobre las comparaciones de las diferentes combinaciones de antidiabéticos no son concluyentes debido a la diversidad metodológica y al número insuficiente de ensayos clínicos aleatorizados
1+	La adición al tratamiento con metformina del resto de hipoglucemiantes se asocia a reducciones similares de los valores de HbA_{1c} , aunque difieren respecto a su actuación frente al peso y el riesgo de hipoglucemia
1+	El mayor aumento de peso se produce con la combinación de metformina con secretagogos, glitazonas e insulina, mientras que la mayor tasa de hipoglucemias se produce con la combinación de metformina más insulina, metiglinidas o sulfonilureas
Grado de recomendación	Recomendación
A	En la mayoría de los casos, los iDPP-4, las sulfonilureas o la pioglitazona deberían añadirse a la metformina cuando el control glucémico no sea adecuado en monoterapia
A	En pacientes que han padecido algún evento cardiovascular o alto riesgo cardiovascular, con FG > 30 ml/min, se recomienda preferentemente añadir empaglifozina al tratamiento con metformina y/u otro fármaco antidiabético
A	Se recomienda añadir liraglutida como 2.º fármaco en personas con DM2 que han padecido un evento cardiovascular y con IMC > 30 kg/m ²
B	Cuando el control glucémico no es adecuado en monoterapia se debe añadir un segundo fármaco
B	En caso de intolerancia a la metformina, la pioglitazona o las sulfonilureas, se puede utilizar cualquier otro antidiabético
DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA_{1c} : hemoglobina glucosilada; FG: filtrado glomerular; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa; IMC: índice de masa corporal.	

BIBLIOGRAFÍA

1. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.
2. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee of the Canadian Diabetes Advisory Board. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S1-212.
3. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154(9):602-13.
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Second- and third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes: update. CADTH Optimal Use Report, n.º 3.1. 2013. Disponible en: URL: <http://www.cadth.ca/en/products/optimal-use/diabetes-month/second-and-third-line-therapy>. Último acceso: febrero de 2015.
5. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303:1410-8.
6. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(5):457-66.
7. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, Grijalva CG, Liu X, Murff HJ, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;157(9):601-10.
8. Colmers IN, Bowker SL, Majumdar SR, Johnson JA. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2012;184(12):E675-83.
9. Meler JJ, Nauck MA. Risk of pancreatitis in patients treated with incretin-based therapies. *Diabetologia* 2014;57:1320-4.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults type 2 diabetes: management of type 2 diabetes in adults draft for consultation. 2015. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-inconsultation/resources/type-2-diabetes-guideline-consultation>. Último acceso: febrero de 2015.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S41-8.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines [NG28]. December 2015. Disponible en: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>. Último acceso: enero de 2016.
13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
14. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):311-22.

PREGUNTA 15

¿Qué estrategias de combinación de fármacos son recomendables en el tratamiento de pacientes con diabetes con mal control glucémico tras la utilización de biterapia oral (triple terapia oral frente a insulina)?

Manel Mata Cases

INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente, en las guías de práctica clínica sobre diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se propone añadir insulina basal en caso de fracaso de la terapia oral con metformina (MET) + sulfonilurea (SU); sin embargo, el tratamiento con insulina no está exento de riesgos y otros inconvenientes para el paciente, por lo que las guías más recientes proponen la triple terapia con fármacos no insulínicos como una alternativa razonable a la insulinización¹⁻⁵. La aparición en los últimos 10 años de nuevos grupos farmacológicos (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 [iDPP-4], agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 [arGLP-1] e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 [iSGLT-2]) ha favorecido que surjan nuevas pautas en triple terapia, por lo que se hace necesario evaluar las ventajas e inconvenientes de cada una⁶⁻¹⁰.

EFFECTOS SOBRE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

A excepción de los inhibidores de la α -glucosidasa y la meglitinidas, todos los fármacos (glitazonas, arGLP-1 e iDPP-4) alcanzan reducciones significativas en la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), del $-0,72$ al $-1,15$ %, al añadirlas a MET + SU, aunque la insulina muestra un mayor reducción ($-1,24$ %). Se concluye que la insulinización basal sería la opción preferible y la más coste-efectiva; aun así, cuando no se considera adecuada la insulinización, la adición de un iDPP-4 sería la más coste-efectiva⁹.

En cuanto a los iSGLT-2, los resultados de dos metaanálisis muestran que su eficacia es similar a la de otros fármacos orales (reducción de la HbA_{1c} del $0,66$ %, oscilando entre el $0,5$ y el $1,2$ %)^{10,11}. Además, en un ensayo clínico reciente en triple terapia, a las 52 semanas, 300 mg/día de canaglifozina fueron más potentes que 100 mg/día de sitagliptina (cambio en la HbA_{1c} del $-1,03$ frente al $-0,66$ %) en pacientes tratados con MET + SU¹².

Respecto a la adición de un arGLP-1, se han publicado varias revisiones sistemáticas de estudios en que se compara su eficacia frente a antidiabéticos orales o insulina¹³⁻¹⁶ y, concretamente, una de ellas frente a la insulinización basal¹⁵. El efecto sobre la HbA_{1c} fue similar ($-1,1$ %), el aumento de peso considerablemente mayor con insulina (diferencia de $5,20$ kg) y el riesgo de hipoglucemia fue un 35 % menor con los arGLP-1¹⁵. En cambio, el riesgo de efectos adversos gastrointestinales (principalmente náuseas) fue 15 veces mayor con arGLP-1 que con insulina¹⁵.

Finalmente, en una revisión sistemática sobre la comparación entre arGLP-1 y sitagliptina publicada recientemente¹⁶ y que incluye cuatro ensayos clínicos aleatorizados (tres en biterapia con MET y uno en monoterapia), se observan mayores reducciones de HbA_{1c} ($-0,41$ %) y de peso ($-1,55$ kg), con una reducción de presión arterial y un riesgo de hipoglucemia similares, pero con una mayor frecuencia de efectos gastrointestinales, fundamentalmente náuseas (riesgo relativo [RR]: 3,14), vómitos (RR: 2,6), diarrea (RR: 1,82) y estreñimiento (RR: 2,5)¹⁶.

EFFECTOS SOBRE EL PESO

La insulina y las glitazonas añadidas a MET + SU se asocian a un aumento significativo del peso (entre $1,9$ y 5 kg)⁹. Los iDPP-4 y los inhibidores de las α -glucosidasas tienen un efecto neutro, mientras que los arGLP-1 se asocian a una pérdida de $-1,8$ kg^{9,15,16}. Por su parte, los iSGLT-2^{10,11} se acompañan de pérdidas de $-1,8$ kg¹¹. En el ensayo clínico en triple terapia anteriormente mencionado, 300 mg/día de canaglifozina frente a 100 mg/día de sitagliptina comportaron una diferencia de peso de $2,8$ kg ($-2,5$ frente a $+0,3$ kg) a las 52 semanas¹³.

RIESGO DE HIPOGLUCEMIA

Los episodios de hipoglucemia grave son poco comunes en la DM2, y están prácticamente limitados a las

SU y, sobre todo, a las pautas que incluyen insulina⁹. La principal limitación de la terapia insulínica es la aparición de hipoglucemias, más frecuentes cuanto mayor es la dosis o más compleja es la pauta. Los arGLP-1, iDPP-4, iSGLT-2 y la pioglitazona tienen un bajo riesgo de hipoglucemia, pero este aumenta significativamente cuando se asocian a SU o insulina, por lo que se aconseja reducir las dosis de estos últimos cuando se añade un tercer fármaco de otro tipo^{4,5}.

ANÁLISIS DE COSTE-EFECTIVIDAD DE LAS DIFERENTES OPCIONES EN TRIPLE TERAPIA

La Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomienda añadir insulina NPH (*neutral protamine Hagedorn*) como primera opción en pacientes con DM2 mal controlada con MET + SU, mientras que, en situaciones en las que no se considera adecuada la prescripción de insulina, recomienda añadir un iDPP-4⁹. En cambio, el borrador de la guía de 2015 del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) considera la adición de pioglitazona la opción más coste-efectiva en triple terapia y, a continuación, la combinación de insulina NPH + MET¹⁷. Para los casos en que está contraindicada la pioglitazona y no se considera adecuada la insulinización, la opción más coste-efectiva sería un iDPP-4¹⁷.

SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS NUEVOS ANTIDIABÉTICOS

Los datos de seguridad a largo plazo (especialmente cardiovascular [CV]), para los arGLP-1, iDPP-4 e iSGLT-2 son aún insuficientes como para establecer preferencias sobre uno u otro en triple terapia. En el año 2013 se conocieron los resultados del ensayo clínico SAVOR-TIMI 53¹⁸, que comparó la saxagliptina frente a placebo. No hubo diferencias en la variable principal combinada CV¹⁹; sin embargo, se observó un aumento significativo (RR: 1,27), aunque pequeño, en términos absolutos (riesgo absoluto: 0,8 % de la hospitalización por insuficiencia cardíaca^{18,20}). Recientemente, se han dado a conocer los resultados del estudio TECOS con sitagliptina, en el cual no se ha constatado ningún incremento en esta variable secundaria, por lo que parece que se podría descartar un efecto de clase²¹.

OTROS EFECTOS ADVERSOS

Respecto a los efectos adversos de mayor gravedad, cabe destacar el riesgo de insuficiencia cardíaca, fracturas óseas y cáncer de vejiga²²⁻²⁴ asociado al uso de pioglitazona o el riesgo de pancreatitis asociado a incretinas²⁵, aunque no se ha observado en ensayos clínicos^{18,19} y en estudios poblacionales no parece superior al de otros fármacos antidiabéticos²⁶. Hace poco, un estudio poblacional multinacional que incluía a más de un millón de pacientes tampoco ha detectado diferencias en el riesgo de cáncer de vejiga con pioglitazona en comparación con otros antidiabéticos (RR: 1,01)²⁴.

En cuanto a los iSGLT-2, debe tenerse en cuenta el incremento del riesgo de infecciones genitourinarias, especialmente en mujeres, y la posible depleción hídrica y riesgo de síncope en pacientes ancianos o tratados con diuréticos de asa^{10,11}.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

JUSTIFICACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

En ausencia de datos respecto a las variables de morbilidad y mortalidad, las recomendaciones se basan en la comparación de los efectos sobre variables intermedias como la HbA_{1c}, el peso, el riesgo de hipoglucemia u otros efectos adversos o contraindicaciones. Las preferencias de los pacientes se han de considerar, especialmente teniendo en cuenta el impacto que puede tener la insulinización en la calidad de vida. Las consideraciones acerca del coste son también muy relevantes, por lo que se debe individualizar cuidadosamente la decisión.

ACTUALIZACIÓN JUNIO 2016

Recientemente se han publicado dos estudios de seguridad CV que modifican el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones^{27,28}.

En el estudio de seguridad CV realizado con empaglifozina (EMPA-REG)²⁷ en personas con DM2 y alto riesgo CV (haber sufrido un evento CV o arteriopatía periférica) y tras 3,1 años de seguimiento, se obtuvo una disminución del objetivo primario (muerte CV, infarto agudo de miocardio [IAM] no fatal y accidente cerebrovascular agudo [ACVA] no fatal) en el grupo de intervención con empaglifozina frente a placebo de HR: 0,86 [IC 95 %: 0,74-0,99; p = 0,04], debido fundamentalmente a una reducción significativa de la mortalidad CV (HR: 0,62 [IC 95 %: 0,49 a 0,77; p < 0,001]) y total (HR: 0,68 [IC 95 %: 0,57 a 0,82; p < 0,001]), sin que hubiera reducciones significativas de IAM y ACVA no fatales. También se observó una reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR: 0,65 [IC 95 %: 0,50 a 0,85; p = 0,002]).

En el estudio de seguridad CV realizado con liraglutida (LEADER)²⁸ en personas con DM2 y alto riesgo CV (haber sufrido un evento CV o arteriopatía periférica) con índice de masa corporal medio de 32 kg/m² y tras un seguimiento de 3,8 años, se obtuvo una disminución del objetivo primario (muerte CV, IAM no fatal y ACVA no fatal) en el grupo de intervención con liraglutida frente a placebo de HR: 0,87 [IC 95 %: 0,78-0,97; p = 0,01]. Y de la mortalidad CV (HR: 0,78 [IC 95 %: 0,66 a 0,93; p = 0,007]) y total (HR: 0,85 [IC 95 %: 0,74 a 0,97; p = 0,02]). Sin embargo, las reducciones de IAM y ACVA no fatales y de la hospitalización por insuficiencia cardíaca no fueron significativas.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	La administración de empaglifozina a personas con DM2 que han sufrido un evento cardiovascular ha evidenciado una disminución de eventos cardiovasculares totales en las muertes por cualquier causa y en las de origen cardiovascular
1+	La administración de liraglutida a personas con DM2 que han sufrido un evento cardiovascular y con IMC > 30 kg/m ² ha constatado una disminución de eventos cardiovasculares totales en las muertes por cualquier causa y en las de origen cardiovascular
1++	Las reducciones de HbA _{1c} entre las distintas combinaciones de triple terapia oral o arGLP-1 son similares y no difieren de las combinaciones con insulina, aunque esta permite progresar a pautas más intensivas cuando se requiere una mayor reducción
1+	La adición de insulina, pioglitazona, SU y repaglinida se asocia a un aumento del peso al añadirlas a MET en biterapia
1+	Cuanto más intenso es el tratamiento con insulina, mayor es el riesgo de hipoglucemia y el aumento de peso
1+	Los iDPP-4, arGLP-1 e iSGLT-2 en triple terapia se asocian a disminución del peso frente a la terapia con insulina
Grado de recomendación	Recomendación
D	Se aconseja iniciar el tratamiento con un tercer fármaco una vez discutidos los beneficios y riesgos con el paciente, cuando el control de la HbA _{1c} es inadecuado, teniendo en cuenta las características del paciente y sus preferencias. Por tanto, para iniciar una triple terapia parece prudente personalizar el objetivo, tal como se propone en el algoritmo de la redGDPS de 2014: el 8 % si el paciente tiene más de 65 años, con presencia de complicaciones o comorbilidades graves o duración de la DM mayor de 15 años e incluso el 8,5 % para los mayores de 75 años
A	Se recomienda añadir empaglifozina como 3.º fármaco en personas con DM2 que han padecido un evento cardiovascular y con FG > 30 ml/min
A	Se recomienda añadir liraglutida como 3.º fármaco en personas con DM2 que han padecido un evento cardiovascular y con IMC > 30 kg/m ²
B	Se recomienda añadir insulina basal (manteniendo la MET y valorando la continuación del resto de antidiabéticos)
B	Se recomienda añadir un tercer antidiabético oral (pioglitazona, iDPP-4 o iSGLT-2) o un arGLP-1
✓	Si en 6 meses no se consigue una reducción de la HbA _{1c} suficiente, hay que sustituirlo por otro antidiabético o insulina
D	El análisis de coste-efectividad sugiere la adición de insulina NPH como primera opción en pacientes con DM2 mal controlada con MET + SU, mientras que, en situaciones en las que no se considera adecuada la prescripción de insulina, la opción más coste-efectiva sería un iDPP-4 o la pioglitazona
D	En personas con una marcada hiperglucemia (HbA _{1c} > 10 %), se debe empezar con insulina salvo que exista una justificación relevante (razones laborales, riesgos importantes debidos a la hipoglucemia, ansiedad o fobia a la inyección o los autoanálisis) que desaconseje el uso de insulina
✓	Si se opta por añadir un tercer fármaco oral (iDPP-4, pioglitazona o iSGLT-2), se debe evaluar la efectividad y continuar solo si a los 6 meses se obtiene una reducción de al menos un 0,5 % en la HbA _{1c}
B/D	Se recomienda considerar la adición de un arGLP-1 como terapia de tercera línea en lugar de insulina en pacientes obesos con un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m ² (condición de visado para su reembolso por la Seguridad Social en España para todos los arGLP-1, excepto la albiglutida) o con dificultades personales o laborales para la insulinización, o bien por falta de eficacia o intolerancia previas
✓	Se debe evaluar la efectividad y continuar solo si a los 6 meses se obtiene una reducción de al menos un 1 % en la HbA _{1c}
✓	En general, las pautas que incluyen una SU se asocian a un incremento del riesgo de hipoglucemia cuando se añade un tercer fármaco o insulina, por lo que se debe considerar reducir de entrada la dosis de la SU y, progresivamente, si mejora el control glucémico suficientemente o aparecen hipoglucemias, proceder a su suspensión o sustitución

Tabla 1

Niveles de evidencia y grados de recomendación (continuación)

Grado de recomendación	Recomendación
✓	No se recomiendan las pautas que incluyan simultáneamente fármacos con mecanismo de acción similar: SU con repaglinida (por incremento del riesgo de hipoglucemia) ni iDPP-4 con arGLP-1 (falta de experiencia y posible aumento del riesgo de efectos adversos)
✓	Sí es razonable, no obstante, el cambio de uno por otro; por ejemplo, el cambio de un iDPP-4 por un arGLP-1 cuando la respuesta al primero ha sido insuficiente, o de SU por repaglinida cuando aparece insuficiencia renal crónica

arGLP-1: agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IMC: índice de masa corporal; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; MET: metformina; NPH: *neutral protamine Hagedorn*; SU: sulfonilureas.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes, 2009. Disponible en: URL: www.nice.org.uk. Último acceso: abril de 2015.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. Guideline n.º 116. 2010.
3. Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM, Sangrós J; en nombre de la RedGDPS. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. 2014. Disponible en: URL: <http://www.redgdps.org/index.php?idregistro=948>. Último acceso: abril de 2015.
4. 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.
5. American Association of Clinical Endocrinologists and American College Of Endocrinology. Clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. 2015. AACE/ACE guidelines. *Endocr Pract* 2015;21(Suppl 1):S1-87.
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Clinical review: third-line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulfonylurea. 2010. Disponible en: URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/Diabetes_TR_Recommendations_Final_e.pdf.
7. Gross JL, Kramer CK, Leitao CB, Hawkins N, Viana LV, Schaan BD, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;154(10):672-9.
8. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal use recommendations for second and third-line therapy for patients with type 2 diabetes. CADTH optimal use report. Vol. 3. N.º 1d. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013.
9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes: update. CADTH optimal use report. Vol. 3. N.º 1b. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013.
10. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012;18;2(5). pii: e001007.
11. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159(4):262-74.
12. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care* 2013;36(9):2508-15.
13. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:d7771.
14. Sun F, Chai S, Li L, Yu K, Yang Z, Wu S, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *J Diabetes Res* 2015;2015:157201.
15. Abdul-Ghani MA, Williams K, Kanat M, Altuntas Y, DeFronzo RA. Insulin vs GLP-1 analogues in poorly controlled type 2 diabetic subjects on oral therapy: A meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2013;36(3):168-73.
16. Wang T, Gou Z, Wang F, Ma M, Zhai SD. Comparison of GLP-1 analogues versus sitagliptin in the management of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of head-to-head studies. *PLoS One* 2014;9(8):e103798.

17. Internal Clinical Guidelines Team. Draft for consultation. Type 2 diabetes in adults. Type 2 diabetes: management of type 2 diabetes in adults. Clinical Guideline Update 2015. Methods, evidence and recommendations. 2015. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-inconsultation/resources/type-2-diabetesguideline-consultation>. Último acceso: abril de 2015.
18. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
19. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24(7):689-97.
20. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014;130:1579-88.
21. Merck Announces the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) Met Primary Endpoint. [Nota de prensa]. 27 de abril de 2015. Disponible en: URL: <http://www.mercknewsroom.com/news-release/prescription-medicine-news/merck-announces-trial-evaluating-cardiovascular-outcomes-sit>. Último acceso: abril de 2015.
22. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9493):1279-89.
23. Colmers IN, Bowker SL, Majumdar SR, Johnson JA. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2012;184(12):E675-83.
24. Levin D, Bell S, Sund R, Hartikainen SA, Tuomilehto K, Pukkala E, et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. *Diabetologia* 2015;58(3):493-504.
25. Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014;348:g2366.
26. Egan AG, Blind E, Dunder K, De Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs. FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014;370(9):794-7.
27. Zinman B1, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
28. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 Jun 13. [Epub ahead of print].

PREGUNTA 16

En pacientes en los que se inicia el tratamiento con insulina, ¿se debe continuar el tratamiento con antidiabéticos orales?

César Lozano Suárez

INTRODUCCIÓN

En la anterior guía de práctica clínica en la diabetes mellitus tipo 2, así como en la guía sobre diabetes mellitus tipo 2 del Ministerio de Sanidad¹, se proponía mantener la terapia con metformina (MET) o sulfonilureas (SU) cuando se inicia el tratamiento con insulina, con el deber de revisar la necesidad de continuar con una SU o de disminuir su dosis si hubiera riesgo de hipoglucemias. Desde entonces nuevos fármacos han obtenido autorización para su uso combinado con insulina; por tanto, es necesario volver a evaluar los datos sobre eficacia y seguridad.

VOLUMEN DE LA EVIDENCIA

Guías de práctica clínica

Las guías de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)², del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)³ y del New Zealand Guidelines Group⁴ recomiendan mantener el tratamiento con MET + SU (o acarbosa) cuando se inicie el tratamiento con insulina, revisando el uso de SU si aparece hipoglucemia y suspendiéndolo si la pauta es de dos dosis de insulina diarias. La guía del NICE recomienda, además, asociar pioglitazona con insulina, si previamente se está usando y ha sido muy eficaz para disminuir la glucemia, argumento compartido por la más reciente guía canadiense⁵ por mejorar el control glucémico con menores requerimientos de insulina. Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) e inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) han mostrado efectividad en combinación con insulina. La guía de la American Diabetes Association (ADA)⁶, publicada recientemente, recomienda mantener los tratamientos no insulínicos, aunque habitualmente las SU, iDPP-4 y análogos del GLP-1 se suspenden al intensificar el tratamiento con insulina mediante pautas más complejas que la basal. La pioglitazona y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) pueden ser de ayuda para mejorar el control de la glucemia con menores dosis de insulina.

Revisiones sistemáticas

Una revisión sistemática⁷ mostró en un modelo de efectos aleatorios que los pacientes tratados con MET e insulina frente a insulina sola presentan menores niveles (0,5 %) de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), menor aumento de peso (1 kg) y menores dosis de insulina (5 UI/día) sin diferencias en mortalidad cardiovascular y total. Estos efectos se mantienen a los 4,3 años de tratamiento⁸. Similares conclusiones aparecen en la revisión Cochrane del año 2004⁹ y en la revisión sistemática de McFarland et al.¹⁰. En esta última revisión sistemática el tratamiento combinado con SU presentó, frente a insulina sola, un mejor control glucémico con menores dosis de insulina, más hipoglucemia (sobre todo en pautas con insulinas premezcladas) y un discreto aumento de peso (0,3 kg de media). En cuanto a los inhibidores de las α -glucosidasas, las reducciones de HbA_{1c} fueron modestas, con efecto neutro sobre el peso, las hipoglucemias y las dosis de insulina.

Esta y otra revisión sistemática¹¹ han evaluado las glitazonas en tratamiento combinado con insulina. La pioglitazona + insulina produce una reducción media de la HbA_{1c} del -0,58 % frente a insulina sola, con menores dosis de insulina, pero con aumento de peso y mayor probabilidad de aparición de edemas e hipoglucemia.

Los iDPP-4 con insulina frente a insulina consiguen disminuir la HbA_{1c} entre un -0,3 y un -0,71 % (según fármaco y dosis), sin cambios en el peso^{9,12}. Los iDPP-4 con insulina frente a insulina tuvieron más hipoglucemia, en general leve, excepto con vildagliptina¹³, que presentaba menos hipoglucemia. La revisión de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) de 2013 indica que no hay evidencia suficiente para evaluar la efectividad clínica de añadir un iDPP-4 a insulina, y que los costes añadidos son elevados, de forma que la relación coste-beneficio resulta incierta¹². Recientes revisiones sistemáticas^{14,15} hablan a favor de su seguridad

cardiovascular y del perfil de efectos adversos, especialmente pancreatitis.

En la revisión sistemática de Eng et al.¹⁶, la combinación de insulina basal con GLP-1 disminuyó la HbA_{1c} en un -0,44 % de media, sin incrementar el riesgo de hipoglucemia y generando una reducción ponderal media de -3,2 kg.

Ensayos clínicos aleatorizados

Dos subanálisis de ensayos clínicos aleatorizados comparan la continuación o no de fármacos orales al comenzar la insulinización basal. Uno con secretagogos¹⁷ (el 94,3 % SU), donde las dosis de insulina fueron menores con aumento del peso y sin diferencias en la disminución de HbA_{1c}, y otro con varios fármacos¹⁸, donde hubo mejoras significativas en cuanto a la HbA_{1c} en el grupo que mantuvo el tratamiento con MET, glitazonas e iDPP-4, aunque no fue así para las SU.

En cuanto a los iSGLT-2, datos de ensayos clínicos aleatorizados¹⁹⁻²¹ sugieren que, en combinación con

insulina, mejoran la HbA_{1c} con respecto al placebo, disminuyendo el peso y las dosis de insulina, pero no variando las hipoglucemias.

APLICABILIDAD

Las recomendaciones son aplicables en nuestro medio.

CONSISTENCIA

No existen divergencias sustanciales en las recomendaciones de las guías y revisiones sistemáticas consultadas.

CALIDAD

No hay evidencia de calidad sobre variables de mortalidad y morbilidad.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación	
Nivel de evidencia	
1++	Los pacientes tratados con MET e insulina frente a insulina sola presentan menores niveles de HbA _{1c} (0,5 %), menor aumento de peso (1 kg) y menores dosis de insulina (5 UI/día)
1+	Los pacientes con MET + SU e insulina presentaron frente a insulina sola un mejor control glucémico con menores dosis de insulina, pero más hipoglucemia, sobre todo en pautas con insulinas premezcladas
1+	La pioglitazona más insulina produce una reducción de la HbA _{1c} del -0,58 % frente a insulina sola, con menores dosis de insulina, pero con aumento de peso y mayor probabilidad de aparición de edemas e hipoglucemia
1+	En pacientes en tratamiento con iDPP-4 o análogos del GLP-1, la combinación con insulina es eficaz, y con los datos actuales, segura, aunque en su mayoría con mayor riesgo de hipoglucemia y con beneficios sobre el peso. El coste en combinación es elevado
1-	En pacientes en tratamiento con iSGLT-2, la combinación con insulina es eficaz, con beneficios sobre el peso y las dosis totales de insulina y sin mayor riesgo de hipoglucemia. Se desconoce la seguridad a largo plazo y el coste de la combinación es elevado
Grado de recomendación	Recomendación
A	Cuando se inicia un tratamiento con insulina se recomienda continuar el tratamiento con MET
B	En pacientes tratados con MET y SU se aconseja mantener ambas mientras se utilice una dosis de insulina basal, supervisando la aparición de hipoglucemia
B	No se recomienda la asociación de SU con insulina en bolos por pérdida de eficacia, aumento de peso y riesgo de hipoglucemia
B	En pacientes con una buena respuesta y tolerancia al tratamiento con pioglitazona se sugiere continuar al iniciar la insulinización
B	Se recomienda mantener el tratamiento en los pacientes tratados con iDPP-4 y agonistas de los receptores de GLP-1 cuando inician su tratamiento con insulina
B	Se sugiere mantener el tratamiento con iSGLT-2 al comienzo de su tratamiento con insulina
GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; HbA _{1c} : hemoglobina glucosilada; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; MET: metformina; NPH: neutral protamine Hagedorn; SU: sulfonilureas.	

JUSTIFICACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

En ausencia de datos consolidados respecto a las variables de morbilidad y mortalidad, las recomendaciones se basan en los efectos sobre variables intermedias

(HbA_{1c}, peso, dosis de insulina e hipoglucemia). La incertidumbre acerca de la seguridad a largo plazo de los nuevos fármacos y su papel en los costes totales del tratamiento combinado con insulina frente a los beneficios hace aconsejable mantener una actitud prudente.

BIBLIOGRAFÍA

- Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Tipo 2. Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA n.º 2006/08. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. Guideline n.º 116. 2010. Disponible en URL: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/>. Último acceso: abril de 2015.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. 2009. Disponible en: URL: www.nice.org.uk. Último acceso: abril de 2015.
- New Zealand Guidelines Group. New Zealand Primary Care Handbook 2012. 3rd ed. Wellington: New Zealand Guidelines Group; 2012.
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Harper W, Clement M, Goldenberg R, Hanna A, Main A, et al. Pharmacologic management of type 2 diabetes. Can J Diabetes 2013;37(Suppl 1):S61-8.
- American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. Sec. 7. In Standards of medical care in diabetes-2015. Diabetes Care 2015;38(Suppl 1):S41-8.
- Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. BMJ 2012;344:e1771.
- Kooy A, De Jager J, Leher P, Bets D, Wulfele MG, Donker AJ, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2009;169(6):616-25.
- Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GEHM, Stolk RP, Valk GD. Monoterapia con insulina versus combinaciones de insulina con agentes hipoglucemiantes orales para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 [Revisión Cochrane traducida]. En: La Biblioteca Cochrane Plus. N.º 2. Oxford: Update Software Ltd.; 2008. Disponible en: URL: <http://www.update-software.com>. Último acceso: abril de 2015.
- McFarland MS, Knight TN, Brown A, Thomas J. The continuation of oral medications with the initiation of insulin therapy in type 2 diabetes: a review of the evidence. South Med J 2010;103(1):58-65.
- Clar C, Royle P, Waugh N. Adding pioglitazone to insulin containing regimens in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. PloS One 2009;4(7):e6112.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Combination use of insulin and incretins in type 2 diabetes. CADTH optimal use report. Vol. 3. N.º 1c. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013.
- Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. Diabetologia 2007;50(6):1148-55.
- Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2013;15(2):112-20.
- Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. BMJ 2014;348:g2366.
- Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2014;384(9961):2228-34.
- Swinen SG, Dain MP, Mauricio D, DeVries JH, Hoekstra JB, Holleman F. Continuation versus discontinuation of insulin secretagogues when initiating insulin in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2010;12(10):923-5.
- Vora J, Caputo S, Damci T, Orozco-Beltran D, Pan C, Svendsen AL, et al.; SOLVE study group. Effect of once-daily insulin detemir on oral antidiabetic drug (OAD) use in patients with type 2 diabetes. J Clin Phar Ther 2014;39(2):136-43.
- Neal B, Perkovic V, De Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Wags K, et al.; CANVAS Trial Collaborative Group. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2015;38(3):403-11.
- Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al.; EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. Diabetes Care 2014;37(7):1815-23.
- Wilding JPH, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. Ann Intern Med 2012;156(6):405-15.

PREGUNTA 17

¿Qué pauta de insulina de inicio es la más adecuada en pacientes con fracaso de fármacos orales?

Carlos Ortega Millán
Fernando Álvarez Guisasola

Básicamente, existen dos escenarios en donde irrumpe la terapia con insulina en el paciente con diabetes mellitus tipo 2: uno, un escenario transitorio que es relativamente poco común (al inicio, por sintomatología hiperglucémica, por cuadro intercurrente, por terapia con fármacos hiperglucemiantes, por ingresos hospitalarios por patología aguda, etc.) y en donde el paciente (ya estabilizado su control) puede volver al tratamiento previo no insulínico; otro, un escenario permanente, que suele ser lo más común y que tiene lugar cuando fracasan los fármacos orales o no insulínicos en conseguir los objetivos de control (UKPDS, fracaso secundario: el 44 % después de seis años de diabetes mellitus tipo 2). En este escenario es donde se va a dar respuesta a nuestra pregunta.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Hasta el momento, en cuanto a la pauta de insulina de inicio ante el fracaso de los fármacos no insulínicos, no tenemos datos en términos de morbilidad y son escasos en calidad de vida, adherencia

y coste-eficiencia a medio-largo plazo, por lo que la decisión se va a basar en los resultados de la variable intermedia de hemoglobina glucosilada, en el perfil del paciente y en el coste del tratamiento.

¿QUÉ RÉGIMEN DE INSULINA?

Basándonos tanto en la evidencia disponible como en la práctica clínica, existen tres estrategias diferentes cuando no se consiguen los objetivos de control glucémico con el tratamiento con antidiabéticos no insulínicos: insulina basal más medicación no insulínica, insulina premezclada e insulina en estrategia basal plus o basal bolo.

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Véase la tabla 1.

¿QUÉ TIPO DE INSULINA?

Comercializadas, nos encontramos con las insulinas convencionales (insulina humana regular de acción

Tabla 1

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
4	Un régimen de insulina basal 1 vez/día añadida a la medicación oral es un punto de partida consensuado de forma general ¹⁻⁴
1-	Un régimen de insulina bifásica análogo 2 veces/día consigue un mejor control glucémico frente a un régimen basal análogo ⁵
1-	La insulinización con formulaciones de insulina prandial o bifásica frente a basal se asocia a un incremento del peso y riesgo de hipoglucemias ⁶
Grado de recomendación	Recomendación
D	Se aconseja iniciar el tratamiento con un régimen de insulina basal añadido a los antidiabéticos no insulínicos
D	Los pacientes con niveles iniciales de hemoglobina glucosilada $\geq 8,5$ % pueden beneficiarse más de un régimen de insulinas consistente en insulina premezclada 2 veces/día, insulina rápida 3 veces/día o régimen basal bolo

rápida y la insulina de acción intermedia NPH [*neutral protamine Hagedorn*]), que no replican ni el patrón basal ni la secreción endógena de insulina posprandial, y los análogos de insulina de acción rápida (lispro, aspart y glulisina) y de acción prolongada (glargina, detemir), que son modificaciones de la

insulina humana desarrolladas para abordar aquella limitación.

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Véase la tabla 2.

Tabla
2

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1–	En régimen basal, la insulina glargina no fue superior a la insulina NPH para mejorar el control glucémico, aunque redujo las hipoglucemias nocturnas ⁷⁸
1++	Solo se obtiene un beneficio clínico menor con análogos de acción prolongada de insulina en los eventos hipoglucémicos sintomáticos nocturnos, en el contexto de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina basal ⁹
1++	No existe una diferencia clínicamente relevante en la eficacia o seguridad entre la insulina detemir y la insulina glargina. Sin embargo, la insulina detemir se inyectó a menudo 2 veces/día y en una dosis más alta, pero con menos aumento de peso ¹⁰
1+	Análogos de insulina premezclada fueron similares a la insulina humana premezclada en la disminución de los niveles de glucosa en ayunas, hemoglobina glucosilada y en la incidencia de hipoglucemias, pero fueron más eficaces en la disminución de los niveles de glucosa posprandial ¹¹
Grado de recomendación	
Recomendación	
D	Se recomienda iniciar el tratamiento basal en combinación con antidiabéticos orales con una dosis de insulina NPH en pacientes con bajo riesgo de hipoglucemias. Si llega a la dosis de 25-30 UI, se debe pautar en 2 dosis para evitar hipoglucemias nocturnas o cambiar a análogo basal (glargina o detemir)
D	Los análogos de acción lenta de la insulina estarían indicados en pacientes con alto riesgo de hipoglucemias o de predominio nocturno, y en problemas de tipo asistencial o social en los casos en que la dosis única sea la solución
D	Se debe considerar la insulina premezclada de análogos en lugar de la premezclada convencional en pacientes en que la hipoglucemia sea un problema o en aquellos en que los niveles de glucemia posprandiales sean marcadamente elevados o que prefieren inyectarse la insulina inmediatamente antes de la ingesta

NPH: *neutral protamine Hagedorn*.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes: management of type 2 diabetes in adults. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cgwave0612>. Último acceso: 24 de febrero de 2015.
2. Canadian Diabetes Association. Practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S1-212.
3. 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(1):140-9.
4. Van Avendonk MJ, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Obes Metab* 2009;11(5):415-32.
5. Rys P, Wojciechowski P, Siejka S, Malecki P, Hak L, Malecki MT. A comparison of biphasic insulin aspart and insulin glargine administered with oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus—a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2014;68(3):304-13.
6. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al.; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *NEJM* 2009;361(18):1736-47.
7. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(4):950-5.
8. Home PD, Bolli GB, Mathieu C, Deerochanawong C, Landgraf W, Candelas C, et al. Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-

sensitive algorithm: insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(1):15-22.

9. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005613.
10. Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, Hoekstra JB, Devries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD006383.
11. Qayyum R, Bolen S, Maruthur N, Feldman L, Wilson LM, Marinopoulos SS, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2008;149(8):549-59.

PREGUNTA 18

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que requieren insulina, ¿cuál es la pauta más adecuada en la continuación del tratamiento insulínico?

Gustavo Mora Navarro

Nuevas evidencias sobre el papel de la insulina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el demostrado retraso en el inicio de su uso (inerencia clínica), y sobre todo en la intensificación o continuación, hacen precisa una adecuada revisión de las evidencias disponibles sobre esta opción terapéutica de demostrada eficacia y seguridad^{1,2}.

En pacientes con mal control metabólico a pesar del tratamiento con una dosis única de insulina basal (NPH [*neutral protamine Hagedorn*], detemir o glargina, habitualmente por la noche y junto con hipoglucemiantes orales como metformina)^{2,4}, la intensificación va dirigida a controlar la hiperglucemia posprandial y se enmarca dentro del concepto «**tratamiento inyectable combinado**»⁴, que incluye las tradicionales formas de intensificación junto con otras basadas en nuevas evidencias. El objetivo de control establecido (hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}]), la situación clínica del paciente y sus preferencias determinarán la elección de una u otras².

TRATAMIENTO INYECTABLE COMBINADO CON INSULINA PRANDIAL

Existen dos formas de intensificación añadiendo insulina prandial a la insulina basal²⁻⁶:

- Agregar bolos de insulina prandial (regular o análogos de acción rápida) antes de las comidas, empezando generalmente con un bolo en la comida principal; se trataría de una **pauta basal plus**. Cuando no se logra el adecuado control es preciso pasar a una **pauta basal bolo** (una dosis de insulina basal y dos o más bolos de insulina prandial)⁷. Varios estudios han demostrado la eficacia de esta estrategia:
 - En un estudio⁸ tras 48 semanas de titulación progresiva de insulina prandial antes de las comidas se lograban descensos de un 1,2 % en la HbA_{1c} .
 - Davidson et al.⁹ demostraron reducciones de HbA_{1c} del 0,44, 0,36 y 0,43 % al añadir a una

dosis de insulina glargina una, dos o tres inyecciones de insulina glulisina, respectivamente.

- Otra alternativa sería pasar de la dosis única de insulina basal a dos dosis de **insulina premezclada**. Son mezclas de insulinas rápidas o ultrarrápidas con NPH. Dos estudios en DM2 han demostrado que las premezcladas ofrecen peor control glucémico y mayor riesgo de hipoglucemias que las pautas con una dosis única de insulina basal¹⁰ y que las pautas basal bolo, respectivamente¹¹⁻¹³. Las pautas con premezcladas pueden cambiarse a pautas basal bolo, y viceversa, con los ajustes pertinentes en cada caso.

La elección de una opción u otra se basa principalmente en la necesidad de un estricto control o no y en las preferencias y posibilidades del paciente a la hora de afrontar el tratamiento⁴. Así, las pautas con premezcladas son menos flexibles para el ajuste, pero con menor número de inyecciones y menor complejidad, hecho que las hace una buena opción en algunos pacientes^{2,4,13}. Las pautas basal bolo con múltiples dosis permiten un control más estricto, son más flexibles y, por tanto, adaptables a estilos de vida cambiantes, pero implican más inyecciones y mayor complejidad. Es responsabilidad de los profesionales sanitarios explorar estos aspectos para ofrecer a la persona diabética la mejor alternativa.

El perfil de acción de los análogos rápidos parece ser más fisiológico que el de la insulina rápida/regular, por lo que parecen más adecuados en pacientes con importantes picos de hiperglucemia posprandial o con hipoglucemias entre comidas o en los que prefieren administrarse la insulina prandial justo antes de empezar a comer⁶. La titulación de las dosis de insulina por el paciente es igual de efectiva que la realizada por el profesional sanitario^{14,15}.

En general, se recomienda mantener la metformina y suspender el resto de fármacos hipoglucemiantes

una vez intensificada la pauta con insulina prandial^{4,13}, lo cual simplifica el tratamiento y es más coste-efectivo^{16,17}. Sin embargo, como veremos, algunas combinaciones de fármacos orales e insulina pueden tener beneficio por sus acciones sinérgicas.

TRATAMIENTO INYECTABLE COMBINADO CON ANÁLOGOS DE LOS RECEPTORES DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1

Intensificar el tratamiento añadiendo a la dosis única de insulina basal un análogo de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 es una opción igual o ligeramente más eficaz (reducción de HbA_{1c} y glucemia posprandial) que añadir insulina prandial, con menor riesgo de hipoglucemia y con cierta pérdida de peso¹⁸⁻²⁰. Los análogos de los receptores similar al glucagón tipo 1 de acción posprandial como la exenatida²¹ y la lisixenatida²² parecen ser los más adecuados, pero los de acción basal como la liraglutida pueden serlo también²³.

Esta alternativa de intensificación es más cara que la intensificación con insulina (especialmente si se hace con insulina humana)^{18,19,24}, pero sería de elec-

ción en pacientes con limitaciones para pautas con más dosis de insulina, tales como^{4,25}:

- Obesos en los que pautas con más dosis de insulina podrían incrementar el peso.
- Personas con antecedentes de hipoglucemias o alto riesgo de sufrirlas.
- Pacientes que no quieren o pueden utilizar múltiples dosis de insulina.

OTRAS ALTERNATIVAS PARA LA CONTINUACIÓN

En pacientes obesos, con gran resistencia insulínica, que precisan altas dosis de insulina y con mal control, puede ser útil añadir a la insulina hipoglucemiantes orales como los cotransportadores de sodio-glucosa tipo 2²⁶ y las tiazidas^{27,28}, pero teniendo en cuenta en este último caso el riesgo de retención hídrica, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca y otras comorbilidades.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	En determinados pacientes, especialmente obesos, la continuación del tratamiento con arGLP-1 es, al menos, tan eficaz como añadir insulina prandial, pero con un mayor coste económico
2++	Las insulinas premezcladas o mixtard ofrecen peor control glucémico y mayor riesgo de hipoglucemias que las pautas con una dosis única de insulina basal y que las pautas basal bolo, respectivamente
3	Las pautas con premezcladas son menos flexibles para el ajuste, pero con menor número de inyecciones y menor complejidad, hecho que las hace una buena opción en pacientes con necesidad de controles metabólicos menos estrictos y con peor manejo del autoanálisis o deseo de menos pinchazos
3	Las pautas basal bolo con múltiples dosis permiten un control más estricto, son más flexibles y, por tanto, adaptables a estilos de vida cambiantes, pero implican más inyecciones y mayor complejidad
3	El perfil de acción de los análogos rápidos parece ser más fisiológico que el de la insulina rápida/regular, por lo que parecen más adecuados en pacientes con importantes picos de hiperglucemia posprandial o con hipoglucemias entre comidas o en los que prefieren administrarse la insulina prandial justo antes de empezar a comer
Grado de recomendación	Recomendación
A	En la persona con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina basal que no alcanza los objetivos de control deseables, se recomienda realizar la intensificación del tratamiento añadiendo insulina regular/rápida o análogos de acción rápida. Esta se sugiere, normalmente, antes de la comida principal
B	En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que requieren insulina prandial, no se recomienda el uso de premezcladas como primera opción, aunque estas pueden ser una opción útil en pacientes con objetivos de control menos estrictos, necesidad de regímenes más sencillos y menor número de inyecciones
C	Cuando se intensifica el tratamiento con insulina agregando insulina prandial (rápida/regular o análogos de acción rápida), se recomienda retirar las sulfonilureas

Tabla
1

Niveles de evidencia y grados de recomendación (continuación)

Grado de recomendación	Recomendación
A	En pacientes con un índice de masa corporal > 35 kg/m ² , obesos, con antecedentes de hipoglucemias o que no quieren múltiples dosis de insulina, se aconseja la alternativa del tratamiento con arGLP-1 antes que la intensificación con insulina prandial
C	La pauta de insulina debe optimizarse titulando la dosis para lograr los objetivos de control deseables minimizando el riesgo de hipoglucemia y la ganancia de peso

arGLP-1: agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1.

JUSTIFICACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

Del mismo modo que no existen firmes evidencias que establezcan cuándo y con qué pauta iniciar el tratamiento con insulina, tampoco disponemos de estudios que señalen la pauta ideal en el momento de la intensificación en términos de eficacia y seguridad, de manera que solo algunas recomendaciones generales pueden hacerse con un alto nivel de evidencia; otras son meras recomendaciones de consensos, grupos de expertos, etc.

De hecho, una comparación de las recomendaciones de distintas sociedades y consensos pone de manifiesto ciertas divergencias sobre la mejor pauta de continuación con insulina. El consenso de la American

Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD) propugna la utilización de insulina glargina y detemir frente a NPH como insulina basal y los análogos de acción rápida frente a la insulina rápida, y recomienda reservar las premezcladas para situaciones concretas («alternativa menos estudiada que podría también considerarse») en favor de las pautas basal plus y basal bolo. Todo ello muy al contrario del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la International Diabetes Federation (IDF) y las sociedades australiana y canadiense de diabetes, que colocan la insulina NPH y regular como primera opción a la hora de elegir una insulina basal y una prandial, respectivamente, y que sitúan las premezcladas como una alternativa más a la hora de intensificar la pauta de insulina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gale EA. Newer insulins in type 2 diabetes. *BMJ* 2012;345:e4611.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S14-80.
3. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of diabetes. A national clinical guideline. 2010. Disponible en: URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>. Último acceso: 27 de febrero 2015.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes in adults. Clinical guideline update (draft). London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2015. Disponible en: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-cgwave0612/resources/type-2-diabetes-draft-guideline2>. Último acceso: 27 de febrero 2015.
5. 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.
6. Kaercher Kramer C, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:28-34.
7. Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, Riddle MC. Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month «proof-of-concept» study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:1020-7.
8. Meneghini L, Mersebach H, Kumar S, Svendsen AL, Hermansen K. Comparison of 2 intensification regimens with rapid-acting insulin aspart in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by once-daily insulin detemir and oral antidiabetes drugs: the step-wise randomized study. *Endocr Pract* 2011;17:727-36.
9. Davidson MB, Raskin P, Tanenberg RJ, Vlajnic A, Hollander P. A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure. *Endocr Pract* 2011;17:395-403.
10. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al.; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47.
11. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Ceriello A, Esposito K. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of < 7 % in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2011;34:510-7.

12. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:385.
13. Wallia A, Molitch ME. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2014;311:2315.
14. Harris SB, Yale J-F, Berard L, Stewart J, Abbaszadeh B, Webster-Bogaert S, et al. Does a patient-managed insulin intensification strategy with insulin glargine and insulin glulisine provide similar glycemic control as a physician-managed strategy? results of the START (Self-Titration With Apidra to Reach Target) Study: a randomized noninferiority trial. *Diabetes Care* 2014;37:604-10.
15. Edelman SV, Liu R, Johnson J, Glass LC. AUTONOMY: the first randomized trial comparing two patient-driven approaches to initiate and titrate prandial insulin lispro in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:2132-40.
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal use recommendations for second and third-line therapy for patients with type 2 diabetes. CADTH optimal use report. Vol. 3. N.º 1d. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013.
17. Asche CV, Bode B, Busk AK, Nair SR. The economic and clinical benefits of adequate insulin initiation and intensification in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:47-57.
18. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2180-1.
19. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, Malone JK, Cleall S, Reaney M, et al.; 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:2763-73.
20. Balena R, Hensley IE, Miller S, Barnett AH. Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:485-502.
21. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AY, et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2011;154:103-12.
22. Charbonnel B, Bertolini M, Tinahones FJ, Domingo MP, Davies M. Lixisenatide plus basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2014;28:880-6.
23. Lane W, Weinrib S, Rappaport J, Hale C. The effect of addition of liraglutide to high-dose intensive insulin therapy: a randomized prospective trial. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:827-32.
24. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Combination use of insulin and incretins in type 2 diabetes. CADTH optimal use report. Vol. 3. N.º 1c. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013.
25. Perfetti R. Combining basal insulin analogs with glucagon-like peptide-1 mimetics. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:873-81.
26. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al.; EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1815-23.
27. Charbonnel B, DeFronzo R, Davidson J, Schmitz O, Birkeland K, Pirags V, et al.; PROactive investigators. Pioglitazone use in combination with insulin in the prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events study (PROactive19). *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2163-71.
28. Shah PK, Mudaliar S, Chang AR, Aroda V, Andre M, Burke P, et al. Effects of intensive insulin therapy alone and in combination with pioglitazone on body weight, composition, distribution and liver fat content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:505-10.

CRIBADO Y TRATAMIENTO DE COMPLICACIONES MACROVASCULARES

- Pregunta 19.** ¿Es el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos equiparable al de los que han sufrido un infarto agudo de miocardio?
- Pregunta 20.** ¿Qué tabla de riesgo se recomienda en pacientes con diabetes mellitus tipo 2?
- Pregunta 21.** ¿Cuál es el método para realizar el cribado de cardiopatía isquémica? ¿Está justificado el cribado de cardiopatía isquémica en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2?
- Pregunta 22.** ¿Deben tratarse con ácido acetilsalicílico las personas con diabetes?
- Pregunta 23.** ¿Cuáles son las cifras objetivo de presión arterial en pacientes con diabetes e hipertensión arterial? ¿Cuáles son las cifras objetivo de presión arterial en los pacientes con nefropatía diabética?
- Pregunta 24.** ¿Cuál es el tratamiento antihipertensivo de elección en pacientes con diabetes e hipertensión arterial?
- Pregunta 25.** ¿Cuál es el tratamiento antihipertensivo de elección en los pacientes con nefropatía diabética?
- Pregunta 26.** ¿El tratamiento con estatinas disminuye las complicaciones cardiovasculares en la diabetes?
- Pregunta 27.** ¿Cuándo está indicado el tratamiento con estatinas en pacientes con diabetes?

PREGUNTA 19

¿Es el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos equiparable al de los que han sufrido un infarto agudo de miocardio?

José Manuel Millaruelo Trillo

La atención al riesgo cardiovascular (RCV) constituye un aspecto clínico importante, ya que en función de este adoptaremos decisiones terapéuticas o intensificaremos tratamientos (hipolipemiantes, antihipertensivos y antiagregantes). Hay opiniones diversas según consideremos que el RCV de los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2 es equivalente al de los pacientes no diabéticos que han tenido ya un evento cardiovascular, en cuyo caso son todos tributarios de prevención secundaria, o creamos que deben utilizarse tablas de estimación de RCV y valorarlos, según el valor de este, con criterios de prevención primaria.

Existen dos estudios clave que avalan dichas opiniones encontradas. Haffner et al.¹ justificaron una equivalencia de riesgos y Evans et al.² demostraron un riesgo menor en los pacientes diabéticos. Con posterioridad, otros autores han avalado de modo prácticamente unánime las tesis de Evans et al. Muchos de ellos se resumen en el metaanálisis de Bulughapitiya et al.³, en el que se incluyeron 45 108 pacientes con un seguimiento medio de 13,4 años, cuyos principales resultados muestran que los pacientes diabéticos sin infarto de miocardio (IM) previo tienen un riesgo un 43 % menor de desarrollar eventos coronarios en comparación con los pacientes no diabéticos con IM previo (*odds ratio* [OR] = 0,56; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,53-0,60). Aunque en este metaanálisis no se realizó un análisis de los datos según el sexo, debemos señalar los datos aportados por el estudio de Hu et al.⁴ a este respecto, los cuales mostraron que en hombres la *hazard ratio* (HR) para mortalidad coronaria fue de 2,1, 4 y 6,4 en asociación con DM, IM previo o ambos, respectivamente, y, en el caso de las mujeres, los valores fueron de 4,9, 2,5 y 9,4, respectivamente. Se concluye que, en la mujer, la asociación de DM y la asociación combinada de DM e IM previo con la mortalidad coronaria son más potentes que la observada en los hombres, mientras que en estos se muestra una mayor fuerza en la asociación con

IM previo. A pesar de que los hombres manifiestan un riesgo de mortalidad cardiovascular y mortalidad total marcadamente superior al las mujeres, en los sujetos diabéticos las tasas de mortalidad total no difieren notablemente entre sexos.

Posteriormente, y de forma consecuente con estos resultados, el metaanálisis de Lee et al.⁵ señala nuevamente el menor riesgo de eventos coronarios y de mortalidad cardiovascular entre los hombres diabéticos sin evento coronario previo en comparación con los no diabéticos con antecedente de IM; no obstante, ambos grupos muestran similares tasas de mortalidad total. En contraste, señalan que las mujeres diabéticas probablemente presentan un mayor riesgo de evento coronario, mortalidad cardiovascular y posiblemente de mortalidad total.

El estudio de Hu et al.⁶ analizó el efecto de la duración de la DM y, considerando 15 años de evolución como punto de corte, encontró un mayor riesgo de mortalidad en mujeres con DM de larga evolución que con IM previo. En el caso de los varones y las mujeres con DM de corta duración, los resultados eran similares. Esta cifra de 15 años no ha podido precisarse con exactitud en otros estudios⁷; lo que sí ha podido establecerse es una relación directa y positiva entre el nivel de riesgo de muerte por enfermedad coronaria y la duración de la enfermedad; se estima una HR de 1,86 (IC del 95 %: 1,17-2,93) por cada década de presencia de la enfermedad⁸.

En nuestro entorno, y con resultados compatibles con estudios previos, el estudio REGICOR-GEDAPS⁹ muestra que el paciente con DM tipo 2 tiene un menor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria en comparación con el paciente no diabético que ya ha padecido un IM (HR: 0,43). En los hombres, las HR para enfermedad coronaria y mortalidad cardiovascular fueron de 0,54 y 0,28, respectivamente. En las mujeres, aún fue más evidente, con una HR de 0,26 y 0,16, respectivamente. En este mismo estudio, se

ha observado un mayor riesgo coronario entre los pacientes diabéticos que llevan más de ocho años de evolución, los que tienen una hemoglobina glucosilada > 7 % y los que utilizan insulina, pero siempre con riesgos significativamente menores que los de los pacientes infartados previamente.

Con estos trabajos básicos, en los últimos años se ha consolidado la demostración de las diferencias de riesgo entre el paciente diabético y el que ha padecido un episodio coronario. A ello ha ayudado la corriente actual que aboga por la individualización del tratamiento del paciente y, por ende, del riesgo coronario. En contraposición, las nuevas guías de tratamiento de la dislipemia tienden otra vez a igualarlos en el riesgo, aunque parece que su seguimiento es escaso en Europa. Así, un editorial de *Diabetes Care*¹⁰ postula la diferencia en los riesgos, aun aceptando el debate que surge periódicamente por el uso del ácido acetilsalicílico en este caso concreto.

Una reciente revisión de 2013 propone que el manejo sea en consonancia con el RCV absoluto del paciente¹¹. En ese mismo año, Saely et al., en una completísima revisión, exponen los motivos de las

antiguas discrepancias y realizan un completo repaso del tratamiento farmacológico recomendado para los distintos factores de RCV¹².

Pero más allá de los ensayos clínicos, interesa conocer cómo se desarrollan las cosas en el mundo real. Un trabajo australiano elaborado con población del registro REACH (población con numerosos factores de RCV, aunque de ellos solo un 30 % eran diabéticos) sostiene el mayor RCV de los pacientes que habían padecido un evento cardiovascular, si bien este dependía del número de localizaciones vasculares afectadas¹³. Un póster presentado en el congreso de la American Heart Association (AHA) 2014 coincide en sus conclusiones¹⁴. Aspectos destacables de estos estudios son el mayor énfasis en la relación del RCV y los años de evolución de la enfermedad y la edad al diagnóstico de esta, lo que enfatiza la idea ya expresada por Hu et al. en 2004^{15,16}. En nuestro medio, se llega a la misma conclusión en el trabajo de Gimeno et al.¹⁷.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	Los pacientes diabéticos tienen un RCV inferior al de los pacientes no diabéticos que han presentado un evento coronario
1+	Las mujeres diabéticas presentan mayor riesgo de mortalidad coronaria en comparación con los hombres, aunque el riesgo de mortalidad cardiovascular y total es similar en ambos sexos
2++	El RCV de las personas diabéticas con unos 10 a 15 años de evolución aproximadamente puede equipararse al de los que han padecido un evento coronario
Grado de recomendación	
B	En general, no debe tratarse a la población con diabetes mellitus tipo 2 con los mismos objetivos que para los pacientes que han experimentado un evento coronario (prevención secundaria)
✓	En pacientes diabéticos con más de 10-15 años de evolución, y especialmente en mujeres, debemos considerar su RCV equiparable al de un paciente en prevención secundaria
RCV: riesgo cardiovascular.	

BIBLIOGRAFÍA

- Haffner S, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
- Evans J, Wang J, Morris A. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002;324:939-43.
- Bulughapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26:142-8.
- Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Katoh S, Tuomilehto J. Sex differences in cardiovascular and total

mortality among diabetic and nondiabetic individuals with and without history of myocardial infarction. *Diabetologia* 2005;48:856-61.

5. Lee L, Joseph L, Colosito A, Dasgupta K. Mortality in diabetes compared with previous cardiovascular disease: a gender-specific meta-analysis. *Diabetes Metab* 2012;38:420-7.
6. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease mortality in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001;161:1717-23.
7. Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:954-60.
8. Fox C, Sullivan L, D'Agostino R, Wilson P. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. The Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2004;27:704-8.
9. Cano F, Baena-Díez M, Franch J, Vila J, Tello, S, Sala J, et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetes compared to non diabetic first acute myocardial infarction patients. A population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care* 2010;33:2004-9.
10. Boyko E, Meigs J. Does diabetes always confer coronary heart disease risk equivalent to a prior myocardial infarction? Implications for prevention. *Diabetes Care* 2011;34:782-4.
11. Kuusisto J, Laakso M. Update on type 2 diabetes as a cardiovascular disease risk equivalent. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:331-6.
12. Saely Ch, Drexel H. Is type 2 diabetes really a coronary heart disease risk equivalent? *Vascul Pharmacol* 2013;59:11-8.
13. Reid Ch, Ademi Z, Nelson M. Outcomes from the REACH Registry for Australian general practice patients with or at high risk of atherothrombosis. *MJA* 2012;196:193-7.
14. Cavender M, Steg P, Smith S, Eagle K, Ohman E, Goto S, et al. Cardiovascular event rates in patients with diabetes: insights from the international REACH registry. *JACC* 2014;12:A1340.
15. Wannamethee G, Shaper G, Whincup P, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med* 2011;171:404-10.
16. Idris I. Diabetes and cardiovascular risk equivalency: do age at diagnosis and disease duration affect risk stratification? *Arch Intern Med* 2011;171:410-1.
17. Gimeno J, Blasco Y, Campos B, Molinero E, Lou L. Riesgo de morbimortalidad cardiovascular según el tiempo de evolución de la diabetes tipo 2. *Clin Invest Arterioscl* 2014;26:122-30.

PREGUNTA 20

¿Qué tabla de riesgo se recomienda en pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

José Juan Alemán Sánchez

El principal objetivo de la estimación del riesgo cardiovascular (RCV) en prevención primaria es el de estratificar al paciente para adecuar la intensificación de la intervención según el nivel de riesgo estimado. Así pues, la estimación del RCV en un paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) supone no considerar esta enfermedad, al menos inicialmente y de forma sistemática, como un «equivalente coronario».

Actualmente, disponemos de evidencias consistentes que señalan la existencia de una amplia distribución del RCV en los pacientes con DM2 en función de, entre otros, el nivel de hemoglobina glucosilada, los años de evolución de la enfermedad, el sexo y la cantidad de riesgo atribuible a otros factores concomitantes¹⁻³.

Las actuales directrices han comenzado a reconocer esta heterogeneidad en el RCV de los pacientes con DM2 e incluir diferentes recomendaciones de intervención según el nivel de riesgo. Esto hace necesario disponer de funciones para la estimación del RCV que ayuden a la estratificación de los pacientes y a graduar, con ello, la intensificación de la intervención. Además, la aplicación de una estrategia de intervención basada en la estimación del RCV aporta beneficios clínicos más allá del valor numérico obtenido⁴.

Durante las últimas décadas se han desarrollado diversos modelos de predicción de RCV, pero solo un limitado número de ellos se han diseñado específicamente para población con DM2. En una reciente revisión sistemática se identificaron 45 modelos de predicción de RCV aplicables a pacientes con DM2, de los cuales solo 12 se habían diseñado específicamente para pacientes con DM2 y solo unos pocos se habían validado para otras poblaciones⁵.

La función SCORE⁶, propuesta por diversas sociedades europeas, por limitaciones metodológicas no pondera la diabetes mellitus (DM) entre sus variables, sino que la considera de forma sistemática como de

riesgo alto o muy alto. Por ello, no se abordará en este apartado, aunque disponemos de esta función calibrada pero sin validación externa para nuestro país⁷.

En los últimos años se han desarrollado modelos «contemporáneos» de predicción de RCV específicos para población diabética, pero la mayoría de ellos no se han validado ni recalibrado para otras poblaciones que no sean para las que se elaboraron⁸⁻¹³. Un reciente estudio evaluó el rendimiento predictivo de 10 modelos desarrollados específicamente para pacientes con DM2 en tres cohortes diferentes (EPIC-NL, EPIC-Potsdam y SMART) y observó una capacidad discriminativa mala-moderada de los diferentes modelos: C-estadístico de 0,54 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,46-0,63) a 0,76 (IC del 95 %: 0,67-0,84), que pasaba a ser buena si estas funciones eran recalibradas; ratios de eventos esperados/observados sin diferencias estadísticas significativas: 1,06 (IC del 95 %: 0,81-1,40) a 1,55 (IC del 95 %: 0,95-2,54); Hosmer-Lemeshow $\chi^2 > 0,05$; aunque existía una ligera sobrestimación en los pacientes de mayor riesgo¹⁴.

Es importante señalar que en los últimos años el abordaje terapéutico de la DM2 ha sufrido considerables modificaciones (como es el amplio e intenso uso de estatinas) y ha quedado demostrado cómo se ha reducido el RCV de los pacientes con DM2, así como la proporción de eventos atribuibles a la DM^{15,16}. Este hecho cuestiona el uso de los modelos predictivos no contemporáneos en la práctica clínica actual. Por ejemplo, el más comúnmente utilizado y referenciado (UKPDS Risk Engine)¹⁷ ha mostrado reiteradamente una capacidad discriminativa moderada y una baja concordancia entre eventos predichos y eventos reales^{11,18-20}.

Idealmente, las funciones de predicción de RCV en pacientes con DM2, para ser aplicadas en la práctica clínica, se deben haber elaborado mediante estudios poblacionales, con pacientes diabéticos, ser contemporáneas y, si se han realizado para una población

diferente, que se hayan validado para la población en la que se pretenden aplicar. Para ser útiles en la práctica clínica, los modelos han de proporcionar estimaciones de riesgo precisas y, necesariamente, estar validados externamente²¹.

En España disponemos de múltiples funciones elaboradas con datos de población genuinamente española y que incluyen la DM como variable concreta a ponderar. Por un lado, disponemos de tres funciones no específicas para población diabética que se han efectuado calibrando la función de Framingham-Wilson en distintas poblaciones de nuestro país: REGICOR, calibrada a partir de datos de población catalana; CDC-Canarias, calibrada con población de las islas Canarias; y RICORNA, calibrada con población de Navarra²²⁻²⁴. Pero solo la primera de ellas (REGICOR) está validada externamente²⁵. Por otro lado, disponemos de dos funciones que engloban datos de diversos estudios de población de nuestro país no específicamente diabética: ERICE²⁶ y FRESCO²⁷, funciones que no se han validado externamente y que incluso de la segunda de ellas no se han elaborado aún las tablas de riesgo por categorías. Finalmente, disponemos de una única función elaborada y calibrada específicamente para población diabética, la función

BASCORE, basada en población del País Vasco, pero que tampoco se ha validado aún externamente¹².

Ante esta situación, se hace necesario realizar estudios comparativos de validación y de rendimiento de las distintas funciones en nuestra población, tanto general como diabética, para lo cual se han de revisar también los puntos de corte clásicos para identificar a los individuos de riesgo alto y minimizar las reclasificaciones. Hasta que no se disponga de un modelo que cumpla con los requisitos señalados, la función que se aplique ha de ser siempre con carácter orientativo y complementada con el juicio clínico, valorando además la existencia de otros factores modificadores del riesgo no ponderados en la función (función renal, antecedentes familiares, obesidad, sedentarismo, etc.). En nuestro medio, la función REGICOR es la más adecuada, ya que, aun no siendo específica para población diabética, es la única función que se ha calibrado y validado externamente para nuestro entorno, con un punto de corte $\geq 10\%$.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	Las funciones originales de estimación del riesgo cardiovascular ofrecen un bajo rendimiento cuando se aplican en otras poblaciones, y mejoran cuando se calibran para la población en la que se pretenden aplicar
1+	Las funciones de predicción de riesgo no validadas externamente ofrecen un bajo rendimiento
Grado de recomendación	Recomendación
B	Los pacientes diabéticos no se han de considerar inicialmente y de forma sistemática como un «equivalente coronario»
✓	A todo paciente diabético sin enfermedad cardiovascular clínica o subclínica se le ha de estimar el riesgo cardiovascular para graduar la intensidad de nuestra intervención e informar al paciente
✓	La función que se ha de utilizar para la estimación del riesgo vascular en nuestro entorno es la derivada del estudio REGICOR (punto de corte $\geq 10\%$)

BIBLIOGRAFÍA

- Howard BV, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care* 2006;29:391-7.
- Paynter NP, Mazer NA, Pradhan AD, Gaziano JM, Ridker PM, Cook NR. Cardiovascular risk prediction in diabetic men and women using hemoglobin A1c vs diabetes as a high-risk equivalent. *Arch Intern Med* 2011;171:1712-8.
- Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Katoh S, Tuomilehto J. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia* 2005;48:856-61.
- Sheridan SL, Viera AJ, Krantz MJ, Ice CL, Steinman LE, Peters KE, et al. The effect of giving global coronary risk information to adults: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010;170:230-9.
- Van DS, Beulens JW, Kengne AP, Peelen LM, Rutten GE, Woodward M, et al. Prediction models for the risk of cardiovascular disease

- in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Heart* 2012;98:360-9.
6. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al.; SCORE project group Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
 7. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibrating the SCORE cardiovascular risk chart for use in Spain. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:476-85.
 8. Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, Zethelius B, Nilsson PM, Gudbjornsdottir S. Risk prediction of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a risk equation from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Care* 2008;31:2038-43.
 9. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, et al.; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS n.º 68). *Diabetologia* 2004;47:1747-59.
 10. De Cosmo S, Copetti M, Lamacchia O, Fontana A, Massa M, Morini E, et al. Development and validation of a predicting model of all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:2830-5.
 11. Kengne AP, Patel A, Marre M, Travert F, Lievre M, Zoungas S, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:393-8.
 12. Piniés JA, González-Carril F, Arteagoitia JM, Irigoien I, Altzibar JM, Rodríguez-Murua JL, et al.; Sentinel Practice Network of the Basque Country. Development of a prediction model for fatal and non-fatal coronary heart disease and cardiovascular disease in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: the Basque Country Prospective Complications and Mortality Study risk engine (BASCORE). *Diabetologia* 2014;57:2324-33.
 13. Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Akanuma Y, et al.; Japan Diabetes Complications Study Group; Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Group. Predicting macro- and microvascular complications in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. *Diabetes Care* 2013;36:1193-9.
 14. Van der Leeuw J, Van DS, Beulens JW, Boeing H, Spijkerman AM, Van der Graaf Y, et al. The validation of cardiovascular risk scores for patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart* 2015;101:222-9.
 15. Ford ES. Trends in the risk for coronary heart disease among adults with diagnosed diabetes in the U.S.: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2008. *Diabetes Care* 2011;34:1337-43.
 16. Winell K, Pietila A, Niemi M, Reunanen A, Salomaa V. Trends in population attributable fraction of acute coronary syndrome and ischaemic stroke due to diabetes in Finland. *Diabetologia* 2011;54:2789-94.
 17. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001;101:671-9.
 18. Simmons RK, Coleman RL, Price HC, Holman RR, Khaw KT, Wareham NJ, et al. Performance of the UK Prospective Diabetes Study Risk Engine and the Framingham Risk Equations in Estimating Cardiovascular Disease in the EPIC-Norfolk Cohort. *Diabetes Care* 2009;32:708-13.
 19. Van der Heijden AA, Ortegon MM, Niessen LW, Nijpels G, Dekker JM. Prediction of coronary heart disease risk in a general, pre-diabetic, and diabetic population during 10 years of follow-up: accuracy of the Framingham, SCORE, and UKPDS risk functions: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2009;32:2094-8.
 20. Van DS, Peelen LM, Nöthlings U, van der Schouw YT, Rutten GE, Spijkerman AM, et al. External validation of the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk engine in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011;54:264-70.
 21. Moons KG, Kengne AP, Grobbee DE, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, et al. Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart* 2012;98:691-8.
 22. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordoñas J, Cerdán F, et al. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-61.
 23. Cabrera de León A, Rodríguez-Pérez MC, Del Castillo-Rodríguez JC, Brito-Díaz B, Pérez-Méndez LI, Muros de Fuentes M, et al. Coronary risk in the population of the Canary Islands, Spain, using the Framingham function. *Med Clin (Barc)* 2006;126:521-6.
 24. González-Diego P, Moreno-Iribas C, Guembe MJ, Vines JJ, Vila J. Adaptation of the Framingham-Wilson coronary risk equation for the population of Navarra (RICORNA). *Rev Esp Cardiol* 2009;62:875-85.
 25. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosúa R, Nam BH, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:40-7.
 26. Gabriel R, Brotons C, Tormo MJ, Segura A, Rigo F, Elosua R, et al. The ERICE-score: the new native cardiovascular score for the low-risk and aged Mediterranean population of Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015;68(3):205-15.
 27. Marrugat J, Subirana I, Ramos R, Vila J, Marín-Ibañez A, Guembe MJ, et al. Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk predictive functions in Spain: the FRESCO Study. *Prev Med* 2014;61:66-74.

PREGUNTA 21

¿Cuál es el método para realizar el cribado de cardiopatía isquémica?
¿Está justificado el cribado de cardiopatía isquémica en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

José Luis Torres Baile

La diabetes mellitus (DM) provoca un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular que frecuentemente se asocian a la DM como la dislipemia o la hipertensión arterial¹. Este riesgo aumenta con los años de duración de la DM; se ha observado que a partir de los 12 años podría equipararse el riesgo al de las personas que han tenido una enfermedad coronaria previa². Además, la prevalencia de cardiopatía isquémica (CI) asintomática o silente es mayor en los pacientes diabéticos que en la población general, y varía entre un 11 y un 60 % según estudios. Estos motivos avalan los estudios dirigidos a valorar la pertinencia de hacer un cribado de CI en pacientes diabéticos asintomáticos.

¿CUÁL ES EL MÉTODO PARA REALIZAR EL CRIBADO DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA?

Se han utilizado diferentes pruebas diagnósticas para efectuar el cribado de CI, solas o combinadas. Cada una tiene sus ventajas e inconvenientes. Comentaremos las más referenciadas en las guías clínicas o las más utilizadas en los estudios clínicos para el cribado de la CI en los últimos años:

- **Electrocardiografía de estrés.** Tiene una sensibilidad del 40-50 % y una especificidad del 85-90 %. Debido a su baja sensibilidad, a que el paciente debe poder realizar el ejercicio requerido y a que determinadas alteraciones en el electrocardiograma de base dificultan la interpretación de los resultados, no se recomienda como prueba para cribado.

- **Tomografía computarizada mediante haz de electrones.** Se utiliza para detectar la presencia de calcificaciones y arteriosclerosis en la arteria coronaria. Esta prueba no predice si hay estenosis significativa de la arteria coronaria y, además, tener calcificaciones no quiere decir que vaya a producirse una isquemia miocárdica^{3,4}.
- **Ecocardiografía de estrés.** Aporta una sensibilidad del 73-92 % y una especificidad del 80-95 %. La sensibilidad es mayor cuando el estrés es inducido por el ejercicio que cuando es inducido por fármacos.
- **Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) con prueba de estrés.** Presenta una sensibilidad del 73-92 % y una especificidad del 63-87 %. En varios ensayos clínicos se utiliza combinada con la gammagrafía de perfusión miocárdica (rMPI) con prueba de estrés. En este caso aporta una sensibilidad y especificidad del 86 y del 56 %, respectivamente, para una estenosis del 50 % o más, y del 90 y del 50 %, respectivamente, cuando la estenosis es del 70 %.
- **Angiografía coronaria con tomografía computarizada.** Aunque la angiografía coronaria es la prueba patrón de oro para ver el árbol coronario, no se recomienda para el cribado de CI, ya que la estenosis coronaria detectada no se correlaciona con la aparición de síntomas de isquemia inducidos por estrés⁵. Tiene una sensibilidad del 95-99 % y una especificidad del 64-83 %.

Grado de recomendación

Véase la tabla 1.

95

Tabla 1

Grados de recomendación

Grado de recomendación	Recomendación
D	En caso de realizar el cribado se utilizarían las técnicas de imagen funcionales no invasivas: ecocardiografía de estrés o tomografía computarizada por emisión de fotón único sola o en combinación

¿ESTÁ JUSTIFICADO EL CRIBADO DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2?

Para responder a esta pregunta debemos basarnos principalmente en ensayos clínicos que demuestren el beneficio del cribado y aporten una mejoría en cuanto a reducción de eventos cardíacos en pacientes diabéticos asintomáticos:

- **Estudio DIAD⁶.** Realizado entre los años 2000 y 2007 en Estados Unidos, se trata de un ensayo aleatorizado y controlado en el que se evaluó la utilidad del cribado de enfermedad coronaria en pacientes con DM tipo 2 mediante rMPI con prueba de estrés. En él se incluyó a 1123 pacientes diabéticos de entre 50 y 75 años, con inicio de la DM a partir de los 30 años, en los que no habían pruebas clínicas ni electrocardiográficas de enfermedad coronaria. Se aleatorizaron para la realización de la prueba de cribado o no. Los pacientes fueron seguidos durante un período de 4,8 años y el objetivo primario fue la mortalidad de causa cardíaca o el infarto agudo de miocardio. La tasa de infarto agudo de miocardio y mortalidad cardíaca fue similar para ambos grupos: *hazard ratio* (HR): 0,88 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,44-1,88; $p = 0,73$). Más de la mitad de los eventos ocurrieron en los pacientes que presentaron una prueba sin alteraciones. La tasa de revascularizaciones también fue similar: HR: 0,71 (IC del 95 %: 0,45-1,1; $p = 0,14$). En posteriores análisis se evaluaron los eventos clínicos después de un seguimiento tras el ensayo de 4,8 años a los pacientes que se habían clasificado como de riesgo cardiovascular medio-alto. Los eventos cardíacos en el grupo sometido a cribado y en el grupo control del ensayo clínico fueron similares a los cinco años de seguimiento (el 2,5-4,8 % frente al 3,1-3,7 %). Un análisis *post hoc* sugería que, como la mayoría de los pacientes del estudio DIAD fueron tratados intensivamente con estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ácido acetilsalicílico, se mejoró el riesgo de padecer un evento cardíaco⁷⁸.
- **Estudio DYNAMIT⁹.** Realizado en Francia entre los años 2000 y 2005, se trata de un ensayo aleatorizado y controlado en el que se incluyó a 631 pacientes diabéticos con una edad de $63,9 \pm 5,1$ años y con al menos otros dos factores de riesgo cardiovascular. Se evaluó la utilidad del cribado de enfermedad coronaria en pacientes con DM tipo 2 mediante SPECT-rMPI. El objetivo principal fue una combinación de eventos: muerte por todas las causas, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal o insuficiencia cardíaca que requiriera una intervención urgente. El seguimiento medio fue de 3,5 años. Se detuvo prematuramente por las dificultades en el reclutamiento y porque los eventos fueron menores de lo esperado. No hubo diferencias significativas entre los grupos respecto a la variable principal (HR: 1 [IC del 95 %: 0,59-1,71]).
- **Estudio FACTOR-64¹⁰.** Realizado entre los años 2007 y 2013 en Estados Unidos, es un ensayo clínico

aleatorizado y controlado en el que se incluyó a 900 pacientes con DM tipo 1 y tipo 2 asintomáticos y con una duración mínima de la DM de 3 a 5 años. Se aleatorizaron para la realización de una angiografía coronaria con tomografía computarizada o para seguir el tratamiento estándar según las guías clínicas locales. Los pacientes sometidos a la prueba en los que se objetivaron alteraciones en las arterias coronarias recibieron tratamiento médico intensivo de todos los factores de riesgo cardiovascular. A un pequeño porcentaje con estenosis grave o multivaso se le practicó una revascularización. El objetivo principal fue una combinación de eventos: muerte por todas las causas, infarto de miocardio no fatal o angina inestable que precisa hospitalización. El seguimiento medio fue de cuatro años. No hubo diferencias significativas entre los grupos respecto a la variable principal (HR: 0,80 [IC del 95 %: 0,49-1,32; $p = 0,38$).

- **Estudio BARDOT¹¹.** Realizado entre 2004 y 2010 en Suiza y Alemania, es un ensayo clínico que incluyó a 400 pacientes con DM tipo 2 asintomáticos y con alto riesgo coronario. Se hizo una evaluación clínica y una prueba de SPECT-rMPI al inicio del estudio y a los dos años. Los pacientes con la prueba normal fueron sometidos a un tratamiento estándar y los que tuvieron un resultado anormal recibieron tratamiento intensivo médico o combinado de tratamiento médico más revascularización coronaria. Se evaluó si hubo diferencias entre los dos tipos de tratamiento. El objetivo principal era una combinación de eventos cardíacos mayores o empeoramiento de la prueba SPECT-rMPI a los dos años de seguimiento. Encontraron una prueba anormal en 87 pacientes (un 22 % del total) y se aleatorizaron para tratamiento médico o tratamiento médico más revascularización coronaria. No hubo una diferencia significativa de eventos entre los dos grupos a los dos años de seguimiento.

Actualmente, la American Diabetes Association (ADA), en sus recomendaciones para el tratamiento de la DM del año 2015, no aconseja el cribado de forma rutinaria de la CI en pacientes diabéticos asintomáticos, ya que no mejora los resultados si los factores de riesgo cardiovascular están correctamente tratados¹².

Por otro lado, el grupo de trabajo de la European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes (ESC/EASD) señala que se necesita evidencia adicional que respalde la búsqueda de CI silente en todos los pacientes de alto riesgo que tengan DM. No obstante, la búsqueda de CI puede llevarse a cabo en pacientes que tengan un riesgo especialmente elevado, como aquellos con evidencia de enfermedad arterial periférica o con un índice de calcio coronario elevado o proteinuria y en sujetos que deseen iniciar un programa de ejercicio vigoroso¹³.

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Véase la tabla 2.

Nivel de evidencia	
1+	No hay disminución de eventos coronarios en población general con diabetes mellitus tipo 2 asintomática sometida a pruebas de cribado de CI
Grado de recomendación	Recomendación
A	No está recomendado el cribado rutinario de la CI en pacientes diabéticos asintomáticos
D	En pacientes que tengan un riesgo especialmente elevado, como aquellos con evidencia de enfermedad arterial periférica o con un índice de calcio coronario elevado o proteinuria, y en sujetos que deseen iniciar un programa de ejercicio vigoroso, podría ser útil el cribado de CI
CI: cardiopatía isquémica.	

BIBLIOGRAFÍA

- Carson AP, Tanner RM, Yun H, Glasser SP, Woolley JM, Thacker EL, et al. Declines in coronary heart disease incidence and mortality among middle-aged adults with and without diabetes. *Ann Epidemiol* 2014;24:581-7.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L. Cardiovascular disease incidence and mortality in older men with diabetes and in men with coronary heart disease. *Heart* 2004;90:1398-403.
- Kramer CK, Zinman B, Gross JL, Canani LH, Rodrigues TC, Azevedo MJ, et al. Coronary artery calcium score prediction of all cause mortality and cardiovascular events in people with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f1654.
- Miller TD, Rajagopalan N, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Yield of stress single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes. *Am Heart J* 2004;147:890-6.
- Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2014;130(19):1749-67.
- Wackers FJ, Chyun DA, Young LH, Heller GV, Iskandrian AE, Davey JA, et al.; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) Investigators. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. *Diabetes Care* 2007;30:2892-8.
- Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301(15):1547-55.
- Bansal S, Wackers FJ, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Staib LH, et al.; DIAD Study Investigators. Five-year outcomes in high-risk participants in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study: a post hoc analysis. *Diabetes Care* 2011;34:204-9.
- Lièvre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penfornis A, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials* 2011;12:23.
- Muhlestein JB, Lappé DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S, et al. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2234-43.
- Zellweger MJ, Maraun M, Osterhues HH, Keller U, Müller-Brand J, Jeger R, et al. Progression to overt or silent CAD in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk: main findings of the prospective multicenter BARDOT trial with a pilot randomized treatment substudy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:1001-10.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S4.
- Rydén L, Granta PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchina N, et al.; Grupo de Trabajo de diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes. *Rev Esp Cardiol* 2014;67(2):136. e1-56.

PREGUNTA 22

¿Deben tratarse con ácido acetilsalicílico las personas con diabetes?

Jorge Navarro Pérez

La prevención cardiovascular contempla la eficacia terapéutica antiagregante. La consideración de las personas diabéticas como de mayor riesgo cardiovascular que las que no presentan diabetes ha situado a esta población en la diana del tratamiento antiagregante en prevención primaria.

El papel del ácido acetilsalicílico (AAS) en prevención primaria resulta incierto. Son pocos los estudios clínicos controlados que analizan la eficacia y seguridad del AAS en prevención primaria en población diabética, y no existe ninguno que analice el clopidogrel (solo o combinado con AAS). La calidad de la evidencia es baja.

98

Una revisión Cochrane¹ encontró seis ensayos clínicos aleatorizados (PHS, 1989; ETDRS, 1992; PPP, 2003; WHS, 2005; POPADAD, 2008; y JPAD, 2008), sin hallar un beneficio estadísticamente significativo en ninguna de las variables analizadas: episodios cardiovasculares principales (riesgo relativo [RR] = 0,90; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,81-1,00), infarto agudo de miocardio (RR = 0,86; IC del 95 %: 0,61-1,21), ictus (RR = 0,83; IC del 95 %: 0,60-1,14), muerte cardiovascular (RR = 0,94; IC del 95 %: 0,7-1,23) y mortalidad total (RR = 0,93; IC del 95 %: 0,82-1,05). En un análisis por sexos se observa una reducción significativa del riesgo de infarto agudo de miocardio en varones (RR = 0,57; IC del 95 %: 0,34-0,94). En el análisis de los datos sobre seguridad, se constató un RR de 2,50 (IC del 95 %: 0,76-8,21) para cualquier sangrado y de 2,11 (IC del 95 %: 0,64-6,95) para el sangrado gastrointestinal.

Los estudios incluidos tienen un diseño de prevención primaria (salvo el ETDRS, que es mixto). Unos estudios fueron doble ciego y otros abiertos. La población estudiada es muy heterogénea. Las dosis de AAS utilizadas van de 81 a 650 mg/día. El intervalo de duración de los estudios va de 3,6 meses a 10,1 años. La edad media es de 65 años.

Los ensayos clínicos aleatorizados más recientes incluidos en el metaanálisis son el POPADAD y el JPAD, y en ambos no se evidenció beneficio alguno en la prevención de episodios o muertes cardiovasculares. El POPADAD² compara la eficacia del AAS y antioxidantes frente a placebo en pacientes diabéticos y con enfermedad arterial periférica, y se ha cuestionado por comprender una muestra pequeña. El JPAD³ compara el AAS frente a placebo en prevención primaria en población japonesa diabética y, pese a ser más potente que el estudio anterior, la incidencia de episodios observados fue un tercio de la incidencia esperada.

En 2011, un metaanálisis⁴, que incorporaba el estudio HOT (1998), se centraba en los episodios cardiovasculares principales, y persistía en las conclusiones en que el posible beneficio cardiovascular (RR: 0,91; IC del 95 %: 0,82-1,00) quedaba ensombrecido por el mayor riesgo de sangrado. Otro metaanálisis⁵, centrado en la mortalidad y en las dosis empleadas, concluyó la no reducción de muertes al dar AAS en prevención primaria (RR: 1,01; IC del 95 %: 0,85-1,19).

El último metaanálisis publicado en la actualidad⁶ aumenta el número de ensayos clínicos aleatorizados incluidos de los 7 ensayos clínicos aleatorizados de las anteriores revisiones a 14 (añade el BDT, 1988; el ACBS, 1995; el TPT, 1998; el ECLAP, 2004; el CLIPS, 2007; el APLASA, 2007; y el AAA, 2010); ratifica la ausencia de beneficio en prevención de muerte cardiovascular y de ictus, mostrando una posible reducción de ictus en mujeres diabéticas y de infarto agudo de miocardio en varones diabéticos; y deja patente el daño significativo que acompaña a esta intervención: RR de sangrado de 1,55 (IC del 95 %: 1,35-1,78) y de ictus hemorrágico de 1,34 (IC del 95 %: 1,01-1,79). Es decir, el número necesario de pacientes a tratar para prevenir un episodio cardiovascular tras 8 años de seguimiento es de 284, mientras que el número de pacientes a tratar para provocar un sangrado importante es de 299.

Una reciente revisión sistemática sobre el AAS en prevención primaria tanto en población diabética como no diabética⁷ abunda en que la evidencia existente es conflictiva y que el aparente beneficio en la reducción de episodios cardiovasculares contrasta con el considerable riesgo de sangrado.

Una aproximación a las guías de práctica clínica internacionales y nacionales sobre diabetes refleja una heterogeneidad en la metodología utilizada y en las recomendaciones realizadas⁷. Un análisis de las guías de práctica clínica⁸ muestra que en las cinco analizadas sobre diabetes (American Heart Association, European Society of Cardiology, National Institute

for Health and Care Excellence, American Diabetes Association y Ministerio de Sanidad) existe una contradictoria disparidad en las recomendaciones pese a recurrir a las mismas evidencias. Asimismo, los sistemas de gradación y de clasificación de los niveles de evidencia utilizados no son los mismos (la ADA, por ejemplo, emplea uno propio). Existe, además, disparidad en las dosis de AAS recomendadas y en el umbral de riesgo que se usa^{8,9}.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	Existe un incierto beneficio cardiovascular del AAS en prevención primaria en personas diabéticas
1++	Existe un significativo riesgo de sangrado al dar AAS en prevención primaria a personas diabéticas
Grado de recomendación	Recomendación
A	El AAS no está recomendado para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en personas diabéticas. Se debe administrar AAS en prevención secundaria
AAS: ácido acetilsalicílico.	

BIBLIOGRAFÍA

- De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b453.
- Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al.; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
- Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al.; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-41.
- Butalia S, Leung A, Ghali WA, Rabi DM. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:25.
- Simpson SC, Gamble JM, Mereu Chambers T. Effect of aspirin dose on mortality and cardiovascular events in people with diabetes: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2011;26(11):1336-44.
- Xie M, Shan Z, Zhang Y, Chen S, Yang W, Bao W, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events: meta-analysis of randomized controlled trials and subgroup analysis by sex and diabetes status. *PLoS ONE* 2014;9(10):e90286.
- Brotons C, Benamouzing R, Filipiak KJ, Limmroth V, Borghi C. A systematic review of aspirin in primary prevention: is it time for a new approach? *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;40256.
- Navarro-Pérez J, Navarro-Adam A, Orozco-Beltrán, Gil-Guillén V, Carratalá-Munuera C. Guías actuales de práctica clínica en la diabetes mellitus tipo 2: ¿cómo aplicarlas en atención primaria? *Aten Primaria* 2010;42(Supl 1):S9-15.
- Brotons C, Moral I. Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular con aspirina: ¿qué dicen las guías de práctica clínica? *Aten Primaria* 2010;42(9):470-81.

PREGUNTA 23

¿Cuáles son las cifras objetivo de presión arterial en pacientes con diabetes e hipertensión arterial? ¿Cuáles son las cifras objetivo de presión arterial en los pacientes con nefropatía diabética?

María Teresa Rollán Landeras
María Jesús Bedoya Frutos

¿CUÁLES SON LAS CIFRAS OBJETIVO DE PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES CON DIABETES E HIPERTENSIÓN ARTERIAL?

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en la población diabética oscila entre el 40 y el 60 %; cuando se diagnostica la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), el 39 % ya es hipertenso¹.

El tratamiento precoz de la HTA es especialmente importante en los pacientes con DM2 para prevenir la enfermedad cardiovascular y minimizar la progresión de la enfermedad renal y de la retinopatía diabética². En los pacientes con DM2 un control riguroso y continuo de la presión arterial (PA) puede ser tan beneficioso o más que el control glucémico estricto³; sin embargo, actualmente disponemos de evidencia para sostener que no se justifica un objetivo de PA sistólica (PAS) < 120 mmHg e incluso que esta puede ser perjudicial⁴⁻⁸.

El estudio ACCORD-BP comparó si un objetivo de PAS < 120 mmHg frente al de PAS < 140 mmHg reduce los eventos cardiovasculares mayores en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular. Este estudio no encontró beneficios con el tratamiento más agresivo de la PA en las variables primarias (infarto agudo de miocardio no fatal, ictus no fatal y mortalidad por causa cardiovascular), aunque sí halló beneficio en el grupo de tratamiento intensivo en la reducción de la tasa anual de ictus (resultado secundario predeterminado). En el grupo de tratamiento intensivo, el número de efectos adversos graves atribuidos al tratamiento antihipertensivo fue sensiblemente mayor que en el grupo de tratamiento convencional⁹.

Por otro lado, el estudio SANDS no apreció diferencias en eventos cardiovasculares entre el grupo de tratamiento intensivo (PAS < 120 mmHg) comparado con el grupo de tratamiento estándar (PAS < 130 mmHg), y mostró también más efectos adversos en el grupo de tratamiento intensivo¹⁰.

En una reciente revisión Cochrane, cuyo objetivo primario fue determinar si los límites de PA más bajos (PAS/PA diastólica [PAD] < 130/85 mmHg) se asociaban con reducción de la mortalidad y morbilidad en comparación con límites convencionales (PAS/PAD < 140-160/90-100 mmHg) en personas con DM2, no se encontró evidencia de que los objetivos en la población con DM2 deban ser más estrictos que en la población hipertensa no diabética¹¹. Estos resultados son consistentes con los mostrados por un metaanálisis previo, aunque presentaba una heterogeneidad significativa entre los estudios incluidos¹².

El metaanálisis más reciente, que incluyó 40 ensayos clínicos (100 354 pacientes con DM2), examinó el efecto del tratamiento antihipertensivo comparado con placebo o con un fármaco antihipertensivo alternativo; un subestudio de estos pacientes tenía una PAS basal menor o igual a 140 mmHg. En comparación con placebo, el tratamiento antihipertensivo reduce significativamente las tasas de mortalidad, la enfermedad cardiovascular total, el infarto agudo de miocardio y el ictus. No obstante, el análisis que separaba a pacientes según su PAS basal reveló que, con excepción del ictus, el beneficio del tratamiento antihipertensivo se limitó a aquellos cuya PAS inicial fue > 140 mmHg. Entre aquellos con PAS inicial menor, el tratamiento antihipertensivo redujo el riesgo de ictus, pero no los otros eventos¹³.

El estudio ADVANCE, incluido en la revisión de 2015 de la American Diabetes Association (ADA), no se ha incluido en la revisión del Eighth Joint National Committee (JNC 8) debido a que el objetivo de la PA no se predefinió en la aleatorización¹⁴. Asimismo, el estudio HOT, aceptado por la ADA 2015 para recomendar un objetivo de PAD < 80 mmHg en los pacientes jóvenes o en aquellos con enfermedad renal crónica y elevada excreción de albúmina urinaria, no ha sido tenido en cuenta por el JNC 8 debido a la baja calidad de la evidencia de este ensayo clínico. Aun así, el JNC 8, que solo incluyó en su revisión

ensayos clínicos (SHEP, Syst-Eur, UKPDS y ACCORD-BP), excluyendo metaanálisis, establece la misma recomendación que la guía de la ADA 2015, esto es, que los pacientes con DM2 y HTA deberían tratarse para obtener una PA < 140/90 mmHg. Hay que señalar que la ADA realiza esta recomendación con un nivel de evidencia A, mientras que el JCN 8 lo hace con un nivel de evidencia de «opinión de expertos».

Además, la ADA 2015 recomienda, con bajo nivel de evidencia (C), la disminución de la PAS < 130 mmHg en pacientes con alto riesgo de ictus o larga expectativa de vida. Y recomienda una PAD < 80 mmHg para pacientes con larga expectativa de vida o en pacientes con enfermedad renal crónica y albuminuria, siempre que se pueda conseguir con pocos fármacos y pocos efectos secundarios.

¿CUÁLES SON LAS CIFRAS OBJETIVO DE PRESIÓN ARTERIAL EN LOS PACIENTES CON NEFROPATÍA DIABÉTICA?

Como se ha señalado, el estricto control de la PA es importante para prevenir la progresión de la nefropatía diabética y otras complicaciones en pacientes con DM2.

Los actuales estudios no permiten discriminar si el efecto beneficioso en la nefropatía diabética obedece más al tipo de fármaco utilizado o al efecto hipotensor y su impacto en la reducción de excreción de albúmina. Muchos de los estudios encuentran beneficio en el grupo tratado con antagonistas del receptor de la angiotensina 2/inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, que han probado su beneficio en pacientes normotensos. Los objetivos de PA para los pacientes con DM2 y nefropatía diabética no están definidos.

En el estudio RENAAL (losartán frente a placebo) los beneficios del tratamiento en el grupo tratado fueron independientes de los niveles de PA obtenidos en los grupos. Un análisis *post hoc* de este estudio mostró que, para cada categoría de PA obtenida, la disminución en la excreción de albúmina se correlacionaba con un descenso progresivo del riesgo de enfermedad renal terminal¹⁵.

El estudio IDNT, donde se compara el tratamiento con irbesartán, amlodipino o placebo, encontró que al reducir la PAS hasta un umbral de 120 mmHg disminuía el riesgo de duplicar la concentración de creatinina sérica y la progresión a enfermedad renal terminal, así como una reducción en mortalidad cardiovascular e insuficiencia cardíaca, pero no infarto agudo de miocardio. Sin embargo, mostró que reducir la PAS por debajo de 120 mmHg se asociaba con un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular y de insuficiencia cardíaca y que una PAD < 85 mmHg se asoció con una tendencia al aumento de eventos adversos cardiovasculares, incluyendo mortalidad por todas las causas¹⁶.

Estudios en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 3 o mayor observaron que PAD < 60 mmHg se asociarían con mayores tasas de incidencia de enfermedad renal terminal (17).

La conferencia de consenso de 2014 para el manejo de la enfermedad renal en pacientes diabéticos aconseja mantener la PA por debajo de 140/90 mmHg, si bien esta recomendación procede de un limitado número de ensayos clínicos con pacientes diabéticos, que estaban dirigidos a evaluar eventos cardiovasculares y no eventos renales¹⁸. Los datos que apoyan la recomendación de que la PA < 140/90 mmHg enlentece la progresión de la enfermedad renal crónica procede de un estudio que incluye enfermedad renal no diabética o no diagnosticada, extrapolando los resultados a la nefropatía diabética¹⁹.

En general, la evidencia disponible indica que en pacientes con enfermedad renal crónica sin albuminuria el objetivo de PAS/PAD debería ser menor o igual a 140/90 mmHg; sin embargo, en la mayoría de los pacientes con excreción de albúmina mayor de 30 mg/24 horas, se sugiere un objetivo de PA < 130/80 mmHg²⁰. Esto es especialmente cierto en pacientes con proteinuria mayor de 1000 mg/día, aunque estos datos se han extrapolado a la población diabética del beneficio encontrado en pacientes con enfermedad renal y proteinuria mayor de 1000 mg/día no diabética²¹.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	El tratamiento precoz y mantenido de la hipertensión en los pacientes con DM2 se asocia a una reducción de complicaciones micro y macrovasculares
1++	En pacientes con DM2, cifras de PAS/PAD < 130/80-85 mmHg frente a cifras < 140-160/85-100 mmHg no reducen la morbilidad cardiovascular ni la mortalidad total
1+	En pacientes con DM2, cifras de PAS < 130 mmHg reducen las tasas de ictus con un aumento significativo de efectos adversos graves, especialmente ante PAS < 120 mmHg

Tabla 1

Niveles de evidencia y grados de recomendación (continuación)

Grado de recomendación	Recomendación
A	Todos los pacientes con DM2 y PAS/PAD persistentemente superior a 140/90 mmHg han de iniciar tratamiento farmacológico antihipertensivo
A	En general, las cifras objetivo de PAS/PAD en los pacientes diabéticos y con hipertensión son < 140/90 mmHg
C	En general, las cifras objetivo de PAS/PAD en los pacientes diabéticos y con nefropatía diabética son < 140/90 mmHg
D	En pacientes jóvenes, en aquellos con larga expectativa de vida o alto riesgo de ictus, se recomienda un nivel de PAS < 130 mmHg
D	En pacientes con elevada excreción urinaria de albúmina (> 500 mg/día), se recomienda un nivel de PAS/PAD < 130/80 mmHg
D	La reducción farmacológica de las cifras de PA se ha de lograr sin producir efectos adversos significativos
DM2: diabetes mellitus tipo 2; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.	

BIBLIOGRAFÍA

- Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993;11:309-17.
- Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-22.
- Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703-13.
- Opie LH, Yellon DM, Gersh BJ. Controversies in the cardiovascular management of type 2 diabetes. *Heart* 2011;97:6-14.
- Bakris GL. Treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. UpToDate. 2015. Disponible en: URL: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypertension-in-patients-with-diabetes-mellitus>. Último acceso: 30 de mayo de 2015.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S4.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-20.
- NICE. Type 2 diabetes in adults: banagement of type 2 diabetes in adults. NICE guideline draft for consultation, January 2015. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/NG28/documents/type-2-diabetes-draft-nice-guideline2>. Último acceso: 30 de mayo de 2015.
- ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1575-85.
- Howard BV, Roman MJ, Devereux RB, Fleg JL, Galloway JM, Henderson JA, et al. Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. *JAMA* 2008;299(14):1678-89.
- Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD008277.
- McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172(17):1296-303.
- Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603-15.
- Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370 (9590):829-40.
- Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
- Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau J, et al. Impact of achieved blood pressure on 16 cardiovascular outcomes in

the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. J Am Soc Nephrol 2005;16(7):2170-9.

17. Peralta CA, Norris KC, Li S, Chang TI, Tamura MK, Jolly SE, et al.; KEEP Investigators. Blood pressure components and end-stage renal disease in persons with chronic kidney disease: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). Arch Intern Med 2012;172:41-7.
18. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. Diabetes Care 2014;37:2864-83.
19. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, Flynn JT, Nilsson PM, Rahman M, et al. KDOQI US commentary

on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. Am J Kidney Dis 2013;62:201-13.

20. Wheeler DC, Becker GJ. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? Kidney Int 2013;83: 377-83.
21. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. N Engl J Med 1994;330(13):877.

PREGUNTA 24

¿Cuál es el tratamiento antihipertensivo de elección en pacientes con diabetes e hipertensión arterial?

Rosario Iglesias González
Lourdes Barutell Rubio

La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo principal tanto para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como para complicaciones microvasculares. Reducir la presión arterial (PA) es particularmente beneficioso en pacientes hipertensos diabéticos¹. El tratamiento de la HTA ha demostrado ser la intervención con una mejor relación coste-efectividad en el paciente diabético, ya que reduce la mortalidad y los eventos cardiovasculares un 25 % en comparación con un tratamiento convencional, y disminuye la progresión de la retinopatía y la nefropatía diabéticas².

Si se confirman niveles de PA sistólica ≥ 140 mmHg o PA diastólica ≥ 90 mmHg, se debe iniciar tratamiento farmacológico junto con modificaciones del estilo de vida dirigidas a frenar la HTA (reducir la ingesta de sodio y alcohol y aumentar la actividad física)³. La elección de los fármacos antihipertensivos en los pacientes diabéticos se basa en su capacidad para reducir la mortalidad, prevenir eventos cardiovasculares (como el infarto de miocardio, accidente cerebrovascular [ACV] y la insuficiencia cardíaca) y retrasar la progresión de la enfermedad renal, si está presente⁴.

BLOQUEADORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina 2 (ARA2) se consideran la piedra angular del tratamiento antihipertensivo en los pacientes diabéticos⁵. Estudios anteriores han demostrado que tanto IECA como ARA2 están asociados con la prevención de aparición de diabetes mellitus (DM) en pacientes hipertensos, y son especialmente favorables en los pacientes con proteinuria o microalbuminuria⁶.

La guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), pendiente de publicación en su

actualización de 2015, hace una revisión exhaustiva de la literatura, con análisis de coste-efectividad, y los considera los fármacos de primera línea en los pacientes diabéticos con HTA⁷.

Un metaanálisis sugiere que los IECA son superiores a los ARA2 en la prevención de todas las causas de mortalidad y de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos⁸. Otro metaanálisis que incluyó muchos de los mismos ensayos encontró, en contraste con el estudio mencionado anteriormente, que los ARA2 son equivalentes a los IECA⁹, y en el estudio ONTARGET la aparición de ACV (la variable principal del estudio) fue similar con ramipril y telmisartán¹⁰.

El tratamiento combinado (que consiste en dos bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona [SRAA], ya sea el uso de un inhibidor directo de la renina con un IECA o un ARA2 o bien el uso de un IECA y un ARA2 en combinación) no se recomienda, a la luz de los resultados desalentadores tanto del Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints (ALTITUDE) como del estudio ONTARGET^{10,11}.

ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Los antagonistas del calcio han demostrado ser eficaces en la reducción de la PA en comparación con otros hipotensores y potencialmente beneficiosos en la prevención de ACV. Sin embargo, se mostraron menos eficaces en la prevención de la insuficiencia cardíaca que los bloqueadores del SRAA.

El estudio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA) comparó el empleo de un β -bloqueante (BB), atenolol, y un antagonista del calcio, amlodipino¹². El amlodipino demostró ser más eficaz en disminución de ACV, eventos cardiovasculares y la mortalidad por cualquier causa.

La superioridad del amlodipino sobre el atenolol se documentó también en el subgrupo de diabéticos, que constituía el 27 % de los pacientes del ensayo. Así, los antagonistas del calcio se recomiendan para el tratamiento de pacientes hipertensos diabéticos, especialmente en combinación con bloqueantes del SRAA.

DIURÉTICOS

Las tiazidas desempeñan un papel importante en los esquemas de tratamiento antihipertensivo de los pacientes diabéticos. En el Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), la clortalidona (un diurético similar a una tiazida) demostró ser tan eficaz como los IECA y los antagonistas del calcio en disminuir la PA, sin diferencias en el objetivo primario compuesto de enfermedad coronaria fatal e infarto de miocardio no fatal. En un subanálisis de los pacientes diabéticos de este estudio, la clortalidona fue similar al amlodipino y al lisinopril respecto a la prevención de enfermedad coronaria fatal y no fatal. Además, la prevalencia de insuficiencia cardíaca fue menor en los pacientes tratados con clortalidona que en los tratados con lisinopril o amlodipino.

Las tiazidas también han demostrado ser eficaces en reducir los eventos cardiovasculares en pacientes ancianos, tanto diabéticos como no diabéticos. En el Systolic Hypertension in the Elderly Program, que incluyó a pacientes ancianos (> 60 años) con HTA sistólica aislada, la clortalidona redujo la tasa de ACV en un 36 %, la tasa de eventos cardiovasculares mayores en un 32 % y la tasa de mortalidad por cualquier causa en un 13 %, con un beneficio similar tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos¹³.

Es significativo que en la mayor parte de estudios que mostraron ventajas con los diuréticos el fármaco empleado fue la clortalidona o la indapamida.

En un subanálisis de los 6946 pacientes diabéticos del estudio Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) la combinación de un IECA (benazepril) con amlodipino fue significativamente más eficiente en reducir la tasa de eventos cardiovasculares en comparación con la combinación de benazepril con hidroclorotiazida. Sin embargo, en un subanálisis posterior, esa superioridad desaparecía en los pacientes obesos¹⁴.

Por ello, se recomienda el uso de dosis bajas de tiazidas en diabéticos como tratamiento complementario en regímenes de combinación, supervisando los potenciales efectos adversos sobre electrolitos y alteraciones metabólicas.

β-BLOQUEANTES

La mayoría de las directrices actuales no consideran los BB un tratamiento de primera línea para la HTA, a excepción de las guías de la European Society of Hypertension y la European Society of Cardiology (ESH/ESC). Esta tendencia está basada en datos que muestran su inferioridad en la prevención de eventos cardiovasculares, sobre todo el ACV no mortal, en relación con los ARA2 o los antagonistas del calcio^{15,16}. En pacientes diabéticos, el empleo de BB ha sido polémico debido a sus potenciales efectos metabólicos adversos, con un aumento de los triglicéridos y disminución del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, el posible enmascaramiento de la hipoglucemia y el empeoramiento de sensibilidad a la insulina. No obstante, se recomienda su uso como tratamiento complementario para los pacientes que requieren tratamiento de combinación y los que tienen una indicación independiente para el empleo de BB como la insuficiencia cardíaca o la cardiopatía isquémica⁶.

α-BLOQUEANTES

Los α-bloqueantes fueron inferiores a los diuréticos en la prevención del ACV y la insuficiencia cardíaca congestiva. En el estudio de ALLHAT, la doxazosina se comparó con la clortalidona. El grupo de la doxazosina del estudio fue interrumpido a los 3,3 años por el comité de supervisión debido a un aumento del 25 % del riesgo de ACV y un aumento del 100 % del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva en comparación con el grupo de la clortalidona, sin que hubiese diferencia en la mortalidad total¹⁷. Por lo tanto, los α-bloqueantes se usan principalmente en pacientes que tienen además hiperplasia prostática, y comúnmente se consideran de tercera o cuarta línea en la terapia antihipertensiva, siempre en regímenes de combinación.

ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA

La espironolactona ha demostrado su eficacia en la reducción de la PA en pacientes con HTA resistente, en particular cuando los niveles de potasio en suero son bajos¹⁸. La adición de espironolactona al tratamiento convencional antihipertensivo en pacientes diabéticos ha demostrado ser eficaz para reducir la albuminuria¹⁹. Además, en pacientes diabéticos con albuminuria, la adición de un antagonista de la aldosterona a un IECA ha evidenciado un efecto renoprotector superior al observado con la adición de un ARA2, incluso cuando la tasa de reducción de la PA era similar.

HORA DE LA TOMA DE MEDICACIÓN ANTIHIPERTENSIVA

La evidencia sugiere que existe una asociación entre el aumento de la PA durante el sueño y la

aparición de eventos cardiovasculares. Un ensayo clínico controlado aleatorizado que incluyó a 448 pacientes diabéticos e hipertensos, con un seguimiento de 5,4 años, demostró menor aparición de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular si al menos uno de los fármacos antihipertensivos se administraba por la noche²⁰.

En una revisión sistemática de la Cochrane sobre este tema, se recomienda administrar al menos uno de los fármacos por la noche²¹.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla
1

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	El tratamiento con IECA o ARA2 en pacientes diabéticos con HTA ha demostrado reducir la aparición de eventos cardiovasculares y la mortalidad, así como la progresión de la enfermedad renal
1++	Combinado con IECA, el amlodipino fue más eficaz que el atenolol en la prevención de ACV, eventos cardiovasculares y la mortalidad por cualquier causa en pacientes diabéticos
1++	Combinado con IECA, el amlodipino fue más eficaz que la hidroclorotiazida en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes no obesos
1++	En pacientes diabéticos > 60 años con HTA sistólica, las tiazidas han demostrado reducir la tasa de ACV, eventos cardiovasculares mayores y mortalidad por cualquier causa
1+	El tratamiento con diuréticos se asoció a una menor prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva en comparación con el uso de IECA o antagonistas del calcio
1++	En relación con los ARA2 o los antagonistas del calcio, los β -bloqueantes se han mostrado inferiores en la prevención de eventos cardiovasculares, sobre todo el ACV no mortal
1+	Comparados con los diuréticos, los α -bloqueantes fueron menos eficaces en la prevención de ACV e insuficiencia cardíaca congestiva
1+	La espironolactona añadida al tratamiento convencional en pacientes diabéticos reduce la albuminuria
1+	La combinación de un IECA y un ARA2, así como el uso de cualquiera de ellos con un inhibidor directo de la renina, no ofrecen beneficios y aumentan los efectos secundarios
Grado de recomendación	Recomendación
B	Basado en sus beneficios renales, los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona se consideran la piedra angular del tratamiento antihipertensivo en pacientes diabéticos (excepto en mujeres con posibilidad de embarazo). Debería usarse un IECA y, en caso de intolerancia, cambiar a un ARA2
B	La segunda línea de tratamiento debería incluir un bloqueador de los canales de calcio o un diurético. Los primeros podrían ser superiores en pacientes no obesos, mientras que las tiazidas en dosis bajas se recomiendan como terapia de combinación, sobre todo en pacientes > 60 años con HTA sistólica y en obesos
B	Los β -bloqueantes deben emplearse en pacientes que tienen una indicación independiente para su uso, como la insuficiencia cardíaca o la cardiopatía isquémica
B	Los α -bloqueantes solo deben usarse en pacientes con diagnóstico de hiperplasia prostática
B	La espironolactona se debe añadir en pacientes con HTA resistente, sobre todo en aquellos con hipopotasemia
A	La combinación de un IECA y un ARA2, así como el uso de cualquiera de ellos con un inhibidor directo de la renina, no está recomendada
B	Al menos uno de los fármacos debe indicarse en toma nocturna
D	El tratamiento debe ser individualizado según los factores de riesgo y enfermedades concomitantes y de acuerdo a la edad del paciente y a los parámetros hemodinámicos y de laboratorio
ACV: accidente cardiovascular; ARA2: antagonistas de los receptores de la angiotensina 2; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertida de angiotensina.	

BIBLIOGRAFÍA

1. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-9.
2. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S4.
4. Bakris G, Kaplan N, Nathan D, Forman P. Treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. UpToDate. Disponible en: URL: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypertension-in-patients-with-diabetes-mellitus>. Último acceso: 22 de febrero de 2015.
5. Grossman Y, Shloma G, Grossman E. Treating hypertension in type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15(15):2131-40.
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al.; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: management of type 2 diabetes in adults. 2015. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-inconsultation/resources/type-2-diabetesguideline-consultation>. Último acceso: 22 de febrero de 2015.
8. Cheng J, Zhang W, Zhang X, Han F, Li X, He X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014;174:773.
9. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, Peng YS, Hung KY, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6008.
10. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
11. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, De Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl Med* 2012;367:2204-13.
12. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlöf B, Wedel H, Beevers G, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens* 2008;26:2103-11.
13. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;265:3255-64.
14. Weber MA, Jamerson K, Bakris GL, Weir MR, Zappe D, Zhang Y, et al. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:537-45.
15. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
16. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
17. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000;283:1967-75.
18. Guo H, Xiao Q. Clinical efficacy of spironolactone for resistant hypertension: a meta analysis from randomized controlled clinical trials. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(5):7270-8.
19. Epstein M. Adding spironolactone to conventional antihypertensives reduces albuminuria in patients with diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:310-11.
20. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1270-6.
21. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD004184.

PREGUNTA 25

¿Cuál es el tratamiento antihipertensivo de elección en los pacientes con nefropatía diabética?

Lourdes Barutell Rubio
Rosario Iglesias González

La nefropatía diabética (ND) ocurre en el 20-40 % de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) o tipo 2 (DM2) de los 20 a 25 años del inicio de la enfermedad, es un factor de riesgo independiente de muerte prematura por enfermedad cardiovascular y la causa más frecuente de insuficiencia renal terminal. La albuminuria persistente en rango de 30 a 299 mg/g es un indicador temprano de ND en la DM1 y un marcador para el desarrollo de ND en la DM2, y es un marcador bien establecido de aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular¹.

En la actualidad existe una clara evidencia de que el tratamiento antihipertensivo (particularmente con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA]) puede reducir la tasa de progresión en pacientes con DM1 y ND.

En los pacientes con DM2 y ND hay datos de la eficacia renoprotectora de los antagonistas de los receptores de la angiotensina 2 (ARA2). Sin embargo, los IECA parecen tener un beneficio similar².

En la ND establecida los estudios IDNT³ y RENAAL⁴ han demostrado un claro beneficio de los ARA2 en términos de renoprotección para un grado de control de presión arterial similar (IDNT: irbesartán frente a amlodipino o placebo; RENAAL: 50-100 mg/día de losartán frente a placebo).

Un análisis *post hoc* del estudio RENAAL⁵ mostró que el factor de riesgo más relevante para la progresión de la nefropatía fue el mayor grado de proteinuria tanto al inicio del estudio como a los seis meses de tratamiento. Por ello, uno de los objetivos adicionales del tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente diabético es intentar conseguir la máxima reducción de la proteinuria.

La elección entre IECA o ARA2 en la diabetes no se puede hacer basándonos en estudios, ya que no hay análisis comparativos en pacientes diabéticos,

salvo el estudio DETAIL⁶, que mostró igual eficacia en ambos.

El estudio ONTARGET⁷, que incluyó a diabéticos con microalbuminuria y afectación de órgano diana, exploró los posibles beneficios del bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona y mostró que el telmisartán es tan efectivo como el ramipril en la reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en pacientes con alto riesgo cardiovascular. Combinar telmisartán y ramipril no ofreció ningún beneficio adicional y se asoció con una mayor proporción de efectos adversos. También en el estudio VA NEPHRON-D, que combinó losartán con lisinopril o placebo, se constataron los efectos adversos de la terapia dual⁸.

Tampoco se ha demostrado beneficio al combinar aliskiren (un inhibidor directo de la renina) con IECA o ARA2 en el estudio ALTITUDE y sí un aumento de los efectos adversos, incluyendo accidente cerebrovascular no fatal, complicaciones renales, hipotensión arterial, por lo que el ensayo se suspendió precozmente^{9,10}.

En un metaanálisis se demuestra beneficio en usar IECA/ARA2 en todos los resultados en la DM2, incluyendo enfermedad renal terminal y duplicación de creatinina en suero, en comparación con otros antihipertensivos (principalmente antagonistas del calcio) y placebo, sin diferencias en la presión arterial, por lo que se sugiere un efecto renoprotector específico¹¹.

No se recomienda usar IECA o ARA2 en prevención primaria de la ND en pacientes normotensos y normoalbuminúricos, pero se sugiere su uso en pacientes normotensos con albuminuria ≥ 30 mg/g con alto riesgo de ND o de su progresión^{1,12}.

Para conseguir los objetivos propuestos, por lo general es necesario combinar los IECA y ARA2 con otros fármacos¹³. Un subanálisis del estudio ACCOMPLISH muestra que la asociación de un

IECA con un antagonista del calcio, en lugar de una tiazida, es más eficaz en la prevención de la duplicación de creatinina y enfermedad renal terminal, aunque menos eficaz en la prevención de la proteinuria¹⁴.

En resumen, el tratamiento farmacológico inicial de elección en la ND será un IECA, y se cambiará a un ARA2 en caso de intolerancia o efectos secundarios.

Los objetivos del tratamiento son el control de la presión arterial y la reducción de la excreción urinaria de albúmina.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	Los IECA y ARA2 son eficaces en la disminución de la progresión de la enfermedad renal caracterizada por microalbuminuria en pacientes hipertensos con DM1 y DM2
2++ IECA 1+ ARA2	Los IECA y ARA2 son más eficaces que otros antihipertensivos en evitar la progresión de la enfermedad renal caracterizada por macroalbuminuria en pacientes hipertensos con DM1 y DM2
1++	No se recomienda usar IECA o ARA2 para prevención primaria de la nefropatía diabética en pacientes normotensos y normoalbuminúricos
Grado de recomendación	
A	El tratamiento farmacológico de elección al inicio, en pacientes diabéticos e hipertensos, será un IECA o, en caso de intolerancia o efectos secundarios, un ARA2
A	No se recomienda prescribir de forma rutinaria bloqueo dual (IECA y ARA2, o combinar uno de ellos con un inhibidor directo de la renina) para evitar la progresión de la enfermedad renal o para la prevención de eventos cardiovasculares
B	No se recomienda un IECA o un ARA2 para la prevención primaria de nefropatía diabética en pacientes diabéticos que tienen presión arterial normal y sin albuminuria
C	Se sugiere un IECA o ARA2 para el tratamiento de un paciente con albuminuria de 30-299 mg/día
A	Se recomienda un IECA o ARA2 para el tratamiento de un paciente con albuminuria ≥ 300 mg/día
✓	Cuando se utilizan los IECA, ARA2 o diuréticos, se debe monitorizar la creatinina sérica y los niveles de potasio, para valorar el desarrollo de aumento de creatinina o de variaciones en el potasio
ARA2: antagonistas de los receptores de la angiotensina 2; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; IECA: inhibidores de la enzima convertida de angiotensina.	

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. Sec. 9. In Standards of Medical Care in Diabetes 2015. Diabetes Care 2015;38(Suppl 1):S58-66.
2. Bakris G, Glassock R, Nathan D, Forman P. Treatment of diabetic nephropathy. UpToDate. Disponible en: URL: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-diabetic-nephropathy>. Último acceso: 22 de febrero de 2015.
3. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-69.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851-60.
5. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. Kidney Int 2004;65:2309-20.
6. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in

- type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-61.
7. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dagenais GR, Fox K, Simoons ML, et al.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
 8. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al.; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-903.
 9. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, De Zeeuw D, Haffner SM, Richard A, et al.; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-13.
 10. St Peter WL, Odum LE, Whaley-Connell AT. To RAS or Not to RAS? The evidence for and cautions with renin-angiotensin system inhibition in patients with diabetic kidney disease. *Pharmacotherapy* 2013;33(5):496-514.
 11. Vejakama P, Thakkestian A, Lertrattananon D, Ingsathit A, Ngarmukos C, Attia J. Reno-protective effects of RAS blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia* 2012;55:566-78.
 12. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012;60(5):850-86.
 13. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
 14. Bakris GL, Serafidis PA, Weir MR, Dalhof B, Pitt B, Jamerson K, et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1173-81.

PREGUNTA 26

¿El tratamiento con estatinas disminuye las complicaciones cardiovasculares en la diabetes?

Antonio Rodríguez Poncelas

La prevención de la enfermedad cardiovascular (ECV) requiere de unos hábitos de vida cardiosaludables, y la modificación de estos hábitos es la base de la prevención de la ECV, independientemente de si el paciente toma o no toma algún tratamiento farmacológico preventivo.

Diferentes ensayos clínicos y metaanálisis han demostrado la eficacia de la administración de estatinas en la prevención de la ECV. Estos estudios en ocasiones incluyeron a pacientes en prevención primaria y secundaria, por lo que los resultados finales deben interpretarse con cautela. La administración de estatinas para la prevención de la ECV es eficaz tanto en hombres como en mujeres, en pacientes con y sin diabetes mellitus (DM) y con cualquier nivel de riesgo cardiovascular (RCV), aunque es discutible su efectividad en pacientes con RCV intermedio o bajo. La mayoría de los ensayos clínicos que muestran la eficacia de las estatinas en prevención primaria se han hecho en población anglosajona y del norte de Europa. Diferentes estudios clínicos y epidemiológicos sugieren que el valor predictivo del colesterol para presentar una enfermedad coronaria es inferior en la población del área mediterránea; con cifras similares de colesterol, la incidencia de enfermedad coronaria es de tres a cuatro veces inferior en esta población. Entre los países desarrollados España presenta una tasa baja de mortalidad por enfermedad coronaria¹.

Al analizar los diferentes ensayos clínicos observamos que los resultados son heterogéneos. En el Heart Protection Study (HPS)² se observó una reducción de la mortalidad total (reducción del riesgo absoluto [RRA]: 1,8 %; número de pacientes necesario para tratar [NNT]: 56) y una disminución de cualquier episodio relacionado con la variable principal del estudio (RRA: 5,4 %; NNT: 18), y en el HPS³ realizado en pacientes exclusivamente diabéticos, en el grupo tratado con estatinas también se contempló una reducción de los episodios principales (RRA:

4,9 %; NNT: 20). Conviene señalar que un 51 % de los diabéticos había tenido al menos un evento de ECV antes de entrar en el estudio, mezclándose pacientes en prevención primaria y secundaria (el 33 % había tenido una cardiopatía isquémica, y el 18 %, alguna enfermedad vascular). Los resultados del estudio CARDS⁴ en pacientes solo diabéticos demostraron una reducción de la variable principal en el grupo de intervención (RRA: 3,2 %; NNT: 31), pero no se observaron diferencias significativas en la mortalidad total (*hazard ratio* [HR]: 0,68; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,73-1,01). Es importante destacar que los diabéticos que participaron en el estudio CARDS tenían al menos otro factor de riesgo asociado y un RCV moderado. En cambio, en el estudio ASPEN⁵, con pacientes únicamente diabéticos, no se evidenciaron diferencias significativas en la variable principal entre el grupo control y el grupo de intervención (HR: 0,9 [IC del 95 %: 0,73-1,12]). Al analizar el subgrupo de 3638 diabéticos en el estudio ALLHAT-LLT⁶, no se constató una reducción ni en la mortalidad total (reducción del riesgo relativo [RRR]: 1,03; [IC del 95 %: 0,86-1,22]) ni en la mortalidad por causa coronaria (RRR: 0,89 [IC del 95 %: 0,71-1,10]). En el estudio ASCOT-LLA⁷ se manifestó una reducción significativa de la variable principal (RRA: 1,1 %; NNT: 99) durante los 3,3 años de seguimiento, sin observarse diferencias en la mortalidad en el momento de la interrupción del estudio. En este estudio todos los pacientes podrían considerarse de alto riesgo vascular, ya que, además de la HTA, tenían una media de 3,7 factores de riesgo vascular.

Al analizar diferentes metaanálisis y revisiones sistemáticas, percibimos la misma discordancia en los resultados finales. En el metaanálisis de Brugts et al.⁸, con un 23 % de con DM tipo 1 o tipo 2, el grupo tratado con estatinas presentó una reducción de la mortalidad total (RRA: 0,6 %; NNT: 166), de los episodios coronarios principales (RRA: 1,3 %, NNT: 91) y de los episodios vasculares cerebrales principales (RRA: 0,4 %; NNT: 250). Un 20 % de los participantes

había tenido algún episodio cardiovascular previo. En otro metaanálisis, Cholesterol Treatment Trialists (CTT)⁹, el tratamiento con estatinas en pacientes diabéticos redujo la mortalidad por cualquier causa (RRA: 0,9 %; NNT: 111); la mortalidad por enfermedad coronaria (RRA: 0,7 %; NNT: 143); la mortalidad por causa vascular (RRA: 0,8 %; NNT: 125) y la mortalidad por ictus (RRA: 1 %; NNT: 100). Cabe destacar que se incluyeron pacientes diabéticos en prevención primaria y secundaria. Los resultados del presente metaanálisis no justifica la administración de estatinas a todos los diabéticos en prevención primaria. El metaanálisis de Ray et al.¹⁰, que incluyó exclusivamente a participantes sin ECV previa, no demostró una reducción significativa de la mortalidad total en el grupo tratado con estatinas (RRR: 0,91 [IC del 95 %: 0,83-1,01]; RRA: 0,31; NNT: 322). En una revisión de la Cochrane¹¹, aunque se observó una disminución de la mortalidad en el grupo tratado con estatinas (mortalidad total, RRR: 0,83 [IC del 95 %: 0,73-0,95]) y en los episodios coronarios (RRR: 0,70 [IC del 95 %: 0,61-0,79]), el resultado obtenido no justificaría el coste y el esfuerzo ni el riesgo de los posibles efectos adversos ocasionados por la administración de estatinas. Sería necesario tratar a 1000 personas durante un año para evitar una muerte. Otro de los metaanálisis del CTT¹² analizó el efecto de las estatinas en personas de RCV bajo; aunque la disminución de las lipoproteínas de baja densidad (1,0 mmol/l) redujo el riesgo de los ECV principales (RR: 0,79 [IC del 95 %: 0,77-0,81]), los beneficios no

fueron iguales en todos los participantes. Los participantes con RCV < 5 % presentaron menor reducción de los ECV principales (RRA: 0,18; NNT: 526) que los sujetos con un RCV ≥ 30 % (RRA: 1,18; NNT: 84), lo cual pone de manifiesto que la efectividad de la administración de estatinas depende del RCV del paciente. En la revisión sistemática y metaanálisis de Chang et al.¹³, al analizar todos los estudios (pacientes con y sin DM), la administración de estatinas en pacientes diabéticos mostró beneficios tanto en prevención primaria de la ECV (*odds ratio* [OR]: 0,75 [IC del 95 %: 0,67-0,84]; $p < 0,001$) como en prevención secundaria (OR: 0,80 [IC del 95 %: 0,71-0,89]; $p < 0,001$). Sin embargo, cuando en el análisis se incluyeron solo los estudios realizados con pacientes diabéticos (CARDS, 4D y ASPEN), no se observó una reducción significativa de la ECV (OR: 0,81 [IC del 95 %: 0,64-1,02]; $p = 0,086$).

Por tanto, respondiendo a la pregunta de si debemos administrar estatinas a todos los diabéticos en la prevención primaria de la ECV, se ha de concluir que administrar estatinas a pacientes sanos exige un detallado análisis de todos los datos existentes, ya que, aun siendo fármacos bastante seguros, no son ni mucho menos inocuos.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	El tratamiento con estatinas disminuye las complicaciones cardiovasculares en la prevención secundaria de la ECV en los pacientes diabéticos
1+	El tratamiento con estatinas reduce las complicaciones cardiovasculares en la prevención primaria de la ECV en los pacientes con DM y RCV ≥ 10 % (estimado mediante la función REGICOR)
1+	La relación beneficio/daño del tratamiento con estatinas para la prevención primaria de la ECV es incierta en los diabéticos con riesgo vascular moderado y bajo
Grado de recomendación	Recomendación
A	En la prevención secundaria de la ECV, salvo contraindicación formal, todo paciente diabético ha de recibir tratamiento farmacológico con estatinas
B	En la prevención primaria de la ECV, salvo contraindicación formal, todo paciente con DM y RCV ≥ 10 % ha de recibir tratamiento farmacológico con estatinas

DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

- Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J* 2008;29:1316-26.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group.

MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.

4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al.; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
5. Knopp RH, D'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-85.
6. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
7. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H, Collins R, Beevers G, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28:1151-7.
8. Brugs JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
10. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170:1024-31.
11. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816.
12. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
13. Chang YH, Hsieh MC, Wang CY, Lin KC, Lee YJ. Reassessing the benefits of statins in the prevention of cardiovascular disease in diabetic patients. A systematic review and meta-analysis. *Rev Diabet Stud* 2013;10:157-70.

PREGUNTA 27

¿Cuándo está indicado el tratamiento con estatinas en pacientes con diabetes?

Antonio Rodríguez Poncelas

Los pacientes diabéticos presentan un riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular (ECV) dos veces superior al de los pacientes sin diabetes mellitus (DM)¹, pero el riesgo es inferior al de la población con antecedentes de enfermedad coronaria (EC)^{2,3}. En el estudio de Howard et al.⁴, las tasas de EC en pacientes diabéticos se relacionaron con la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV), y solamente los pacientes diabéticos que tenían varios FRCV asociados tuvieron tasas de EC similares a las de los pacientes no diabéticos con EC previa. Como no todos los pacientes diabéticos presentan el mismo riesgo cardiovascular (RCV), es importante individualizar el tratamiento en función de este riesgo.

Las recomendaciones sobre el tratamiento con estatinas en pacientes diabéticos varían según las distintas guías de práctica clínica y sociedades científicas, con diferentes niveles de evidencia y grados de recomendación.

- La **guía española sobre DM**⁵ recomienda considerar un tratamiento con estatinas en diabéticos con riesgo coronario ≥ 10 % según la tabla REGICOR, y en pacientes diabéticos de más de 15 años de evolución, especialmente si son mujeres.
- La **guía SIGN**⁶ aconseja administrar 40 mg de simvastatina, o 10 mg de atorvastatina, como prevención primaria a todos los pacientes con DM tipo 2 (DM2) mayores de 40 años, independientemente de las cifras basales de colesterol, e intensificar el tratamiento con 80 mg de atorvastatina si presentan un síndrome coronario agudo, revascularización cardíaca o evidencia angiográfica de EC.
- La **guía canadiense**⁷ recomienda la administración de estatinas en el paciente diabético en las siguientes situaciones: si presenta ECV; pacientes con DM2 ≥ 40 años y en los pacientes diabéticos menores de 40 años si muestran complicaciones microvasculares o si tienen más de 30 años y el tiempo de evolución de su DM es superior a los 15 años.
- La **European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes (ESC/EASD)**⁸ recomienda la administración de estatinas en pacientes con DM tipo 1 (DM1) y DM2 de muy alto riesgo: presencia de ECV, con uno o más FRCV o lesión de órgano diana con el objetivo de alcanzar un colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl) o al menos una reducción del 50 % si no se puede alcanzar el objetivo. En los pacientes con DM2 sin otro FRCV y sin lesiones de órgano diana se recomienda el tratamiento con estatinas con el objetivo de alcanzar un c-LDL $< 2,5$ mmol/l (< 100 mg/dl) y considerar el tratamiento con estatinas en los pacientes con DM1 de alto RCV independientemente de los niveles de c-LDL.
- El **Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC) y la Sociedad Española de Cardiología**⁹ proponen medidas similares a las de la ESC/EASD: administrar estatinas en pacientes con DM1 y DM2 con uno o más FRCV o lesión de órgano diana, con el objetivo de alcanzar un c-LDL $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl) o al menos una reducción del 50 % si no se puede alcanzar el objetivo. En pacientes con DM1 y DM2 sin otros FRCV ni daño de órgano diana, se recomienda el tratamiento con estatinas con el objetivo de alcanzar un c-LDL $< 2,5$ mmol/l (< 100 mg/dl).
- La nueva guía de tratamiento del colesterol sérico del **American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)**¹⁰ considera a los pacientes diabéticos uno de los cuatro grupos principales para la prescripción de estatinas y recomienda la administración de dosis moderadas en los pacientes diabéticos de 40 a 75 años de edad con un c-LDL entre 70 y 189 mg/dl y sin ECV y dosis altas de estatinas si el RCV a 10 años es $\geq 7,5$ % (estimado con una nueva función específica), sin tener que alcanzar unos objetivos específicos de c-LDL.

- La guía del **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**¹¹ recomienda el tratamiento con 20 mg de atorvastatina a todos los pacientes con DM2 con un RCV (estimado con la tabla de riesgo QRISK2) a los 10 años $\geq 10\%$. También aconseja el tratamiento con estatinas en pacientes con DM1 mayores de 40 años, o con más de 10 años de evolución de la DM, o que tengan una nefropatía establecida u otros FRCV asociados.
- Las indicaciones de la **American Diabetes Association (ADA)**¹² para el tratamiento del colesterol sanguíneo en la DM siguen las recomendaciones del ACC/AHA y sugieren la administración y dosis de estatinas según el RCV y no según los niveles de c-LDL. En los pacientes con DM que han tenido alguna ECV, recomiendan administrar dosis altas de estatinas; en los pacientes con DM menores de 40 años pero que tienen algún FRCV, prescribir dosis moderadas o altas de estatinas; y en los pacientes con DM entre 40 y 75 años sin FRCV, considerar la administración de dosis moderadas de estatinas.

Las estatinas son efectivas en la prevención secundaria de la ECV, por lo que se aconseja su uso independientemente de las cifras de colesterol en este tipo de pacientes. Asimismo, son efectivas en la prevención primaria de la ECV en pacientes diabéticos con alto riesgo vascular. No obstante, la relación beneficio/daño es más incierta en los diabéticos con riesgo vascular moderado y bajo^{13,14}. Se consideran

dosis altas de estatinas la administración de 40-80 mg de atorvastatina o 20-40 mg de rosuvastatina; dosis moderadas: 10-20 mg de atorvastatina, 5-10 mg de rosuvastatina, 20-40 mg de simvastatina o 40-80 mg de pravastatina. La combinación de estatinas con fibratos o niacina no ha demostrado beneficios cardiovasculares adicionales, por lo que no se recomienda asociar estos fármacos. En el caso de presentar una intolerancia a las estatinas, es preferible intensificar las medidas no farmacológicas, reducir la dosis o cambiar de estatina. No se aconseja realizar el tratamiento con estatinas con el objetivo de alcanzar unas determinadas cifras de control de c-LDL. La prevención cardiovascular del paciente diabético exige la valoración del RCV mediante una tabla de cálculo del riesgo calibrada para nuestra población. Se recomienda utilizar las tablas del proyecto REGICOR.

Si bien este documento provee recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo de los niveles de colesterol en la prevención de la ECV en los diabéticos, y puede ajustarse a las necesidades clínicas de la mayoría de los pacientes, no es un sustituto del juicio clínico, considerando cuidadosamente las características clínicas y circunstancias individuales de cada paciente.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	Las estatinas son efectivas en la prevención secundaria de la ECV en los pacientes con DM independientemente de las cifras basales de colesterol
1+	Las estatinas son efectivas en la prevención primaria de la ECV en pacientes diabéticos con alto riesgo vascular
1+	La relación beneficio/daño de las estatinas es más incierta en los diabéticos con riesgo vascular moderado y bajo
Grado de recomendación	
A	Se recomienda administrar dosis moderadas de estatinas en pacientes con DM y ECV independientemente de las cifras basales de colesterol; en pacientes que hayan sufrido un síndrome coronario agudo, se debe administrar dosis altas de estatinas
B	Se recomienda administrar dosis moderadas de estatinas a los pacientes con DM sin ECV previa y con un riesgo cardiovascular $\geq 10\%$ según las tablas REGICOR
C	Se aconseja administrar dosis moderadas de estatinas a los pacientes con DM con niveles de colesterol total ≥ 320 mg/dl o colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad ≥ 240 mg/dl y en ausencia de otros factores de riesgo vascular
C	Se recomienda administrar dosis moderadas de estatinas a los pacientes con DM con un filtrado glomerular < 45 ml/min/1,73 m ² o un cociente albúmina/creatinina ≥ 300 mg/g
C	Se sugiere administrar dosis moderadas de estatinas a los pacientes con DM y más de 15 años de evolución de la enfermedad

DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Emerging Risk Factors Collaboration. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
2. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26(2):142-8.
3. Cano JF, Baena-Díez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al.; on behalf of the REGICOR and GEDAPS Investigators. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients. *Diabetes Care* 2010;33:2004-9.
4. Howard BV, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care* 2006;29:391-7.
5. Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Guías de práctica clínica en el SNS. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline. 2010. Disponible en: URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116>. Último acceso: 22 de febrero de 2015.
7. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013;29:151e67.
8. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-87.
9. Posicionamiento del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología en el tratamiento de las dislipemias. Divergencia entre las guías europea y estadounidense. *Rev Esp Cardiol* 2014;67:913-9.
10. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934.
11. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. National Clinical Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
12. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. Sec. 8. In *Standards of Medical Care in Diabetes-2015*. *Diabetes Care* 2015;38 (Suppl 1):S49-57.
13. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170:1024-31.
14. Reiner Ž. Statins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:453-64.

CRIBADO Y PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES MICROVASCULARES (EXCEPTO EL PIE DIABÉTICO)

- Pregunta 28.** ¿Hay que realizar el cribado de la retinopatía diabética?
¿Cada cuánto tiempo? ¿Cómo?
- Pregunta 29.** ¿Hay que realizar el cribado de la nefropatía diabética?
¿Cada cuánto tiempo? ¿Cómo?
- Pregunta 30.** ¿Cuál es el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria?
- Pregunta 31.** ¿Cuál es el tratamiento de pacientes con neuropatía periférica dolorosa?
- Pregunta 32.** ¿Cuál es el tratamiento de la disfunción eréctil en el paciente varón con diabetes mellitus tipo 2?
- Pregunta 33.** ¿Debemos realizar un cribado de higiene bucodental en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

PREGUNTA 28

¿Hay que realizar el cribado de la retinopatía diabética? ¿Cada cuánto tiempo? ¿Cómo?

Pedro Muñoz Cacho

¿HAY QUE REALIZAR EL CRIBADO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA?

Volumen de la evidencia

La justificación para realizar el cribado se sustenta en que la patología se puede diagnosticar en estadios iniciales; además, existen intervenciones eficaces para retrasar su evolución^{1,2}, y esta patología afecta a un gran número de pacientes. Con respecto al número de personas con diabetes mellitus tipo 2 afectadas, es importante tener en cuenta que se ha observado una tendencia decreciente en la prevalencia de la retinopatía diabética (RD) en las últimas décadas³, aunque hay grandes discrepancias en cuanto a la prevalencia en cada país, que oscila entre el 10 y el 48 %^{4,5}; por lo tanto, es imprescindible disponer de datos locales para diseñar los programas de intervención. En España hay muchos estudios de prevalencia recientes, pero que también comunican cifras dispares que oscilan entre el 5,8 y casi el 30 %⁶⁻¹⁰. La RD puede estar presente en el momento del diagnóstico en un 5-20 %^{11,12}. En nuestro país las cifras probablemente estén próximas al 5 %, aunque no hay estudios poblacionales representativos que lo confirmen.

En la actualidad se dispone de intervenciones que han demostrado su eficacia actuando: a través del control estricto de la glucemia, la presión arterial y la dislipemia¹, o por medio del tratamiento con láser de las lesiones retinianas².

Aplicabilidad

La aplicabilidad de los estudios no realizados en España es discutible, dadas las diferencias en el grado de control de los factores de riesgo de RD existentes en cada país. Además, los estudios de más de 10 años pueden no reflejar la situación actual. Los estudios de intervención para retrasar la aparición de complicaciones sí son aplicables en España.

Consistencia

No hay consistencia en cuanto a la prevalencia de la RD, ni en España ni en el resto del mundo. En cuanto a la eficacia de las intervenciones sobre los factores de riesgo, hay estudios discrepantes^{13,14}.

Relevancia

Las intervenciones se han demostrado eficaces. Esto tiene gran importancia clínica, al evitar o retrasar tanto los casos de ceguera como las disminuciones de la agudeza visual; es decir, que se incide positivamente mejorando la calidad de vida del paciente. La reciente revisión de la Colaboración Cochrane estima que el tratamiento con láser reduce el riesgo de progresión de la retinopatía en un 50 %².

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Véase la tabla 1.

¿CADA CUÁNTO TIEMPO SE DEBE REALIZAR EL CRIBADO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA?

Volumen de la evidencia

En el año 2003 se publicó el estudio Liverpool Diabetes Eye Study¹⁵, cuyo objetivo principal era cuantificar la incidencia acumulada anual de cualquier grado de RD, maculopatía y RD amenazante para la visión en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, para calcular el intervalo óptimo del cribado. Los autores proponían en sus conclusiones que un intervalo de tres años puede ser seguro en pacientes sin RD, y anual o con una frecuencia más corta en pacientes con los grados más altos de RD.

Desde esta fecha se ha acumulado evidencia a favor de la seguridad del intervalo de tres años, para los pacientes sin RD en el examen inicial y buen control de los factores de riesgo (hemoglobina glucosilada,

Tabla 1

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2+	Sobre la prevalencia en España de RD en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la actualidad
1++	Eficacia del control estricto de la glucemia, presión arterial y dislipemia en el inicio o la progresión de la RD
1++	Eficacia del tratamiento de fotocoagulación con láser para la RD proliferativa
Grado de recomendación	Recomendación
A	Se recomienda realizar un cribado de RD a los pacientes con diagnóstico reciente
A	Se aconseja hacer un cribado de RD a todos los pacientes en los controles posteriores
A	Se recomienda el control estricto de la glucemia, presión arterial y lípidos en pacientes con RD
A	Se recomienda un tratamiento de fotocoagulación con láser a los pacientes con RD proliferativa, y en casos seleccionados de RD no proliferativa grave
RD: retinopatía diabética.	

presión arterial, lípidos y duración de la diabetes mellitus tipo 2)¹⁶⁻¹⁹. Además, existe evidencia de estudios nacionales de calidad similar a los internacionales que corrobora la seguridad de esta estrategia²⁰. En resumen, podemos concluir que en la actualidad se propone individualizar el intervalo en función no solamente del grado de RD detectado, sino también teniendo en cuenta los datos clínicos del paciente. Esto supone un reto, ya que es necesario conocer estos factores de riesgo (hemoglobina glucosilada, presión arterial, lípidos, años de evolución, etc.) para establecer la frecuencia del próximo examen; es decir, que no sería fijo (cada año o cada dos años) para todos los pacientes sin RD. Para simplificar la indicación de este intervalo personalizado ya se han diseñado programas informáticos, como el Retina-Risk^{TM21}, validados en varios países.

En el año 2013 se publicó una revisión sistemática²² con los estudios publicados hasta diciembre de 2012 en la que se incluyeron 15 estudios. En esta revisión el intervalo recomendado en los diferentes estudios oscilaba entre uno y cuatro años. En enero de 2015 se publicó otra revisión sistemática que incluye estudios publicados hasta octubre de 2013²³.

La guía de práctica clínica del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomienda la revisión anual en pacientes sin lesiones de RD, aunque esta guía ha actualizado desde mayo de 2008 sus recomendaciones para la RD; en este sentido hay autores que urgen a su actualización debido a la relevante evidencia disponible en estos siete años transcurridos en esta área de la atención al paciente con diabetes mellitus tipo 2²⁴; está previsto que para octubre de 2015 se publique la nueva guía del NICE. En este sentido, un reciente informe del National Institute for Health Research del Reino Unido concluye: «In the absence of personalised, risk-based screening intervals,

screening every 3 years is cost-effective»²⁵, y usando una estrategia basada en el cálculo del riesgo individual puede ser de hasta cinco años. El estudio se realizó empleando datos de Gloucestershire. En los estándares de la American Diabetes Association de 2015 se recomienda considerar el cribado cada dos años si no hay evidencia de RD en uno o más exámenes. Sin embargo, en el texto se afirma: «In a population with well-controlled type 2 diabetes, there was essentially no risk of development of significant retinopathy with a 3-year interval after a normal examination», basado en la evidencia aportada en el artículo de 2011 de Agardh y Tabarat-Khani¹⁶. Las guías de referencia más importantes no han incorporado la evidencia actualmente disponible sobre la frecuencia segura para los pacientes sin RD y buen control de los factores de riesgo. La única guía nacional europea de la cual tenemos constancia que recomienda la frecuencia cada tres años en pacientes sin RD es la de Suecia²⁶, publicada en febrero de 2015. El consenso de la redGDPS²⁷ recomienda el cribado cada dos años para pacientes sin RD y con buen control metabólico y corta duración de la DM2. En España, solamente la guía de Osakidetza, editada en febrero de 2014, recomienda el intervalo de tres años para pacientes sin RD²⁸.

Aplicabilidad

Los estudios internacionales son aplicables en España. Además, se dispone de un estudio reciente nacional con resultados similares a los internacionales.

Consistencia

Hay consistencia entre los estudios que recomiendan el intervalo de tres años; pero hay estudios que describen incidencias de RD altas en pacientes sin RD y, por tanto, siguen aconsejando la fre-

cuencia anual o cada dos años. Asimismo, hasta ahora las guías no recomiendan (salvo las excepciones reseñadas anteriormente) la frecuencia de tres años.

Relevancia

Establecer una frecuencia de uno, dos o tres años tiene implicaciones económicas y organizativas, además de ser de importancia para el paciente. Si la frecuencia es cada tres años, se disminuirán las visitas en un 40-61 %, según las estimaciones de diferentes autores¹⁶⁻²⁰.

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Véase la tabla 2.

Justificación de la recomendación

Se precisan más estudios para comprobar que el intervalo de tres años es seguro. Es posible que en el futuro se individualice aún más el período de tiempo entre exámenes y pueda oscilar entre 3 y 60 meses. Es aconsejable valorar el grado de control de los factores de riesgo de RD conocidos para individualizar la indicación de la frecuencia del cribado. Por este motivo es necesario evaluar los programas informáticos de cálculo del intervalo de cribados. Con respecto a la guía anterior, se ha aumentado el nivel de evidencia, ya que se han publicado varios estudios de calidad aceptable.

¿CÓMO SE DEBE REALIZAR EL CRIBADO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA?

Volumen de la evidencia

El procedimiento recomendado para realizar el cribado es la cámara no midriática, que ha demostrado su eficacia para detectar lesiones de RD²⁹. Existen varios consensos, nacionales y europeos, que indi-

can las técnicas más adecuadas para realizar el cribado^{30,31}; no son coincidentes, pero las diferencias son escasas. En términos generales, estas directrices coinciden con las realizadas por la American Academy of Ophthalmology en 2004³², y se confirman en la actualización de octubre de 2014³³.

Sin embargo, la ejecución de dichas técnicas en los diferentes países es muy variada, incluso en un mismo país: las distintas regiones difieren en la forma de aplicarlo. Hay muchos modelos organizativos que han demostrado ser eficaces para detectar la RD, cada uno con sus ventajas e inconvenientes, y que pretenden adaptarse a los recursos disponibles en cada área geográfica, que pueden ser muy diferentes.

Hay dos aspectos en los que divergen los programas de cribado: el número de fotografías y la utilización de midriasis. En cuanto al número, una sola fotografía centrada entre la mácula y la papila es suficiente para los programas de cribado³²; el uso de midriasis reduce el número de fotografías no evaluables, pero el discreto aumento en la sensibilidad y especificidad en la detección de RD no compensa las desventajas de su utilización sistemática^{33,34}.

Existen varios sistemas de clasificación de las lesiones de RD, pero es posible establecer equivalencias entre ellos. En general, toman como referencia el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Uno de los sistemas de uso internacional es la escala clínica internacional de gravedad de la RD³⁵.

Los expertos de la Diabetes UK recomiendan que los programas de cribado tengan una sensibilidad mayor del 80 % y una especificidad mayor del 95 %, y un porcentaje de fotografías no válidas para la clasificación de la RD inferior al 5 %; esto implica que periódicamente se debe medir la calidad del cribado para constatar que se hace con la calidad adecuada. Hay estudios que demuestran que estos estándares

Tabla
2

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2++	Cribado en el momento del diagnóstico
2+	Cribado para los pacientes sin RD
1+	Cribado para los pacientes con RD
Grado de recomendación	Recomendación
B	Se recomienda realizar un cribado para detectar la RD en el momento del diagnóstico
C	Se recomienda llevar a cabo un cribado cada tres años si no hay RD
A	Se aconseja realizar un cribado cada dos años a los pacientes con RD leve no proliferativa que tengan buen control de la presión arterial, glucémico y lipídico
A	Se recomienda el cribado anual a los pacientes con RD leve no proliferativa mal controlados
RD: retinopatía diabética.	

de calidad los cumplen algunos programas pero no todos³⁶⁻³⁹.

Aplicabilidad

La aplicabilidad en España de algunos programas internacionales, es decir, de cómo se ejecutan los diferentes programas, es dudosa debido a que la disponibilidad de recursos materiales y de adiestramiento de los profesionales puede ser muy diferente. Por este motivo no hay uniformidad en la ejecución de los programas de cribado, que en varias comunidades autónomas formalmente no existen y, en las que se llevan a cabo, se ejecutan de forma muy variada.

Consistencia

Existe una gran variabilidad en la forma de aplicar los programas de cribado. Los resultados alcanzados también varían entre los diversos países y regiones.

Relevancia

Tienen trascendencia las diferentes formas de ejecutar el cribado. El profesional que realiza la retinografía puede ser: no sanitario, personal de enfermería, médico de Atención Primaria, oftalmólogo u otro especialista. Dependiendo de quién realiza la retinografía, el programa se deberá centralizar en uno o varios hospitales o se deberá descentralizar a los centros de salud. Según quién interprete inicialmente las fotografías, las necesidades formativas y la sensibilidad y especificidad de la prueba pueden variar. Si se utiliza o no miđriasis tiene importancia para el paciente y, por tanto, puede repercutir en la adherencia y cobertura del programa. Es decir, que cómo se ejecute el cribado tiene relevancia para el sistema sanitario y los pacientes.

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Véase la tabla 3.

Tabla 3 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2++	Empleo de la cámara no midriática de 45°
2+	Realización de una única fotografía digital como método de cribado de RD
2+	Ejecución de la retinografía sin midriasis
3	Eficacia de los programas de mejora continua de calidad
Grado de recomendación	
B	Se recomienda la cámara de retina digital no midriática de 45°
C	Se aconseja la realización de una única fotografía como método de cribado de la RD
C	Se recomienda la realización de la prueba sin midriasis y, solamente si no es posible obtener una fotografía de calidad, dilatar la pupila con tropicamida
D	Se sugiere evaluar periódicamente los programas para conocer la sensibilidad, especificidad y porcentaje de retinografías no válidas para establecer la clasificación de RD

RD: retinopatía diabética.

BIBLIOGRAFÍA

- Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research Group. Author information. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* 2014;121(12):2443-51.
- Evans JR, Michelessi M, Virgili G. Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11: CD011234.
- Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376(9735):124-36.
- Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R, Taylor HR, Zimmet PZ, Shaw JE. Prevalence of diabetic retinopathy in type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabet Med* 2013;30(4):387-98.
- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-64.
- Rodríguez-Poncelas A, Miravet-Jiménez S, Casellas A, Barrot-De La Puente JF, Franch-Nadal J, López-Simarro F, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes who had recorded diabetic retinopathy from retinal photographs in Catalonia (Spain). *Br J Ophthalmol* 2015;99(12): 1628-33.
- Rubino A, Rousculp MD, Davis K, Wang J, Girach A. Diagnosed diabetic retinopathy in

- France, Italy, Spain, and the United Kingdom. *Prim Care Diabetes* 2007;1(2):75-80.
8. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* 2012;35(4):774-9.
9. Romero-Aroca P, Fernández-Balart J, Baget-Bernaldiz M, Martínez-Salcedo I, Méndez-Marín I, Salvat-Serra M, et al. Changes in the diabetic retinopathy epidemiology after 14 years in a population of Type 1 and 2 diabetic patients after the new diabetes mellitus diagnosis criteria and a more strict control of the patients. *J Diabetes Complications* 2009;23(4):229-38.
10. Alonso-Morán E, Orueta JF, Fraile JI, Arteagoitia Axpe JM, Marqués González ML, Toro Polanco N, et al. The prevalence of diabetes-related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country. *BMC Public Health* 2014;14:1059.
11. Looker HC, Nyangoma SO, Cromie D, Olson JA, Leese GP, Black M, et al.; Scottish Diabetic Retinopathy Screening Collaborative; Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in Scotland. *Diabetologia* 2012;55(9):2335-42.
12. Tapp RJ, Shaw JE, Harper CA, De Courten MP, Balkau B, McCarty DJ, et al.; AusDiab Study Group. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. *Diabetes Care* 2003;26(6):1731-7.
13. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-72.
14. Sandbæk A, Griffin SJ, Sharp SJ, Simmons RK, Borch-Johnsen K, Rutten GE, et al. Effect of early multifactorial therapy compared with routine care on microvascular outcomes at 5 years in people with screen-detected diabetes: a randomized controlled trial: the ADDITION-Europe Study. *Diabetes Care* 2014;37(7):2015-23.
15. Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP; Liverpool Diabetic Eye Study. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet* 2003;361(9353):195-200.
16. Agardh E, Tababat-Khani P. Adopting 3-year screening intervals for sight-threatening retinal vascular lesions in type 2 diabetic subjects without retinopathy. *Diabetes Care* 2011;34(6):1318-9.
17. Aspelund T, Thórnírsdóttir O, Olafsdóttir E, Gudmundsdóttir A, Einarisdóttir AB, Mehlsen J, et al. Individual risk assessment and information technology to optimise screening frequency for diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2011;54(10):2525-32.
18. Lund SH, Aspelund T, Kirby P, Russell G, Einarsson S, Palsson O, et al. Individualised risk assessment for diabetic retinopathy and optimisation of screening intervals: a scientific approach to reducing healthcare costs. *Br J Ophthalmol* 2015. pii: bjophthalmol-2015-307341.
19. Van der Heijden AA, Walraven I, Van 't Riet E, Aspelund T, Lund SH, Elders P, et al. Validation of a model to estimate personalised screening frequency to monitor diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2014;57(7):1332-8.
20. Soto-Pedre E, Pinies JA, Hernáez-Ortega MC. External validation of a risk assessment model to adjust the frequency of eye-screening visits in patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2015;29(4):508-11.
21. Risk Medical Solutions [internet]. Disponible en: URL: <http://risk.is/>. Último acceso: 25 de septiembre de 2015.
22. Echouffo-Tcheugui JB, Ali MK, Roglic G, Hayward RA, Narayan KM. Screening intervals for diabetic retinopathy and incidence of visual loss: a systematic review. *Diabet Med* 2013;30(11):1272-92.
23. Taylor-Phillips S, Mistry H, Leslie R, Todkill D, Tsertsvadze A, Connock M, et al. Extending the diabetic retinopathy screening interval beyond 1 year: systematic review. *Br J Ophthalmol* 2015; 100(1):105-14. pii: bjophthalmol-2014-305938.
24. Chalk D, Pitt M, Vaidya B, Stein K. Can the retinal screening interval be safely increased to 2 years for type 2 diabetic patients without retinopathy? *Diabetes Care* 2012;35(8):1663-8.
25. Scanlon PH, Aldington SJ, Leal J, Luengo-Fernández R, Oke J, Sivaprasad S, et al. Development of a cost-effectiveness model for optimisation of the screening interval in diabetic retinopathy screening. *Health Technol Assess* 2015;19(74):1-116.
26. National Board of Health and Welfare. National guidelines for diabetes. Stockholm: Socialstyrelsen; 2010. Disponible en: URL: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19803/2015-4-12.pdf>. Último acceso: 25 de septiembre de 2015.
27. Barrot J, Franch J, Gírbés JA, Gálvez M, Pareja A, Romero P, et al. Consenso en el cribado de la retinopatía diabética. *Diabetes Práctica* 2014;5:107-10.
28. Gobierno Vasco. Diabetes, complicaciones macrovasculares y microvasculares. Vitoria: Osakidetza; 2014. Disponible en: URL: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/gpc_diabetes/es_comp/adjuntos/resumen_tiempo.pdf. Último acceso: 25 septiembre de 2015.
29. Tapp RJ, Svoboda J, Fredericks B, Jackson AJ, Taylor HR. Retinal photography screening programs to prevent vision loss from diabetic retinopathy in rural and urban Australia: a review. *Ophthalmic Epidemiol* 2015;22(1):52-9.
30. Barrot J, Franch J, Gírbés JA, Gálvez M, Pareja A, Romero P, et al. Consenso en el cribado de la retinopatía diabética. *Diabetes Práctica* 2014;5:107-10.
31. Gibbins RL, Owens DR, Allen JC, Eastman L. Practical application of the European Field

- Guide in screening for diabetic retinopathy by using ophthalmoscopy and 35 mm retinal slides. *Diabetologia* 1998;41(1):59-64.
- 32.** Williams GA, Scott IU, Haller JA, Maguire AM, Marcus D, McDonald HR. Single-field fundus photography for diabetic retinopathy screening: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2004;111(5):1055-62.
- 33.** American Academy of Ophthalmology. Screening for diabetic retinopathy – 2014. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2014. Disponible en: URL: <http://www.aao.org/clinical-statement/screening-diabetic-retinopathy--june-2012>. Último acceso: 25 de septiembre de 2015.
- 34.** Murgatroyd H, Ellingford A, Cox A, Binnie M, Ellis JD, MacEwen CJ, et al. Effect of mydriasis and different field strategies on digital image screening of diabetic eye disease. *Br J Ophthalmol* 2004;88(7):920-4.
- 35.** Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110(9):1677-82.
- 36.** Farley TF, Mandava N, Prall FR, Carsky C. Accuracy of primary care clinicians in screening for diabetic retinopathy using single-image retinal photography. *Ann Fam Med* 2008;6(5):428-34.
- 37.** Bernardes R, Serranho P, Lobo C. Digital ocular fundusimaging: a review. *Ophthalmologica* 2011;226(4):161-81.
- 38.** Pérez-de-Arcelus M, Andonegui J, Serrano L, Eguzkiza A, Maya JR. Diabetic retinopathy screening by general practitioners using non-mydriaticretinography. *Curr Diabetes Rev* 2013;9(1):2-6.
- 39.** Cook S, Staff RT, Goatman KA, Olson JA; Scottish Diabetic Retinopathy Screening collaborative. Quality assurance in diabetic retinal screening in South Africa. *S Afr Med J* 2014;104(10):700-4.

PREGUNTA 29

¿Hay que realizar el cribado de la nefropatía diabética? ¿Cada cuánto tiempo? ¿Cómo?

Xavier Mundet Tudurí

Por las implicaciones en el manejo del paciente diabético, actualmente se considera más indicado hablar de enfermedad renal diabética, definida por la disminución de la función renal (filtrado glomerular [FG] disminuido: inferior a 60 ml/min/1,73 m²) o por la detección de daño renal (excreción urinaria de albúmina [EUA] por encima de la normalidad) durante al menos tres meses consecutivos.

Existen suficientes estudios longitudinales que muestran que la EUA y el descenso del FG se asocian a un incremento no solo de riesgo de eventos renales (fallo renal tratado con diálisis o trasplante, fallo renal agudo y progresión de la enfermedad renal), sino también de morbilidad cardiovascular y global.

Un metaanálisis de estudios de cohorte evidenció que la presencia de EUA elevada en pacientes diabéticos implica un aumento del riesgo de mortalidad general (riesgo relativo [RR]: 1,9; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,7-2,1), de mortalidad cardiovascular (RR: 2,0 [IC del 95 %: 1,7-2,3]) y de mortalidad coronaria (RR: 1,9 [IC del 95 %: 1,5-2,3])¹.

Un estudio de cohortes mostró que la disminución del FG entre 60 y 89 ml/min/1,73 m² conlleva un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular (RR: 1,14 [IC del 95 %: 0,01-1,29]), y si el FG es de 30-59 ml/min/1,73 m², el RR será de 1,59 (IC del 95 %: 1,28-1,98)².

Finalmente, otro estudio de cohortes constató que la alteración de ambos (ascenso de la EUA y descenso del FG combinados) multiplica el riesgo de morbilidad cardiovascular y cerebrovascular y de mortalidad global³.

Por dicho motivo, la guía de práctica clínica del National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁴ recomienda el cribado no solo de la EUA, sino también del FG.

CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica, según el descenso del FG y la elevación de la EUA, se clasifica⁵ en varios estadios (tabla 2), los cuales (como hemos comentado) se asocian a un riesgo creciente de padecer un evento cardiovascular (mortalidad global y cardiovascular) o renal (fallo renal tratado con diálisis o trasplante, fallo renal agudo y progresión de la enfermedad renal).

CRIBADO DE LA ENFERMEDAD RENAL

La determinación del FG es muy costosa, por lo que se han propuesto diversas ecuaciones para estimar el FG, obtenidas a partir de la medida de la concentración de creatinina sérica, la edad, el sexo y la etnia. Estas ecuaciones son más exactas que la medida de la creatinina sérica aislada.

La ecuación del grupo de trabajo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) es actualmente la recomendada, ya que es la que presenta una mayor exactitud y capacidad predictiva del FG real⁶ y tiene una buena relación con la mortalidad global y cardiovascular o con el riesgo de presentar enfermedad renal crónica⁷.

El método de cribado de la EUA actualmente recomendado en Atención Primaria, por la facilidad en su determinación y su buena correlación con la EUA total excretada durante las 24 horas (patrón de oro), se basa en la cuantificación de la cantidad de albúmina y de creatinina en la orina y el cálculo del cociente entre la concentración de albúmina y de creatinina.

El cribado de la EUA mediante el cociente albúmina/creatinina calculado en la primera orina matinal⁸ ha demostrado ser el método de diagnóstico de la

nefropatía diabética con el valor predictivo más elevado.

El límite entre la normalidad y la nefropatía se ha estandarizado en una concentración de 30 mg/g (3,4 mg/mmol), independientemente del sexo. Cifras superiores a 300 mg/g (34 mg/mmol) se consideran EUA grave.

La detección de una EUA elevada se puede deber a situaciones clínicas transitorias (infección de orina, insuficiencia cardíaca, fiebre, etc.) que pueden falsear el resultado. Ante una EUA elevada se recomienda confirmarla en una segunda determinación

en un intervalo de tres meses antes de realizar un diagnóstico definitivo.

Una revisión sistemática de los estudios publicados entre 2005 y 2010 ha evidenciado que el cribado anual del FG y la EUA en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es coste-eficiente⁹ para la prevención de eventos renales.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2+	La presencia de FG disminuido o EUA elevada en pacientes diabéticos se asocia a un incremento de eventos cardiovasculares o renales. La presencia de ambas alteraciones eleva el riesgo
2++	La guía de práctica clínica del NICE recomienda la determinación anual de FG y de EUA mediante el cociente albúmina/creatina en la orina matinal
3	La determinación anual del FG y la EUA es coste-eficiente para la prevención de enfermedad renal
Grado de recomendación	Recomendación
B	Se recomienda el cribado de la EAU y el FG en el momento del diagnóstico inicial de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y, posteriormente, con una periodicidad anual
C	El método recomendado de determinación de la EUA es el cociente albúmina/creatinina
C	El método recomendado de determinación del FG es el CDK-EPI
CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; EUA: excreción urinaria de albúmina; FG: filtrado glomerular; NICE: National Institute for Health and Care Excellence.	

Tabla 2 Pronóstico de la enfermedad renal crónica a partir del filtrado glomerular y la excreción urinaria de albúmina

Pronóstico de la ERC según el FGe y albuminuria: KDIGO 2012				Categorías por albuminuria, descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g < 3 mg/mmól	30-299 mg/g 3-29 mg/mmól	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmól
Categorías por FGe, descripción y rango (ml/min/1,73 m²)	G1	Normal o alto	< 90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-11			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	< 15			

ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Excreción urinaria de albúmina: 1 mg/g = 0,113 mg/mmól; 30 mg/g (3,4 mg/mmól).

BIBLIOGRAFÍA

1. Newman DJ, Mattock MB, Dawnay AB, Kerry S, McGuire A, Yaqoob M, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess* 2005;9:iii-vi, xiii-163.
2. Drury PL, Ting R, Zannino D, Ehnholm C, Flack J, Whiting M, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria are independent predictors of cardiovascular events and death in type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 2011;54:32-43.
3. Svensson MK, Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdottir S. Albuminuria and renal function as predictors of cardiovascular events and mortality in a general. *Diab Vasc Dis Res* 2013;10:520-9.
4. National Institute for Clinical Excellence. Chronic kidney disease early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. NICE guideline 182. 2014. Disponible en: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182>. Último acceso: febrero de 2015.
5. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:S6-308.
6. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
7. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations for estimating GFR levels above 60 ml/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis* 2010;56:486-95.
8. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Brenner BM, Cooper ME, Parving HH, Shahinfar S, et al. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Nephrol* 2010;21:1355-60.
9. Farmer AJ, Stevens R, Hirst J, Lung T, Oke J, Clarke P, et al. Optimal strategies for identifying kidney disease in diabetes: properties of screening tests, progression of renal dysfunction and impact of treatment-systematic review and modelling of progression and cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2014;18:1-128.

PREGUNTA 30

¿Cuál es el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria?

Xavier Mundet Tudurí

No es infrecuente que los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2 presenten en algún momento evolutivo de la enfermedad daño renal (nefropatía diabética), que se manifiesta por una excreción urinaria de albúmina (EUA) elevada (clásicamente denominada microalbuminuria). El estudio UKPS demostró que la mejor intervención para prevenir la progresión de la enfermedad renal es el estricto control de la presión arterial (PA)¹ y de la glucemia², independientemente del fármaco utilizado. La guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomienda en los pacientes con DM tipo 2 y EUA elevada una PA inferior a 130/80 mmHg y una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) inferior al 7 %.

Más allá del adecuado control de la PA, se han realizado diversos estudios para determinar si algún fármaco antihipertensivo, independientemente de su efecto hipotensor, presenta un beneficio adicional en la prevención de la enfermedad renal y su evolución hacia la insuficiencia renal.

Una reciente revisión Cochrane³ realizada a partir de 26 ensayos clínicos que incluyen a 61 264 pacientes concluye que en presencia de normoalbuminuria, tanto si el paciente es hipertenso como si es normotenso, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), comparados con el placebo (riesgo relativo [RR]: 0,71; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,56-0,89) y los antagonistas del calcio (RR: 0,60; IC del 95 %: 0,42-0,85), reducen el riesgo de evolución a nefropatía (microalbuminuria, proteinuria o ambos), así como el riesgo de muerte en comparación con placebo (RR: 0,71; IC del 95 %: 0,56-0,89). La misma revisión concluye que los beneficios encontrados con los IECA no son aplicables a los antagonistas de los receptores de la angiotensina 2 (ARA2), de los cuales se requieren más estudios.

En los pacientes que ya presentan una EUA elevada (microalbuminuria) se ha constatado también el beneficio de los IECA, tanto en pacientes con DM tipo 1

(hipertensos y normotensos) como en pacientes con DM tipo 2^{4,5}.

En cuanto a los ARA2, el losartán y el irbesartán han demostrado reducir el riesgo de progresión a fallo renal en pacientes con microalbuminuria^{6,7}. Un reciente metaanálisis ha confirmado este efecto protector de los ARA2⁸.

La revisión Cochrane⁴ concluye que tanto los IECA como los ARA2 son eficaces en cuanto a variables de resultado renales (insuficiencia renal terminal, duplicación de creatinina sérica, progresión de micro a macroalbuminuria y regresión de macro a microalbuminuria).

A pesar de que los dos bloqueantes de la angiotensina (IECA y ARA2) son eficaces en monoterapia, el uso conjunto de ellos no aumenta la eficacia sobre la prevención de la nefropatía diabética. Varios ensayos clínicos recientes han evidenciado que la asociación no solo no es superior a la monoterapia^{9,10}, sino que también aumenta los efectos indeseables¹¹.

Si, a pesar de todo, se considera a un paciente candidato a esta opción de tratamiento combinado, se le debería remitir a la atención especializada.

Recientemente, se ha publicado un metaanálisis¹² donde se comparan directamente los IECA con los ARA2 (además de compararlos con antagonistas del calcio y β -bloqueantes). Se evaluaron variables de resultado, como la muerte por cualquier causa, la hemodiálisis o doblar la creatinina. Los IECA mostraron un efecto superior al de los ARA2, aunque no estadísticamente significativo, respecto a la reducción de cualquiera de los tres eventos.

Como se ha señalado anteriormente, existe evidencia sólida sobre el aumento de riesgo en los pacientes con DM y microalbuminuria mantenida. A estos pacientes se les puede dar prioridad para recibir intervenciones multifactoriales a fin de reducir su morbilidad

cardiovascular. Un ensayo¹³ demostró que una intervención multifactorial que incluye dieta, ejercicio moderado, terapia para dejar de fumar, IECA (dosis equivalente de 100 mg de captopril) y losartán en caso de intolerancia, 100 mg de ácido acetilsalicílico, control de la PA con cifras objetivo de 130 mmHg, control glucémico con objetivo de la HbA_{1c} del 6,5 % y colesterol < 175 mg/dl disminuye el riesgo de la variable combinada compuesta por muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal, *bypass*, angioplastias, accidente cerebrovascular, amputación y

cirugía por arteriopatía periférica (*hazard ratio* ajustada: 0,47 [IC del 95 %: 0,22-0,74]; número de pacientes necesario para tratar: 5). Hay que tener en cuenta que esta intervención fue realizada por un equipo multidisciplinar (médico, enfermera y dietista) en un hospital especializado en DM.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Veáse la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	La medida más eficaz para prevenir la nefropatía diabética es el adecuado control de la PA (< 130/80 mm Hg), si la EUA > 30 mg/g, y de la glucemia (HbA _{1c} < 7 %)
1+	En pacientes hipertensos normoalbuminúricos, el tratamiento con IECA ha demostrado prevenir la aparición de nefropatía (microalbuminuria) y la muerte
1+	En pacientes hipertensos con nefropatía, el tratamiento con IECA o ARA2 ha demostrado prevenir la progresión de la nefropatía
1+	La eficacia de los IECA y los ARA2 sobre la nefropatía diabética es similar, y ninguno de ellos muestra una superioridad respecto al otro
1++	La combinación de IECA y ARA2 no aumenta la eficacia de administrarlos en monoterapia, sino que incrementa el riesgo de efectos secundarios
1++	Una intervención multidisciplinar y multifactorial sobre diferentes factores de riesgo cardiovascular (HbA _{1c} < 6,5 %, PA < 130 mmHg, colesterol < 175 mg/dl, ácido acetilsalicílico, abandono del tabaco, dieta y ejercicio) disminuye la morbimortalidad asociada a la DM
Grado de recomendación	Recomendación
A	En los pacientes con DM y nefropatía el control adecuado de la PA y de la glucemia enlentece su progresión y disminuye los eventos renales finales
A	Los pacientes diabéticos hipertensos sin nefropatía deberán tratarse preferentemente con IECA
A	Los pacientes con DM y nefropatía (hipertensos y normotensos) deberían ser tratados preferentemente con un IECA. Los ARA2 son el tratamiento alternativo cuando los IECA no se toleran, ya que su eficacia es similar
A	No se recomienda el uso combinado de IECA y ARA2
✓	Los IECA-ARA2 deben utilizarse con precaución en pacientes con sospecha de estenosis de la arteria renal. Se recomienda la monitorización de la creatinina plasmática y el potasio a las dos semanas del inicio de un tratamiento
A	En pacientes con DM tipo 2 y nefropatía, se recomienda una intervención multifactorial (medidas sobre estilo de vida y terapia farmacológica) a cargo de un equipo multidisciplinar con una preparación adecuada
ARA2: antagonistas de los receptores de la angiotensina 2, DM: diabetes mellitus; EUA: excreción urinaria de albúmina; HbA _{1c} : hemoglobina glucosilada; IECA: enzima convertidora de la angiotensina; PA: presión arterial.	

BIBLIOGRAFÍA

1. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
3. Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GFM. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004136.

4. Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin convertint enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progressionof diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006257.
5. Hirst JA, Taylor KS, Stevens RJ, Blacklock CL, Roberts NW, Pugh CW, et al. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on type 1 and type 2 diabetic patients with and without early diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2012;81(7):674-83.
6. Brenner BM, Cooper ME, De ZD, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-9.
7. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851-60.
8. Vejakama P, Thakkestian A, Lertrattananon D, Ingsathit A, Ngarmukos C, Attia J. Renoprotective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia* 2012;55(3):566-78.
9. Fernández Juárez G, Luno J, Barrio V, De Vinuesa SG, Praga M, Goicoechea M, et al. Effect of dual blockade of the renin-angiotensin system on the progression of type 2 diabetic nephropathy: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2013;61(2):211-8.
10. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N engl J Med* 2008;358(15):1547-59.
11. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al.; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369(20):1892-903.
12. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, Peng YS, Hung KY, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6008.
13. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(5):383-93.

PREGUNTA 31

¿Cuál es el tratamiento de pacientes con neuropatía periférica dolorosa?

Lucio Gabriel Sánchez Cabrero

La neuropatía periférica dolorosa surge como consecuencia directa de las anomalías somatosensoriales en las personas diabéticas, y es atribuible a alteraciones metabólicas y microvasculares como resultado de la exposición hiperglucémica crónica y otros factores de riesgo cardiovascular¹.

Al iniciar el tratamiento, un objetivo sería conseguir una disminución del dolor de al menos un 50 %. El tratamiento del dolor mejora la calidad de vida del paciente, pero no influye sobre la progresión de la neuropatía. La evidencia actual sobre el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa es limitada, por la falta de evaluaciones estandarizadas del dolor, efectos secundarios de los fármacos y de calidad de vida. Son necesarios ensayos clínicos de más larga duración. Además, la relación coste-eficacia de estos fármacos está poco estudiada, lo cual será cada vez más importante al limitarse cada vez más los recursos sanitarios².

En una revisión sistemática reciente de estudios realizados con duloxetina, se ha visto que hay pruebas suficientes de calidad moderada de que las dosis de 60 y 120 mg son efectivas para tratar el dolor en la neuropatía periférica diabética, pero dosis menores no lo son. No se requieren ensayos adicionales³.

En la última revisión de la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), se recomienda amitriptilina, duloxetina, gabapentina o pregabalina como tratamiento inicial para el dolor neuropático (excepto neuralgia del trigémino). Si el fármaco inicial no es eficaz o no se tolera, se ofrecerá otro de los tres fármacos restantes, y si tampoco es efectivo habrá que cambiar de nuevo. Se debe considerar el tramadol si se necesita terapia de rescate aguda y usar crema de capsaicina para pacientes con dolor localizado o que no toleren tratamientos orales⁴.

Los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina han demostrado un beneficio sólido en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa para lograr una reducción del dolor en un 50 %.

Los antidepresivos tricíclicos son igualmente eficaces y tienen la ventaja de un precio menor; por contra, producen efectos indeseables como hipotensión ortostática, estreñimiento, somnolencia y disfunción eréctil².

En una revisión Cochrane sobre antiepilépticos publicada recientemente, se avala el uso solo de gabapentina y pregabalina en neuropatía diabética dolorosa. No hay evidencia sobre qué pacientes deben usar uno u otro fármaco y en qué orden deben utilizarse. Para otros fármacos antiepilépticos, incluyendo la carbamazepina, no había pruebas suficientes sobre su eficacia⁵. Sin embargo, en un estudio retrospectivo español se vio que los costes totales fueron significativamente inferiores en los pacientes tratados con pregabalina que en los del grupo de la gabapentina, debido principalmente a menores costes sanitarios⁶.

Estudios controlados frente a placebo demuestran la eficacia de fármacos opioides como la oxicodona, el sulfato de morfina, el tramadol y el tapentadol en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. Son inconvenientes importantes la tolerancia, el síndrome de abstinencia y el riesgo de un uso indebido. Por tanto, se pueden considerar cuando con varios agentes de primera línea, en monoterapia o en asociación, no se logra el control del dolor⁴.

Un ensayo clínico aleatorizado comparó la eficacia de la duloxetina y la pregabalina en combinación frente a dosis plenas de ambas moléculas en monoterapia; este estudio muestra que la combinación de ambos fármacos no es superior a la eficacia de cada uno de ellos por separado en dosis plenas. Como objetivo secundario, reveló una mayor eficacia de la duloxetina frente a la pregabalina en dosis estándares, pero con dosis máximas el efecto se iguala⁷.

En una reciente revisión sistemática se demostró que la duloxetina, la gabapentina, la pregabalina, la venlafaxina y la amitriptilina fueron significativamente eficaces frente a placebo en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. Si buscamos el balance

beneficio/riesgo, es mejor la gabapentina; después, la venlafaxina, la pregabalina, la duloxetina en combinación con gabapentina, la duloxetina sola, el placebo y la amitriptilina (por este orden). No se pudo incluir el ácido valproico por la falta de estudios⁹.

El Grupo Internacional de Consenso sobre la Neuropatía Diabética, después de haber revisado cuidadosamente toda la literatura disponible sobre el

tratamiento farmacológico del dolor en la neuropatía diabética, recomienda como agentes de primera línea los antidepresivos tricíclicos, la duloxetina, la pregabalina y la gabapentina⁹.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Veáse la tabla 1.

Tabla 1

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	Los antidepresivos tricíclicos, la duloxetina, la pregabalina y la gabapentina reducen significativamente el dolor en los pacientes con neuropatía diabética
1+	Los fármacos opioides como la oxycodona, el sulfato de morfina, el tapentadol y el tramadol reducen el dolor, pero presentan inconvenientes en cuanto a la tolerancia y el síndrome de abstinencia
1++	La capsaicina disminuye el dolor en tratamientos tópicos en pacientes diabéticos con neuropatía dolorosa y en aquellos que no toleran fármacos orales
Grado de recomendación	
A	Se recomienda el uso de antidepresivos tricíclicos, duloxetina, gabapentina y pregabalina para el tratamiento del dolor neuropático en el paciente diabético. La elección de uno u otro dependerá de las singularidades del paciente, de sus comorbilidades y de los efectos secundarios y contraindicaciones de cada fármaco
B	Cuando la respuesta al tratamiento sea insuficiente, se pueden combinar los fármacos anteriores o añadir opioides (se pueden usar como medicación de rescate), vigilando la respuesta y los efectos adversos
B	Se recomienda utilizar capsaicina tópica o lidocaína tópica si el dolor es localizado o cuando no se toleren los tratamientos orales. La estimulación eléctrica percutánea puede ser una alternativa como tratamiento adicional en las terapias de primer nivel

BIBLIOGRAFÍA

1. Tesfaye S, Boulton AJM, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, et al.; en nombre del Grupo de Expertos Neuropatía Diabética Toronto. Diabetic neuropathies: update o definitions, diagnostic, criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285-93.
2. Peltier A, Goutman SA, Callaghan BC. Painful diabetic neuropathy. *BMJ* 2014;348:g1799.
3. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD007115.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain – pharmacological management. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2013. Disponible en: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/evidence/neuropathic-pain-pharmacological-management-full-guideline-191621341> [actualizado: diciembre de 2014]. Último acceso: febrero de 2015.
5. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD010567.
6. Sicras A, Rejas J, Navarro R, Planas A. Adding pregabalin or gabapentin for the management of community-treated patients with painful diabetic peripheral neuropathy: a comparative cost analysis. *Clin Drug Investiq* 2013;33(11):825-35.
7. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tölle T, Bouhassira D, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The «COMBO-DN Study»—a multinational randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathy pain. *Pain* 2013;154(12):2616-25.
8. Rudroju N, Bansal D, Talakkokkula ST, Gudalaka K, Hota D, Bhansali A, et al. Comparative efficacy and safety of six antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy: a network meta-analysis. *Pain Physician* 2014;17(2):203.
9. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup SH, Perkins BA, Baconja M, et al. Toronto Expert Panel Diabetic Neuropathy Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27(7):629-38.

PREGUNTA 32

¿Cuál es el tratamiento de la disfunción eréctil en el paciente varón con diabetes mellitus tipo 2?

Ana Moreno Moreno
Francisco Carlos Carramiñana Barrera

VOLUMEN DE LA EVIDENCIA: INTRODUCCIÓN Y REVISIONES O ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS O ESTUDIOS PUBLICADOS

La disfunción eréctil (DE) afecta a un 34-45 % de los pacientes varones con diabetes mellitus (DM). Un 40 % de los pacientes varones con DM tipo 2 (DM2) mayores de 60 años tiene DE, según numerosos estudios^{1,2}.

Los factores de riesgo incluyen: edad avanzada, tabaquismo, control glucémico inadecuado, dislipemia, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, micro o macroangiopatía, neuropatía y disfunción gonadal diabéticas y problemas psicológicos. A esto se añaden los efectos secundarios sobre la función sexual masculina de alguno de los fármacos utilizados en estos pacientes.

Como prevención primaria, aunque no hay ensayos clínicos aleatorizados, sí hay estudios que demuestran que un control estricto de la glucemia puede prevenir la DE, (el Diabetes Control and Complications Trial [DDCT] y el United Kingdom Prospective Diabetes Study [UKPDS])³⁻⁵; sin embargo, no revierte la DE ya establecida^{3,5}.

El mal control glucémico, la antigüedad de la enfermedad, el uso de diuréticos, las complicaciones microvasculares y la enfermedad cardiovascular pueden aumentar la gravedad de la DE⁶⁻⁸.

Es recomendable hacer una revisión anual de la función sexual del paciente con DM2 para evaluar una posible DE y dar información y educación sanitarias de todas las posibles causas y tratamientos de la DE^{2,9}.

Existe evidencia sólida de que los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (iPDE-5) (sildenafil, tadalafil y vardenafil) son muy eficaces en la mejora de la DE en varones con DM2¹⁰⁻¹³.

En una revisión sistemática y metaanálisis de la Cochrane de ocho ensayos clínicos aleatorizados realizados entre los años 1998 y 2004, se concluyó que los iPDE-5 constituyen el tratamiento de elección en la DE del paciente con DM¹⁰. Las contraindicaciones para el uso de los iPDE-5 incluyen la angina inestable, la cardiopatía isquémica sin tratamiento y el uso concomitante de nitratos¹. La posición de consenso del American College of Cardiology y la American Heart Association es que el uso de los iPDE-5 es seguro en la enfermedad coronaria estable si el paciente no está tomando nitratos.

En los últimos años hay estudios que refuerzan esta evidencia de los iPDE-5¹⁴⁻¹⁶. Y algunos abren una línea de investigación acerca de que el sildenafil puede mejorar la función endotelial disminuyendo el estrés oxidativo y la inflamación sistémica^{17,18}.

Otros estudios apuntan la mejoría al combinar los iPDE-5 con la testosterona para paliar la insuficiencia gonadal del paciente, lo que puede aumentar el efecto terapéutico en un porcentaje importante de casos¹⁹⁻²¹.

En algunos estudios hay mejoría de la DE en el paciente con DM2 tras la práctica de ejercicio y pérdida de peso^{22,23}.

La apomorfina sublingual puede ser una alternativa a los iPDE-5 cuando estos estén contraindicados. Son más eficaces que el placebo pero menos que el sildenafil².

El alprostadil por vía intracavernosa es eficaz frente a placebo en la mejora de la DE².

Una reciente revisión Cochrane ha analizado los estudios aleatorizados o cuasi aleatorizados que evalúan la eficacia de las intervenciones psicosociales en la DE en población general que incluía a pacientes varones con DM2. Se encontró heterogeneidad estadística. Los autores concluyeron que la psicoterapia puede ser efectiva, pero que la respuesta al tratamiento varía en-

tre subgrupos. La combinación de sildenafil con terapia grupal se mostró más eficaz que solo el sildenafil¹.

Cuando el paciente no responde al tratamiento con iPDE-5 o estos estén contraindicados, se le debe derivar a Urología para valorar tratamiento quirúrgico¹.

APLICABILIDAD

Tanto el tratamiento preventivo de evaluar anualmente la función sexual, informar y ofrecer posibilidades terapéuticas como el tratamiento médico con iPDE-5 son aplicables en nuestra población. Ambos constituyen la primera línea del tratamiento de la DE en el paciente varón con DM2.

CONSISTENCIA

Hay acuerdo en las diferentes guías de introducir el cribado anual para evaluar el grado de DE del varón

con DM2. También hay acuerdo en cuanto al tratamiento con iPDE-5^{2,6}.

Si esto falla, se contemplan otros tratamientos, como la apomorfina, la testosterona si hay hipogonadismo, el alprostadilo por vía intracavernosa y la derivación al urólogo para valorar el tratamiento quirúrgico.

RELEVANCIA/IMPACTO CLÍNICO

La presencia de DE tiene una importancia capital para la calidad de vida del paciente varón con DM2, de manera que se debe investigar su existencia para ofertar tratamientos eficaces.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	La administración de iPDE-5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) es eficaz para el tratamiento de la DE en el paciente varón con DM
1–	En pacientes con DM2 y DE que no responden a los iPDE-5, el alprostadilo intracavernoso y la apomorfina sublingual han sido eficaces
Grado de recomendación	Recomendación
A	El tratamiento con iPDE-5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) es de elección en las personas con DM2 y DE
B	El tratamiento con apomorfina o alprostadilo se debe considerar cuando no sean efectivos los anteriores
D	En caso de fracaso con los anteriores tratamientos, se puede realizar una valoración quirúrgica
DE: disfunción eréctil; DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; iPDE-5: inhibidores de la fosfodiesterasa 5.	

BIBLIOGRAFÍA

1. Canadian Diabetes Association. Management of Cardiovascular disease in patients with diabetes: the 2008 Canadian Diabetes Association guidelines. CMAJ 2008;179(9):920-6.
2. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08. Madrid: Plan Nacional para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. Ann Intern Med 1995;122:561-8.
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86.
5. El-Sakka AI, Hassoba HM, Sayed HM, Tayeb KA. Pattern of endocrinal changes in patients with sexual dysfunction. J Sex Med 2005;2:551-8.
6. Kalter-Leivovici O, Wainstein J, Ziv A, Harman-Bohem I, Murad H, Raz I; Israel Diabetes Research Group (IDRG) Investigators. Clinical, socioeconomic, and lifestyle parameters associated with erectile dysfunction among diabetic men. Diabetes Care 2005;28:1739-44.
7. Gazzaruso C, Solerte SB, Pujia A, Coppola A, Vezzoli M, Salvucci F, et al. Erectile dysfunction as predictor of cardiovascular events and death in diabetic patients with angiographically proven asymptomatic coronary artery disease: a potential

- protective role for statins and 5-phosphodiesterase inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2040-4.
8. Ma RC, So WY, Yang X, Yu LW, Kong AP, Ko GT, et al. Erectile dysfunction predicts coronary heart disease in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2045-50.
9. NICE. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes. National clinical guideline for management in primary and secondary care. Clinical guideline, n.º 66. 2008
10. Vardi M, Nini A. Phosphodiesterase inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD002187.
11. Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA, Smith MD. Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial, Sildenafil Diabetes Study Group. *JAMA* 1999;281:421-6.
12. Golsdtein I, Young JM, Fischer J, Bangerter K, Segerson T, Taylor T; Vardenafil Diabetes Study Group. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care* 2003;26:777-83.
13. Saez de Tejada I, Anglin G, Knight JR, Emmick JT. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2159-64.
14. Hatzichristou D, Gambla M, Rubio-Aurioles E, Buvat J, Brock GB, Spera G, et al. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction. *Diabet Med* 2008;25(2):138-46.
15. La Vignera S, Calogero AE, Cannizzaro MA, Condorelli R, Noto Z, Vicari E. Tadalafil and modifications in peak systolic velocity (Doppler spectrum dynamic analysis) in the cavernosal arteries of patients with type 2 diabetes after continuous tadalafil treatment. *Minerva Endocrinol* 2006;31(4):251-61.
16. Blonde L. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with diabetes and cardiovascular risk factors: a retrospective analysis of pooled data from placebo-controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2006;22(11):2111-20.
17. Burnett AL, Strong TD, Trock BJ, Jin L, Bivalacqua TJ, Musicki B. Serum biomarker measurements of endothelial function and oxidative stress after daily dosing of sildenafil in type 2 diabetic men with erectile dysfunction. *J Urol* 2009;181(1):245-51.
18. Aversa A, Vitale C, Volterrani M, Fabbri A, Spera G, Fini M, et al. Chronic administration of sildenafil improves markers of endothelial function in men with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008;25(1):37-44.
19. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male* 2003;6:1-7.
20. Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 2004;172:658-63.
21. Kalinchenko SY, Kozlov GI, Gontcharov NP, Katsiya GV. Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone. *Aging Male* 2003;6:94-9.
22. Wing RR, Rosen RC, Fava JL, Bahnson J, Brancati F, Gendrano IN, et al. Effects of weight loss intervention on erectile function in older men with type 2 diabetes in the Look AHEAD trial. *J Sex Med* 2010;7(1 Pt 1):156-65.
23. Rosen RC, Wing RR, Schneider S, Wadden TA, Foster GD, West DS, et al. Erectile dysfunction in type 2 diabetic men: relationship to exercise fitness and cardiovascular risk factors in the Look AHEAD trial. *J Sex Med* 2009;6(5):1414-22.

PREGUNTA 33

¿Debemos realizar un cribado de higiene bucodental en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

Javier Díez Espino

INTRODUCCIÓN

Junto con las complicaciones macro y microvasculares, la hiperglucemia también se puede asociar a patología bucodental y, más concretamente, a la enfermedad periodontal (EPO), que es la más frecuente e importante¹. La EPO es considerada por algunos autores como la sexta complicación de la diabetes mellitus (DM)².

La EPO es una infección crónica bacteriana que afecta a la encía y al hueso que soportan los dientes, y está causada por bacterias anaerobias gram-negativas que están presentes en la placa bacteriana adherida a los dientes. Las toxinas producidas por estos microorganismos actúan localmente provocando una inflamación crónica de la encía, edema y su sangrado. A medida que la inflamación progresa, la encía se desprende del diente, la placa penetra más profundamente hasta que alcanza el hueso, provoca su destrucción y la del ligamento periodontal con la pérdida de sujeción del diente al alveolo y la eventual caída de este o la necesidad de su extracción.

La DM (tanto tipo 1 como tipo 2) multiplica por dos o tres el riesgo de EPO. El mal control de los niveles de glucemia y el grado de este se han relacionado con la aparición de EPO y su gravedad. Padece EPO multiplica por seis el riesgo de tener un peor control glucémico. También se relaciona con una mayor frecuencia de retinopatía y neuropatía, con un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares y, en los casos de EPO grave, una mayor mortalidad cardiovascular (riesgo relativo [RR]: 2-3), mayor mortalidad por nefropatía (RR: 8,5) y enfermedad renal terminal (RR: 3) y una mayor prevalencia de micro/macroalbuminuria (RR: 2) de forma dependiente de la gravedad de la EPO³. En pacientes sin DM, la presencia de EPO predice la progresión de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), y estos cambios podrían indicarnos su influencia en

el desarrollo de DM en los años posteriores, pero la influencia de la presencia de EPO en la incidencia de DM no se ha podido corroborar⁴. El bajo nivel educativo también se relaciona con una mayor frecuencia de EPO⁵.

Tras lo anteriormente mencionado, parece que existe una íntima relación entre la EPO y la DM y que se trata de una relación bidireccional^{6,7}.

VOLUMEN DE LA EVIDENCIA

No disponemos de estudios de intervención que demuestren que el tratamiento de la EPO puede producir una reducción de la incidencia de DM2 o de sus complicaciones.

Se han publicado varios metaanálisis⁸⁻¹² en los que se concluye que el tratamiento de la EPO puede contribuir a reducir alrededor del 0,4 % los niveles de HbA_{1c}.

En sus recomendaciones de 2015¹³, la American Diabetes Association indica la valoración de EPO por parte de un odontólogo, pero considera que actualmente la eficacia de las intervenciones sobre EPO en el control de la HbA_{1c} sigue siendo controvertida, especialmente en lo referido a la influencia en los niveles de HbA_{1c} del tratamiento no quirúrgico¹⁴.

Respecto a la prevención, una buena higiene oral mediante cepillado parece ser la mejor intervención¹⁵. Algunos estudios refieren mejores resultados con los cepillos eléctricos con acción de oscilación-rotación¹⁶.

APLICABILIDAD

Las medidas preventivas de EPO (exploración, higiene bucodental y su consejo) son sencillas y poco costosas. Las intervenciones sobre la EPO no se

encuentran cubiertas por la sanidad pública y pueden ser costosas tanto en tiempo como en recursos económicos.

munes en cuanto a criterios diagnósticos, pautas de prevención y tratamiento, y suelen tener una duración corta.

CONSISTENCIA

Los estudios de prevención e intervención adolecen de ser de pequeño tamaño y de falta criterios co-

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación	
Nivel de evidencia	
2+	La presencia de EPO favorece un peor control de la HbA _{1c} y un mayor riesgo de complicaciones
2+	La presencia de DM favorece la aparición de EPO
1-	Las intervenciones odontológicas realizadas sobre la EPO pueden mejorar el control de la HbA _{1c} en aproximadamente un 0,4 %
1+	El tratamiento no quirúrgico de la EPO en pacientes diabéticos no mejora la HbA _{1c}
1-	La higiene dental es la intervención clave en la prevención y el tratamiento de la EPO
Grado de recomendación	
B	La exploración de dientes y encías debe constituir una exploración básica en la valoración inicial y en el seguimiento periódico del paciente con DM
B	A los pacientes diabéticos se les debe ofrecer consejo sobre higiene dental
C	Se debe recomendar tratamiento odontológico a los pacientes con EPO y DM
DM: diabetes mellitus; EPO: enfermedad periodontal; HbA _{1c} : hemoglobina glucosilada.	

BIBLIOGRAFÍA

- Negrato CA, Tarzia O. Buccal alterations in diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2010;2:3.
- Löe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:329-34.
- Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol* 2013;84(4 Suppl):S135-52.
- Ide R, Hoshuyama T, Wilson D, Takahashi K, Higashi T. Periodontal disease and incident diabetes: a seven-year study. *J Dent Res* 2011;90:41-6.
- Boillot A, El Halabi B, Batty GD, Rangé H, Czernichow S, Bouchard P. Education as a predictor of chronic periodontitis: a systematic review with meta-analysis population-based studies. *PLoS One* 2011;6:e21508.
- Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol* 2001;6:99-112.
- Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* 2012;55:21-31.
- Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(5): CD004714.
- Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:421-7.
- Liew AK, Punnanithinont N, Lee YC, Yang J. Effect of non- surgical periodontal treatment on HbA1c: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aust Dent J* 2013;58:350-7.
- Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Periodontol* 2013;84:958-73.
- Janket SJ. Scaling and root-planing (SRP) may improve glycemic control and lipid profile in patients with chronic periodontitis (CP) and type 2 diabetes (DM2) in a specific subgroup: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Evid Based Dent Pract* 2014;14:31-3.
- American Diabetes Association Initial Evaluation and Diabetes Management Planning. Standards

of medical care in diabetes-2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1): S17-9.

14. Engbretson SP, Hyman LG, Michalowicz BS, et al. The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2523-32.
15. Van der Weijden GA, Hioe KP. A systematic review of the effectiveness of self-performed mechanical plaque removal in adults with gingivitis using a manual toothbrush. *J Clin Periodontol* 2005;32(Suppl 6):S214-28.
16. Robinson PG, Deacon SA, Deery C, Heanue M, Walmsley AD, Worthington HV, et al. Manual versus powered toothbrushing for oral health. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD002281.

PIE DIABÉTICO

- Pregunta 34.** ¿Hay que realizar el cribado del pie diabético? ¿Con qué frecuencia?
¿Con qué método?
- Pregunta 35.** ¿Hay que realizar el cribado de la arteriopatía periférica en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2? ¿Con qué prueba?
- Pregunta 36.** ¿Cuáles son las medidas preventivas más eficaces para prevenir complicaciones del pie diabético?
- Pregunta 37.** ¿Cuál es la eficacia de las intervenciones para tratar las úlceras del pie diabético?

PREGUNTA 34

¿Hay que realizar el cribado del pie diabético? ¿Con qué frecuencia?
¿Con qué método?

Rosario Iglesias González
Pilar Roura Olmeda

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones relacionadas con el pie diabético, úlceras y amputaciones, como consecuencia de la neuropatía diabética con o sin coexistencia de artropatía periférica, representan la mayor causa de morbilidad y discapacidad, con un elevado coste para la sanidad. En Inglaterra se estima en 580 millones de libras, que representan el 0,6 % del gasto del Servicio Nacional de Salud, de los cuales más de la mitad (307 millones de libras) se gastaron en la atención a las úlceras en Atención Primaria y la comunidad¹.

Las úlceras del pie diabético pueden ser prevenibles con una adecuada estrategia que comprenda el cribado, la clasificación del riesgo y medidas efectivas de prevención y tratamiento².

Son factores de riesgo modificables asociados a úlceras, complicaciones en el pie o amputaciones: neuropatía, enfermedad vascular periférica, deformidades en el pie o callos plantares³.

Son también factores de riesgo de úlceras en el pie diabético: úlcera previa en el pie (riesgo relativo [RR]: 1,6), amputación previa de la extremidad inferior (RR: 2,8), diabetes de larga evolución (10 años) (*odds ratio* [OR]: 3,0), mal control glucémico (hemoglobina glucosilada > 9 %; OR: 3,2), mala visión (agudeza visual: 20/40; RR: 1,9), disminución de pulsos (OR: 1,8) y deformidad en los pies (OR: 1,6)^{4,5}, entre otros.

VOLUMEN DE LA EVIDENCIA

¿Hay que realizar el cribado del pie diabético?

La guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y la National Evidence-Based Guideline australiana⁶ recomiendan realizar el cribado tomando en consideración un ensayo clínico aleatorizado⁷ sobre un programa de cribado y protección del pie diabético realizado en 2001 pacientes

ambulatorios con diabetes mellitus tipo 2 que identificó a 192 pacientes de alto riesgo. Estos fueron aleatorizados a recibir un programa de intervención (visitas semanales al podólogo e higiene de mantenimiento, calzado protector y educación sobre la higiene diaria y el calzado) frente a cuidados habituales. En el grupo de intervención se observó una tendencia no significativa a presentar menos úlceras y amputaciones menores y reducciones significativas en amputaciones superiores a los dos años. En los pacientes que tenían úlceras se redujeron las amputaciones. La intervención fue coste-efectiva.

En un ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo en centros de Atención Primaria⁸, un programa estructurado con revisión anual, identificación y tratamiento de pacientes de alto riesgo mejoró el conocimiento y actitudes de los pacientes y profesionales y la utilización de servicios.

Existen diversos estudios con diseños menos sólidos, como estudios antes-después⁹ o estudios prospectivos¹⁰, que evalúan el impacto de programas que incluyen cribado, estratificación del riesgo y medidas preventivas y de tratamiento en función del riesgo, y que muestran reducciones en la incidencia de amputaciones. En estos estudios el cribado lo efectúan podólogos y enfermeras entrenadas, habitualmente en el contexto de equipos multidisciplinares o en unidades especializadas de pie o de diabetes, con programas estructurados.

La guía de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)¹¹ recomienda, asimismo, el cribado sistemático de todos los pacientes diabéticos.

¿Con qué frecuencia?

La guía del NICE² recomienda la clasificación del paciente en cuatro categorías de riesgo en función de los factores de riesgo, e indica una frecuencia diferente de revisiones para cada categoría, pero al menos anual (tabla 1).

Riesgo (clasificación)	Características	Frecuencia de inspección
Bajo riesgo	Sensibilidad conservada, pulsos palpables	Anual
Riesgo aumentado	Neuropatía o ausencia de pulsos u otro factor de riesgo	Cada 3-6 meses (visitas de control)
Alto riesgo	Neuropatía o pulsos ausentes junto con deformidad o cambios en la piel o úlcera previa	Cada 1-3 meses
Pie ulcerado		Tratamiento individualizado, posible derivación. Cada 1-3 meses tras la curación

La actual guía de la SIGN recomienda el cribado anual basándose en un estudio observacional prospectivo¹² en el que se demostró que el 99,6 % de los pacientes clasificados en el grupo de riesgo bajo en el cribado permanecían libres de ulceración a los 1,7 años de seguimiento (valor predictivo negativo: 99,6 %; intervalo de confianza: 99,5-99,7 %) y tenían 83 veces menos probabilidades de desarrollar úlceras que los pacientes clasificados en el grupo de riesgo alto y 6 veces menos que los del grupo de riesgo moderado; por lo tanto, en los pacientes de riesgo bajo sería adecuada la revisión anual. La clasificación de riesgo recomendada en esta guía es similar a la de la guía del NICE, si bien no se hacen recomendaciones concretas respecto a la frecuencia de revisiones.

La American Diabetes Association (ADA)³ mantiene la necesidad del cribado (al menos anual) en todos los pacientes diabéticos, apoyándose en el informe de la *task force* de su Foot Care Interest Group, refrendado por la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)¹³.

¿Con qué método?

En los estudios y guías revisados, los métodos utilizados para identificar a pacientes de alto riesgo fueron:

- Inspección cuidadosa visual del pie para identificar deformidades anatómicas (prominencias óseas, incremento de la anchura del pie, pérdida de masa muscular, dedos en garra, dedos en martillo, etc.), lesiones en la piel, alteraciones de las uñas, hiperqueratosis o presencia de amputaciones previas e inspección minuciosa del calzado.
- Evaluación de neuropatía sensorial mediante la exploración con monofilamento de 10 mg y otra exploración (diapasón de 128 Hz, *pinprick test*, reflejos aquileos, biotensiómetro, etc.).
- Evaluación de la arteriopatía: dolor al caminar, coloración de la piel, temperatura, palpación de pulsos pedios y tibiales, determinación del índice tobillo-brazo e índice de presión en el dedo del pie.

Una revisión sistemática sobre 16 estudios observacionales¹⁴ encontró que exploraciones sencillas son efectivas para identificar a pacientes que pre-

sentan un riesgo elevado para el desarrollo de úlceras en el pie.

Para determinar la pérdida de sensibilidad protectora, es adecuada la exploración con el monofilamento de Semmes-Weinstein de 5,07, que, según las últimas recomendaciones de la guía del Diabetic Foot Study Group y una revisión sistemática, debe aplicarse como mínimo en tres puntos distales plantares (pulpejo del primer dedo y cabezas del primero y quinto dedo en cada pie, considerando positiva la pérdida de sensibilidad en, al menos, uno de ellos^{15,16}. La tendencia actual es a simplificar al máximo la detección de la neuropatía periférica, principal factor de riesgo de las úlceras del pie. En esta línea, el *Ipswich Touch Test* (IpTT) –que consiste en presionar con el dedo índice ligeramente durante 1-2 segundos sobre la punta del primer, tercer y quinto dedo y el dorso del dedo gordo de cada pie– se ha mostrado eficaz para detectar el riesgo de ulceración en un estudio realizado en 265 pacientes hospitalizados con una sensibilidad del 77 % y una especificidad del 90 %, si hay ≥ 2 zonas insensibles¹⁷. Asimismo, el Vibratip® (un pequeño aparato de pilas de 2 cm que proporciona estímulos de 128 Hz, aplicado 1-2 segundos en el pulpejo del primer dedo en cada pie), en un estudio con 83 pacientes, ha mostrado idénticos resultados a los del IpTT y la *Neuropathy Disability Score* ≥ 6 ¹⁸. La exploración con monofilamento también se ha mostrado adecuada para predecir la incidencia de neuropatía en pacientes diabéticos. En un estudio longitudinal¹⁹ se siguió a 197 pacientes durante 4 años para determinar cuál era la puntuación de la exploración con monofilamento que mejor predecía la aparición de neuropatía. Se encontró que una puntuación de ≤ 5 puntos sensibles de un total de 8 puntos predice la aparición de neuropatía en los próximos 4 años con una sensibilidad del 72 % y una especificidad del 64 %, y valores predictivos positivo y negativo del 87 y el 46 %, respectivamente.

La exploración con monofilamento es la más recomendada por presentar mayor sensibilidad y especificidad de predicción de aparición de úlceras y amputaciones y tratarse de una exploración fácil de hacer, rápida, barata y aceptable para el paciente. Otras

exploraciones, como el diapasón de 128 Hz, la sensibilidad al *pinprick test*, el IpTT, Vibratip®, los reflejos aquileos o el biotensiómetro también han demostrado ser útiles para detectar la pérdida de sensibilidad protectora en estudios prospectivos de cohortes bien diseñados.

Las recomendaciones de una revisión sistemática y de la ADA de 2015 siguen indicando que el cribado de la neuropatía debe efectuarse con el monofilamento y otra exploración: diapasón de 128 Hz, *pinprick test*, reflejos aquileos o biotensiómetro^{3,20}.

APLICABILIDAD

En España, la aplicabilidad del cribado y estratificación del riesgo puede ser factible en las consultas de Atención Primaria. Sin embargo, no existen prestaciones uniformes y estructuradas para derivar y

tratar el pie de alto riesgo, y hay variaciones entre las distintas comunidades autónomas o incluso entre distintas áreas dentro de una misma comunidad. Las barreras actuales para la implementación son, en gran medida, organizativas y de formación²¹.

CONSISTENCIA

La consistencia de las recomendaciones es elevada, ya que son muy similares en todas las guías actuales en cuanto a la necesidad del cribado, la frecuencia y métodos que se han de utilizar. Tan solo difieren discretamente en las categorías de riesgo de la clasificación empleada.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 2.

Tabla 2 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	El cribado dentro de un programa estructurado de atención al pie reduce de forma no significativa las úlceras y amputaciones menores y de forma significativa las amputaciones superiores a los dos años; en pacientes con úlceras reduce el progreso a amputaciones ⁷
2++	El test del monofilamento tiene una sensibilidad del 66-91 % y una especificidad del 34-86 % ⁴
2++	El diapasón de 128 Hz es más impreciso y tiene menor capacidad predictiva para el riesgo de úlceras que el monofilamento ⁴
2++	Un índice tobillo-brazo de 0,90 o menor sugiere enfermedad arterial periférica ⁴
Grado de recomendación	Recomendación
B	En pacientes diabéticos se recomiendan los programas estructurados de cribado, estratificación del riesgo y prevención y tratamiento del pie de riesgo
B	Todos los pacientes diabéticos deben ser evaluados por los profesionales que los atienden mediante un cribado para conocer el riesgo de desarrollar úlceras en los pies
C	Para determinar la pérdida de sensibilidad protectora es adecuada la exploración con monofilamento de 5,07 en un mínimo de 3 puntos distales plantares. Se considera positiva la pérdida de sensibilidad en, al menos, uno de ellos
✓	Se recomienda una revisión anual en los pacientes de bajo riesgo
C	El índice tobillo-brazo debe explorarse en aquellos pacientes con signos o síntomas de enfermedad arterial periférica o ausencia de pulsos en el cribado
✓	Se recomienda una revisión cada 3-6 meses en pacientes con riesgo moderado y cada 1-3 meses en los de alto riesgo
✓	Se aconseja mayor vigilancia a pacientes de mayor edad (por encima de los 70 años), con diabetes de larga evolución, pacientes domiciliarios, con problemas de visión, con disminución de la flexibilidad (obesidad mórbida, artrosis), fumadores, con problemas sociales o que vivan solos

BIBLIOGRAFÍA

1. Kerr M, Rayman G, Jeffcoate WJ. Cost of diabetic foot disease to the National Health Service in England. *Diabet Med* 2014;31(12):1498-504.
2. NICE. Prevention and management of foot problems. Clinical Guideline 10. London: National Institute for Clinical Excellence; 2004.

[Actualización de: Royal College of General Practitioners. Clinical guidelines and evidence review for type 2 diabetes: prevention and management of foot problems. 2014.] Disponible en: URL: www.nice.org.uk/CG10NICEguideline. Último acceso: febrero de 2015.

3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S63-8.
4. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005;293(2):217-28.
5. Abbot CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med* 2002;19(5):377-84.
6. National evidence-based guideline on prevention, identification and management of foot complications in diabetes (part of the guidelines on management of type 2 diabetes). Melbourne: Baker IDI Heart and Diabetes Institute; 2011.
7. McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM. Evaluation of a diabetic foot screening and protection programme. *Diabet Med* 1998;15(1):80-4.
8. Donohoe ME, Fletton JA, Hook A, Powell R, Robinson I, Stead JW, et al. Improving foot care for people with diabetes mellitus. A randomized controlled trial of an integrated care approach. *Diabet Med* 2000;17(8):581-7.
9. Lavery LA, Wunderlich RP, Tredwell JL. Disease management for the diabetic foot: effectiveness of a diabetic foot prevention program to reduce amputations and hospitalizations. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;70(1):31-7.
10. Anichini R, Zecchini F, Cerretini I, Meucci G, Fusilli D, Alviggi L, et al. Improvement of diabetic foot care after the Implementation of the International Consensus on the Diabetic Foot (ICDF): results of a 5-year prospective study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;75(2):153-8.
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 116. Management of diabetes. A national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2010. Disponible en: URL: www.sign.ac.uk. Último acceso: febrero de 2015.
12. Leese GP, Reid F, Green V, McAlpine R, Cunningham S, Emslie-Smith AM, et al. Stratification of foot ulcer risk in patients with diabetes: a population-based study. *Int J Clin Pract* 2006;60(5):541-5.
13. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care* 2008;31: 1679-85.
14. Crawford F, Inkster M, Kleijnen J, Fahey T. Predicting foot ulcers in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Q J Med* 2007;100:65-86.
15. Bakker K, Apelqvist J, Scharper NC; International Working Group on the Diabetic Foot. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(Suppl 1):S225-31.
16. Feng Y, Schlösser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *J Vasc Surg* 2009;50(3):675-82.
17. Rayman G, Vas PR, Baker N, Taylor CG Jr, Gooday C, Alder AI, et al. The Ipswich Touch test a simple and novel method to identify in patients with diabetes at risk of foot ulceration. *Diabetes Care* 2011;34:1517-8.
18. Bowling FL, Abbot CA, Harris WE, Atanasov S, Malik RA, Boulton AJM. A pocket-sized disposable device for testing the integrity of sensation in the outpatient setting. *Diabet Med* 2012;29:1550-2.
19. Perkins BA, Orszag A, Ngo M, Ng E, New P, Bril V. Prediction of incident diabetic neuropathy using the monofilament examination: a 4-year prospective study. *Diabetes Care* 2010;33(7):1549-54.
20. Dros J, Wewerinke A, Bindels PJ, Van Weert HC. Accuracy of monofilament testing to diagnose peripheral neuropathy: a systematic Review. *Ann Fam Med* 2009;7:555-8.
21. Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud: Osteba n.º 2006/08 2008. Madrid: Plan Nacional para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008.

PREGUNTA 35

¿Hay que realizar el cribado de la arteriopatía periférica en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2? ¿Con qué prueba?

Magdalena Bundó Vidiella
Judit Llusa Arboix

La prevalencia de arteriopatía periférica (AP) en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es más elevada que en los no diabéticos, pero en muchas ocasiones la clínica está ausente o es atípica y el paciente no consultará por este motivo¹⁻³.

El cribado de la AP en los diabéticos está justificado por dos razones: en primer lugar, porque indica presencia de enfermedad arterial. La aterosclerosis es una enfermedad generalizada y un territorio afectado indica que puede haber afectación cardiovascular o cerebrovascular, aunque el paciente esté totalmente asintomático^{4,5}. En segundo lugar, la presencia de isquemia en las extremidades inferiores aumenta el riesgo de aparición de pie diabético y empeora su pronóstico^{6,7}. La isquemia es responsable de gran parte de las amputaciones que se practican en estos pacientes^{8,9}.

El diagnóstico de AP se realiza mediante anamnesis, exploración física y pruebas complementarias^{1,10}.

Anamnesis: presencia de malestar en las extremidades inferiores que aparece con el ejercicio y se calma con el reposo (claudicación intermitente). Formas más graves incluyen el dolor en reposo.

Exploración física: inspección de los pies (eritema, palidez con la elevación de la extremidad, ausencia de pelo, uñas distróficas, sequedad de piel, fisuras, úlceras, etc.) y palpación de pulsos pedios y tibiales posteriores. La ausencia de ambos pulsos presenta una especificidad del 99 % para el diagnóstico de AP³.

En pacientes asintomáticos, con exploración normal, la American Diabetes Association (ADA) recomienda anamnesis y exploración física anual¹⁰.

Sin embargo, la claudicación intermitente tiene una sensibilidad inferior al 30 %¹¹. Ello se explica por la

presencia de neuropatía periférica y el hecho de que muchos pacientes no alcanzan la velocidad de la marcha suficiente (por comorbilidad) para que aparezca el dolor. Los pulsos, especialmente los pedios, pueden estar ausentes en individuos sanos y la variabilidad de la exploración de pulsos intra e interexplorador es muy amplia¹². Por este motivo, ante cualquier sospecha de AP se aconseja efectuar una exploración complementaria. Todas las guías y recomendaciones^{10,13-15} coinciden en considerar el **índice tobillo-brazo (ITB)** como el método más barato y seguro para confirmar o descartar el diagnóstico de AP.

Una revisión estructurada¹⁶ estudió ocho trabajos publicados y halló que un ITB $\leq 0,90$ presenta una alta especificidad (83,3-99 %) y precisión (72,1-89,2 %) para el diagnóstico de estenosis arteriales ≥ 50 %, pero se encontraron diferentes niveles de sensibilidad (15-79 %). La sensibilidad era especialmente baja en pacientes ancianos y diabéticos, debido a la calcificación de la capa media arterial que a menudo presentan estos dos grupos de individuos y que es responsable de la falta de compresión de las arterias o de valores falsamente normales del ITB¹⁷.

Sin embargo, diabéticos y ancianos son los que se muestran mayor prevalencia de AP y, por tanto, son también los que se pueden beneficiar más de la técnica, teniendo siempre en cuenta esta limitación^{13,18}.

En los pacientes que ya presentan clínica es aconsejable determinar el ITB para confirmar el diagnóstico y conocer la gravedad de la estenosis¹³.

La American College of Cardiology Foundation (ACCF), en el año 2011¹³, considera:

- ITB normal: 1,00 a 1,40.
- ITB anormal: $\leq 0,90$.
- ITB entre 0,91 y 0,99: se considera *borderline*.
- ITB $\geq 1,40$: indica arterias calcificadas.

Un ITB $< 0,5$ se asocia con un peor pronóstico de la AP¹⁹.

Los pacientes con un ITB *borderline* y $\geq 1,40$ presentan una mayor mortalidad total en relación con los que poseen un ITB normal^{4,20}.

Si el resultado del ITB es $\geq 1,40$, no se podrá conocer el estado intraluminal de las arterias y serán necesarias más exploraciones. Para poder completar el estudio, la determinación de la presión arterial sistólica (PAS) en el primer dedo del pie puede ser muy útil, ya que la arteria digital difícilmente se calcifica²¹.

Para conocer la PAS en el primer dedo del pie se necesita un pequeño manguito y un sensor del pulso. Se han empleado diferentes métodos, pero también es posible utilizar el Doppler²².

Una vez determinada la PAS, se puede calcular el índice dedo-brazo (IDB), que en los estudios publicados ha mostrado ser mejor predictor de curación de las úlceras en el pie que el ITB²³, ya que puede ser un mejor indicador de microangiopatía, mientras que un ITB bajo indica presencia de lesión en las grandes y medianas arterias²⁴.

Son muchos los estudios realizados para conocer la aplicabilidad del IDB, pero se han llevado a cabo con pocos pacientes y con tiempos de seguimiento cortos. No obstante, todas las grandes guías y recomendaciones están de acuerdo en realzar su aplicabilidad y utilidad^{13-15,25}. El valor diagnóstico del IDB varía, según los autores consultados, entre 0,6^{25,26} y 0,71. También se usan los valores absolutos, y una PAS > 30 mmHg indica un buen pronóstico en caso de úlcera y descarta la presencia de isquemia crítica¹.

Para el cálculo del ITB se utilizará la PAS más elevada del tobillo y la PAS del brazo control. El IDB se obtendrá de dividir la PAS digital del 1.º dedo del pie entre la PAS del brazo de control^{1,14}.

La United States Preventive Services Task Force²⁷ no recomienda la utilización del ITB como método de cribado poblacional para conocer el riesgo cardiovascular en pacientes asintomáticos, sin enfermedad cardiovascular conocida, que no sean diabéticos ni enfermos renales, ni siquiera asociándolo con tablas de riesgo, por falta de evidencia sobre su eficacia. Tampoco existen estudios concluyentes que justifiquen la utilización del ITB como método de cribado en los diabéticos asintomáticos, pero, dado el aumento de prevalencia de AP en los diabéticos, el riesgo cardiovascular y de mortalidad total que ello implica y el riesgo de pie diabético y amputación, la

ADA¹⁰ y la ACCF¹³ recomiendan realizar el cribado con ITB en todos los diabéticos mayores de 50 años o en los menores con otros factores de riesgo cardiovascular o con una duración de la diabetes superior a 10 años.

La determinación del ITB y del IDB se deberá **priorizar** en diabéticos con úlceras en los pies, síntomas en extremidades inferiores, con alteraciones en la exploración (no palpación de pulsos periféricos, pérdida de la sensibilidad protectora o deformidades en los pies) o fumadores²⁵.

ESFIGMOMANÓMETROS AUTOMÁTICOS

Con la aparición de los esfigmomanómetros automáticos se han realizado estudios para conocer su aplicabilidad en la determinación del ITB, e incluso del IDB. El resultado obtenido es muy dispar. Existen trabajos que demuestran una falta total de concordancia^{28,29} y otros en los que se afirma que la determinación de las PAS se correlaciona muy bien con las determinaciones con Doppler³⁰. Un metaanálisis muestra una buena correlación, pero los estudios incluidos son muy heterogéneos³¹.

El problema vuelve a ser la calcificación arterial. Estos esfigmomanómetros oscilométricos calculan de forma indirecta las PAS y las diastólicas mediante una fórmula logarítmica, y el cálculo se puede ver afectado por factores como, por ejemplo, la rigidez de las paredes arteriales¹⁵. Otra vez, los pacientes ancianos y diabéticos, que son los que se podrían beneficiar más de la técnica, son los más perjudicados por las limitaciones del método.

El National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)¹⁴ y la American Heart Association (AHA)¹⁵ recomiendan la determinación del ITB con Doppler.

Los esfigmomanómetros híbridos que se utilizan juntamente con el Doppler pueden simplificar mucho la técnica^{32,33}.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

JUSTIFICACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

El cribado de la AP puede realizarse en las consultas de Atención Primaria en poco tiempo. La anamnesis y exploración (inspección y palpación de pulsos) aportan información muy valiosa. El ITB es una exploración incruenta que puede realizarse con pocos medios y en un tiempo razonable, después de una formación adecuada.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	La AP es más prevalente entre la población diabética que entre los no diabéticos
2++	La AP se asocia a un aumento de la morbilidad cardiovascular y total
2++	La presencia de AP es un factor de riesgo para la aparición de pie diabético y aumenta el riesgo de amputación
1++	La anamnesis y exploración física (inspección y palpación de pulsos), en el cribado de la AP, tienen limitaciones importantes
2++	El ITB y el IDB son exploraciones incruentas que pueden hacerse con pocos medios y en un tiempo razonable y permiten realizar el diagnóstico de AP
Grado de recomendación	Recomendación
C	En pacientes asintomáticos, con exploración normal, se efectuará una anamnesis y exploración física anual
C	Se realizará una exploración para conocer el ITB en todos los diabéticos mayores de 50 años
B	Se priorizará el ITB en los pacientes que presentan una úlcera en el pie, en los fumadores o en los que explican sintomatología en las extremidades inferiores en relación con el ejercicio físico
B	En los pacientes con sospecha de calcificación arterial se llevarán a cabo otras exploraciones complementarias, como puede ser el IDB
AP: arteriopatía periférica; IDB: índice dedo-brazo; ITB: índice tobillo-brazo.	

BIBLIOGRAFÍA

- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al.; American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;113(11):e463-654.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33(Suppl 1):S1-75.
- American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3333-41.
- Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197-208.
- Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, et al.; German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index Study Group. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation* 2009;120:2053-61.
- Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998;21:855-9.
- Coleman S, Gorecki C, Nelson EA, Closs SJ, Defloor T, Halfens R, et al. Patient risk factors for pressure ulcer development: systematic review. *Int J Nurs Stud* 2013;50:974-1003.
- Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care* 1990;13:513-21.
- Moulik PK, Mtonga R, Gill GV. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care* 2003;26:491-4.

10. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S58-56.
11. Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, Barrett-Connor E, Gabriel S. The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation* 1985;71:516-22.
12. Khan NA, Rahim SA, Anand SS, Simel DL, Panju A. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *JAMA* 2006;295:536-46.
13. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg* 2011;54(5):e32-58.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence. Lower limb peripheral arterial disease: diagnosis and management. NICE clinical guideline 147. 2012. Disponible en: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg147>. Último acceso: febrero de 2015.
15. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al.; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126:2890-909.
16. Dachun X, Jue L, Liling Z, Yawei X, Dayi H, Pagoto SL, et al. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review. *Vasc Med* 2010;15:361-9.
17. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg* 2008;48:1197-203.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetic foot problems in patient management of diabetic foot problems. NICE clinical guideline 119. 2011. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg119>. Último acceso: febrero de 2015.
19. Dormandy JA, Murray GD. The fate of the claudicantea prospective study of 1969 claudicants. *Eur J Vasc Surg* 1991;5:131e133.
20. Natsuaki C, Inoguchi T, Maeda Y, Yamada T, Sasaki S, Sonoda N, et al. Association of borderline ankle-brachial index with mortality and the incidence of peripheral artery disease in diabetic patients. *Atherosclerosis* 2014;234(2):360-5.
21. Carter SA. Ankle and toe systolic pressures comparison of value and limitations in arterial occlusive disease. *Int Angiol* 1992;11:289-97.
22. Brooks B, Dean R, Patel S, Wu B, Molyneaux L, Yue DK. TBI or not TBI: that is the question. Is it better to measure toe pressure than ankle pressure in diabetic patients? *Diabet Med* 2001;18:528-32.
23. Park SC, Choi CY, Ha YI, Yang HE. Utility of toe-brachial index for diagnosis of peripheral artery disease. *Arch Plast Surg* 2012;39:227-31.
24. Høyer C, Sandermann J, Petersen LJ. The toe-brachial index in the diagnosis of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2013;58:231-8.
25. Orchard TJ, Strandness DE Jr. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes. Report and recommendations of an international workshop. *Circulation* 1993;88:819-28.
26. Bundó M, Urrea M, Muñoz L, Llusa J, Forés R, Torán P. Correlación entre el índice dedo-brazo y el índice tobillo-brazo en los pacientes con diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2013;140:390-4.
27. Lin JS, Olson CM, Johnson ES, Senger CA, Soh CB, Whitlock EP. The ankle brachial index for peripheral artery disease screening and cardiovascular disease prediction in asymptomatic adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis n.º 100. AHRQ Publication n.º 12-05162-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013.
28. Vinyoles E, Pujol E, Casermeiro J, De Prado C, Jabalera S, Salido V. Ankle brachial index to detect peripheral arterial disease: concordance and validation study between Doppler and oscillometric device. *Med Clin (Barc)* 2007;128:92-4.
29. Forés R, Alzamora MT, Pera G, Torán P, Urrea M, Heras A. Concordance between 3 methods of measurement the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease. *Med Clin (Barc)* 2014;143:335-40.
30. Kollias A, Xilomenos A, Protogerou A, Dimakakos E, Stergiou GS. Automated determination of the ankle-brachial index using an oscillometric blood pressure monitor: validation vs. Doppler measurement and cardiovascular risk factor profile. *Hypertens Res* 2011;34(7):825-30.
31. Verberk WJ, Kollias A, Stergiou GS. Automated oscillometric determination of the ankle-brachial index: a systematic review and metaanalysis. *Hypertens Res* 2012;35:883-91.
32. Parati G, Ochoa JE. Automated-auscultatory (Hybrid) sphygmomanometers for clinic blood pressure measurement: a suitable substitute to mercury sphygmomanometer as reference standard? *J Hum Hypertens* 2012;26:211-3.
33. Bundó M, Urrea M, Muñoz-Ortiz L, Pérez C, Llusa J, Forés R, et al. Measurement of the ankle brachial index with a non-mercury sphygmomanometer in diabetic patients: a concordance study. *BMC Cardiovasc Disord* 2013; 13:15

PREGUNTA 36

¿Cuáles son las medidas preventivas más eficaces para prevenir complicaciones del pie diabético?

José Manuel Comas Samper

La Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular define el pie diabético como una «entidad clínica de base etiopatogénica neuropática inducida por la hiperglucemia mantenida, en la que, con o sin coexistencia de isquemia y previo desencadenante traumático, se produce lesión o ulceración del pie»¹.

EFFECTIVIDAD DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO Y PREVENCIÓN DEL PIE DIABÉTICO

La guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE)² publicada en agosto de 2015 establece distintos niveles de calidad según la diferenciación entre personas con riesgo de ulceración y personas que ya la presentan, y por ello, si existen úlceras, se ha de procurar una atención sanitaria urgente llevada a cabo por un equipo multidisciplinar especializado en cuidado de los pies que clasifique el riesgo de ulceración del pie y los niveles de atención requerida de acuerdo con lo referido en la tabla 1.

Según lo recogido en la guía de práctica clínica sobre diabetes de Osakidetza³, hasta finales de 2013 no se han encontrado ensayos clínicos aleatorizados (ECA) relacionados con el impacto de las complicaciones del pie diabético. En un ECA realizado en centros de Atención Primaria mediante un programa estructurado con revisión anual, identificación y tratamiento

de pacientes de alto riesgo, mejoró el conocimiento y las actitudes de los pacientes y profesionales, así como la utilización de servicios.

La medida más efectiva para prevenir las complicaciones del pie diabético son los programas estructurados de cribado y tratamiento del pie de riesgo. La prioridad es estandarizar el proceso de educación y prevención, diagnóstico y tratamiento del pie diabético de forma multidisciplinar. Las úlceras del pie diabético (UPD) se pueden evitar con una adecuada estrategia que comprenda cribado, clasificación del riesgo y medidas efectivas de prevención y tratamiento⁴.

En la evaluación realizada sobre los efectos de la educación en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y del autocuidado de los pies en la aparición de las lesiones en el pie, se ha hecho una nueva revisión de la Cochrane relacionada con ECA⁵ mediante la inclusión de 12 ECA, y solo 5 estudiaron de modo específico los efectos de la educación en los objetivos primarios.

Uno de los ECA mostró que se reducía la incidencia de UPD (riesgo relativo [RR]: 0,31; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,14-0,66) y de amputación (RR 0,33 [IC del 95 %: 0,15-0,76]) tras un año de

Tabla 1 Clasificación del riesgo de pie diabético. Frecuencia de inspección

Riesgo (clasificación)	Características	Frecuencia de inspección
Riesgo bajo	Sensibilidad conservada, pulsos palpables	Anual
Riesgo aumentado	Neuropatía, ausencia de pulsos u otro factor de riesgo	Cada 3-6 meses
Riesgo alto	Neuropatía o pulsos ausentes junto con deformidad o cambios en la piel Úlcera previa	Cada 1-3 meses
Pie ulcerado		Tratamiento individualizado, posible derivación

seguimiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de alto riesgo de UPD con una sesión de una hora de educación en grupo. Un estudio similar, con bajo riesgo de sesgos, no confirmó estos resultados (RR de amputación: 0,98 [IC del 95 %: 0,41-2,34]; RR de UPD: 1,00 [IC del 95 %: 0,70-1,44]). A su vez, otros tres estudios tampoco demostraron los efectos de la educación del paciente con diabetes mellitus tipo 2 en los objetivos primarios. Los conocimientos en los autocuidados del pie diabético mejoraron en corto espacio de tiempo en cinco de ocho ECA evaluados, al tiempo que también mejoró el comportamiento en autocuidados en escaso tiempo en siete de nueve ECA. Los programas educativos mejoran los conocimientos y el comportamiento en autocuidados del pie en poco tiempo. Solo dos estudios tienen bastante potencia como para analizar la influencia de esta intervención en los objetivos primarios, por ello la evidencia es escasa para asegurar si la educación en exclusiva es suficiente para reducir la incidencia de UPD y de amputaciones^{6,7}. La educación a corto plazo parece influir de manera positiva en el conocimiento acerca del cuidado de los pies y en el comportamiento de los pacientes:

- **Abandono del hábito tabáquico.** Se ha demostrado una relación causal directa y que fumar es un predictor de amputación, e incluso la American Diabetes Association (ADA) aconseja, además de cuidados preventivos, un seguimiento de por vida⁸⁻¹⁰.

- **Intensificación del control glucémico.** Se ha demostrado la eficacia de buscar un control glucémico intensivo para reducir las complicaciones microvasculares^{11,12}, con una tendencia a reducir las amputaciones, sin haber demostrado reducciones significativas en la afectación neuropática¹³.
- **Calzado terapéutico, material ortopédico e intervenciones para aliviar la presión.** En pacientes con bajo riesgo de complicaciones (ausencia de deformidades importantes), se puede indicar calzado habitual (bien ajustado, de calidad), en tanto que los pacientes con deformidades en los pies y úlceras podrían beneficiarse con el uso de calzado terapéutico¹⁴.

CRITERIOS DE DERIVACIÓN¹⁴

En pacientes de alto riesgo, se debe realizar una vigilancia cercana y derivación a servicios especializados en función de los medios disponibles. El seguimiento de los pacientes de alto riesgo requiere formación especializada y específica.

La guía del NICE² recomienda la clasificación del riesgo en cuatro categorías en función de los factores de riesgo (guía de práctica clínica 4).

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 2.

Tabla 2 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	Los programas educativos mejoran los conocimientos y el comportamiento en autocuidados del pie en poco tiempo, pero la evidencia es escasa para asegurar si la educación en exclusiva es suficiente para reducir la incidencia de úlceras del pie diabético y de amputaciones
2+/3	Se ha demostrado relación causal directa entre el hábito de fumar y pie diabético como predictor de amputación
1+	Se ha demostrado la eficacia de buscar un control glucémico intensivo para reducir las complicaciones microvasculares, con una tendencia a reducir las amputaciones
1+/2+	Los pacientes con deformidades en los pies y úlceras podrían beneficiarse con el uso de calzado terapéutico, en tanto que en el resto de pacientes se puede indicar calzado habitual, ajustado y de calidad
Grado de recomendación	
B	Es recomendable proporcionar educación basada en los cuidados del pie en personas diabéticas, tomando como base un programa educativo estructurado y orientado al conocimiento, autocuidado y reducción de riesgo
D	Se realizará una exploración para conocer el índice tobillo-brazo en todos los diabéticos mayores de 50 años
A	Se priorizará el índice tobillo-brazo en los pacientes que presentan una úlcera en el pie, en los fumadores o en los que explican sintomatología en las extremidades inferiores en relación con el ejercicio físico
A	En los pacientes con sospecha de calcificación arterial se llevarán a cabo otras exploraciones complementarias, como puede ser el índice dedo-brazo

BIBLIOGRAFÍA

1. Marinello J, Blanes JI, Escudero JR, Ibáñez V, Rodríguez Olay J. Documento de consenso de la SEACV sobre pie diabético. *Angiología* 1997;5:193-230.
2. National Institute for Clinical Excellence. Management of type 2 diabetes: prevention and management of foot problems. Clinical guideline. London: National Institute for Clinical Excellence; 2015. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng19/resources/diabetic-foot-problems-prevention-and-management-1837279828933>. Último acceso: mayo de 2015.
3. Grupo de Trabajo para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, editor. Vitoria-Gasteiz, 2014. Disponible en: URL: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-phgpc00/es>. Último acceso: mayo de 2015.
4. Vela P, Cortazar A, Múgica C, Bereciartúa E, Basterretxea A, Larrazabal A, et al. Unidad multidisciplinar para el tratamiento del pie diabético: estructura y funcionamiento. Barakaldo: Osakidetza; 2011.
5. Dorresteijn JA, Kriegsman DM, Assendelft WJ, Valk GD. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD001488.
6. Dorresteijn JA, Kriegsman DM, Assendelft WJ, Valk GD. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD001488.
7. Barshes NR, Sigireddi M, Wrobel JS, Mahankali A, Robbins JM, Kougas P, et al. The system of care for the diabetic foot: objectives, outcomes, and opportunities. *Diabet Foot Ankle* 2013;4.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S4.
9. Lepantalo M, Apelqvist J, Setacci C, Ricco JB, De Donato G, Becker F, et al. Chapter V: diabetic foot. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42(Suppl 2):S60-74.
10. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes. Grupo de Trabajo de diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Rev Esp Cardiol* 2014;67(2):136.e1-e56.
11. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-years follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
13. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
14. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005;293(2):217-28.

PREGUNTA 37

¿Cuál es la eficacia de las intervenciones para tratar las úlceras del pie diabético?

Francisco Javier García Soidán

La mayoría de las úlceras del pie aparecen en pacientes con neuropatía, la cual se puede acompañar además de isquemia y sobreinfección. A continuación, procederemos al análisis de los tratamientos disponibles en la actualidad.

ATENCIÓN POR UN EQUIPO MULTIDISCIPLINAR ESPECIALIZADO EN EL PIE DIABÉTICO

En estudios de cohortes se ha podido objetivar que el acceso a un equipo multidisciplinar experto en el manejo del pie diabético (compuesto por un podólogo, diabetólogo, ortopeda, enfermera especialista en diabetes, cirujano vascular, traumatólogo y radiólogo) reduce el riesgo de sufrir amputaciones¹.

APÓSITOS

Las evidencias acerca del uso de los diferentes tipos de apósitos con el fin de proteger las úlceras de traumatismos o infecciones o para absorber exudados son insuficientes, por lo que su empleo se basa en las recomendaciones de expertos y la experiencia personal²⁻⁵. En una revisión sistemática con el objetivo de analizar las diferencias entre los diversos tipos de apósitos, se concluye que no hay pruebas consistentes de diferencias entre ellos, por lo que a la hora de elegirlos se debe tener en cuenta el coste por unidad de los apósitos, sus propiedades de tratamiento y las preferencias del paciente⁶.

DESBRIDAMIENTO

En dos revisiones sistemáticas se ha podido objetivar que el desbridamiento del tejido necrótico con hidrogeles favorece la cicatrización de las úlceras en comparación con el tratamiento convencional. No existen datos suficientes que demuestren diferencias entre los distintos métodos de desbridamiento, como son el uso de cirugía, hidrogeles, terapia con larvas y preparaciones enzimáticas o con gránulos de polisacáridos^{7,8}.

DISPOSITIVOS DE DESCARGA

La utilización de dispositivos de descarga, como son las férulas de escayola de contacto total o férulas prefabricadas de materiales sintéticos, han evidenciado en ensayos clínicos aleatorizados su capacidad de favorecer la curación de las úlceras. Se han obtenido mejores resultados con los dispositivos fijos que con los extraíbles⁹⁻¹¹.

TRATAMIENTO CON PRESIÓN NEGATIVA

En una revisión sistemática no se ha podido demostrar que la aplicación de presión negativa mediante dispositivos especiales favorezca la curación de las úlceras del pie en diabéticos, debido al escaso número y la baja calidad de los estudios analizados¹².

OXÍGENO HIPERBÁRICO

En dos revisiones sistemáticas se ha constatado que la aplicación de oxígeno hiperbárico sobre el pie favorece la curación de la osteomielitis y de las úlceras neuropáticas, por lo que también se reduce el riesgo de amputación. Los resultados no son concluyentes en cuanto a su eficacia en la curación de las úlceras en pacientes con diabetes e isquemia^{13,14}.

FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS DE GRANULOCITOS

En una revisión sistemática se ha visto que no aumentan la probabilidad de resolución de infecciones ni la cicatrización de las úlceras de los pies. Sin embargo, dicho tratamiento reduce la necesidad de intervenciones quirúrgicas, sobre todo las amputaciones, y la duración de la hospitalización. Por lo tanto, se debe considerar su utilización junto con el tratamiento habitual de las infecciones del pie diabético, especialmente en pacientes con infecciones que ponen en riesgo la viabilidad de la extremidad¹⁵.

FACTOR DE CRECIMIENTO PLAQUETARIO

En una revisión sistemática se comprobó que el tratamiento de las úlceras del pie en pacientes diabéticos con factor de crecimiento plaquetario fue más eficaz que el tratamiento convencional¹⁶.

El antibiótico recomendado en cada caso dependerá de las recomendaciones de los protocolos locales basados en la flora bacteriana y el nivel de resistencias de la zona. Es recomendable, a su vez, la toma de muestras para cultivo con el fin de adaptar el tratamiento inicial en función del resultado¹⁷.

RECONSTRUCCIÓN ARTERIAL

En dos metaanálisis con pacientes con diabetes y arteriopatía grave de extremidades inferiores se obtuvo que la restitución del flujo sanguíneo mediante *bypass* quirúrgico o mediante angioplastia redujo el riesgo de amputación y del desarrollo de úlceras¹.

TELEMEDICINA

En un ensayo clínico aleatorizado que evaluaba la eficacia del seguimiento de pacientes diabéticos con úlceras en el pie mediante telemedicina frente a visita presencial, no se encontraron diferencias en cuanto a la curación de la úlcera o al riesgo de amputación; sin embargo, la mortalidad fue mayor en los pacientes en seguimiento por telemedicina¹⁸.

ANTIBIOTICOTERAPIA

Según las recomendaciones de grupos de expertos y las guías de práctica clínica, es aconsejable el tratamiento antibiótico de las úlceras, con o sin osteomielitis, siempre que haya sospecha de sobreinfección.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación	
Nivel de evidencia	
2+	El tratamiento llevado a cabo conjuntamente por un equipo multidisciplinar experto en el manejo del pie diabético reduce el riesgo de sufrir amputaciones
1+	Las evidencias acerca del uso de los diferentes tipos de apósitos con el fin de proteger las úlceras de traumatismos o infecciones o para absorber exudados son insuficientes
1+	El desbridamiento del tejido necrótico favorece la cicatrización de las úlceras
1+	La utilización de dispositivos de descarga ha demostrado favorecer la curación de las úlceras. Se han obtenido mejores resultados con los dispositivos fijos que con los extraíbles
1+	La aplicación de oxígeno hiperbárico sobre el pie favorece la curación de la osteomielitis y de las úlceras neuropáticas, por lo que también se reduce el riesgo de amputación
1–	Los factores estimulantes de colonias de granulocitos reducen la necesidad de intervenciones quirúrgicas (sobre todo las amputaciones) y la duración de la hospitalización, especialmente en pacientes con infecciones que ponen en riesgo la viabilidad de la extremidad
1+	El tratamiento de las úlceras con factor de crecimiento plaquetario es más eficaz que el tratamiento convencional
1–	La restitución del flujo sanguíneo en pacientes con isquemia mediante <i>bypass</i> quirúrgico o mediante angioplastia redujo el riesgo de amputación y del desarrollo de úlceras
4	Es aconsejable el tratamiento antibiótico de las úlceras, con o sin osteomielitis, siempre que haya sospecha de sobreinfección
1–	El seguimiento de la evolución de una úlcera en el pie en pacientes diabéticos mediante telemedicina puede aumentar la mortalidad
Grado de recomendación	Recomendación
C	Se recomienda que el tratamiento de las úlceras del pie diabético sea realizado conjuntamente por un equipo multidisciplinar experto en su manejo
D	Para el uso de apósitos en el tratamiento de una úlcera del pie diabético se debe tener en cuenta el coste de los apósitos, sus propiedades de tratamiento y las preferencias del paciente
A	Se recomienda el desbridamiento del tejido necrótico en el tratamiento de las úlceras del pie diabético

Grado de recomendación	Recomendación
A	Se aconseja la utilización de dispositivos de descarga en el tratamiento de las úlceras del pie diabético
B	La aplicación de oxígeno hiperbárico es una opción terapéutica eficaz en el tratamiento de las úlceras del pie diabético
B	El uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos es recomendable en el tratamiento de las úlceras del pie diabético en pacientes con infecciones que ponen en riesgo la viabilidad de la extremidad
A	El tratamiento con factor de crecimiento plaquetario es una opción terapéutica eficaz en el tratamiento de las úlceras del pie diabético
B	Se recomienda la restitución del flujo sanguíneo mediante <i>bypass</i> quirúrgico o mediante angioplastia en pacientes con úlceras del pie diabético e isquemia
D	Se recomienda el tratamiento antibiótico de las úlceras, con o sin osteomielitis, siempre que haya sospecha de sobreinfección
B	No se aconseja el seguimiento de las úlceras mediante telemedicina

BIBLIOGRAFÍA

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes: a national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2010. Disponible en: URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>. Último acceso: mayo de 2015.
- Dumville JC, O'Meara S, Deshpande S, Speak K. Alginate dressings for healing diabetic foot ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD009110.
- Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, Speak K. Foam dressings for healing diabetic foot ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD009111.
- Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, Speak K. Hydrocolloid dressings for healing diabetic foot ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2013;8:CD009099.
- Bergin S, Wraight P. Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2006;1:CD005082.
- Wu L, Norman G, Dumville JC, O'Meara S, Bell-Syer SEM. Dressings for treating foot ulcers in people with diabetes: an overview of systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev 2015;7:CD010471.
- Dumville JC, O'Meara S, Deshpande S, Speak K. Hydrogel dressings for healing diabetic foot ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2013;7:CD009101.
- Edwards J, Stapley S. Debridement of diabetic foot ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2010;(1):CD003556.
- CADTH. Total contact casts for diabetic foot ulcers: cost-effectiveness. Rapid response-summary of abstracts. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2013.
- Lewis J, Lipp A. Pressure-relieving interventions for treating diabetic foot ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2013;1:CD002302.
- Morona JK, Buckley ES, Jones S, Reddin EA, Merlin TL. Comparison of the clinical effectiveness of different offloading devices for the treatment of neuropathic foot ulcers in patients with diabetes: a systematic review and metaanalysis. Diabetes Metab Res Rev 2013;29(3):183-93.
- Rhee SM, Valle MF, Wilson LM, Lazarus G, Zenilman J, Robinson KA. Negative pressure wound therapy technologies for chronic wound care in the home setting. evidence report/technology assessment. [Prepared by the Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract n.º 290-201-200007-I.] Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2014. Disponible en: URL: www.ahrq.gov. Último acceso: mayo de 2015.
- Stoekenbroek RM, Santema TB, Legemate DA, Ubbink DT, Van den Brink A, Koelemay MJ. Hyperbaric oxygen for the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review. Eur J Vasc Endovasc Surg 2014;47:647-55.
- Goldman RJ. Hyperbaric oxygen therapy for wound healing and limb salvage: a systematic review. PM R 2009;1:471-89.
- Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, De Lalla F. Granulocyte-colony stimulating factors as adjunctive therapy for diabetic foot infections. Cochrane Database Syst Rev 2013;8:CD006810.
- Zhao XH, Gu HF, Xu ZR, Zhang Q, Lv XY, Zheng XJ, et al. Efficacy of topical recombinant human platelet-derived growth factor for treatment of diabetic lower-extremity ulcers: Systematic review and meta-analysis. Metabolism 2014;63(10):1304-13.
- Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious diseases society of america clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis 2012;54:e132-73.
- Rasmussen BS, Froekjaer J, Bjerregaard MR, Lauritsen J, Hangaard J, Henriksen CW, et al. A randomized controlled trial comparing telemedical and standard outpatient monitoring of diabetic foot ulcers. Diabetes Care 2015;38(9):1723-9.

EDUCACIÓN DIABETOLÓGICA O TERAPÉUTICA

- Pregunta 38.** ¿Cuáles son los objetivos y contenidos de la educación dirigida a pacientes con diabetes mellitus tipo 2?
- Pregunta 39.** ¿Es eficaz el autoanálisis en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, insulinizados y no insulinizados?

PREGUNTA 38

¿Cuáles son los objetivos y contenidos de la educación dirigida a pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

Manuel Jesús Ramos Fuentes
Lourdes Carrillo Fernández

INTRODUCCIÓN. VOLUMEN DE LA EVIDENCIA

La educación terapéutica (ET) es uno de los elementos imprescindibles en el cuidado de la persona con diabetes mellitus (DM) y en aquellas en riesgo de padecerla^{1,2}. La ET es una herramienta fundamental para conseguir motivar y capacitar al paciente y su familia en la gestión de la enfermedad.

Las características, contenidos y metodología docente de la ET han variado considerablemente en los últimos años, y especialmente desde que se cambió el enfoque anterior, centrado en la enfermedad, para realizar un enfoque centrado en el paciente, dirigiendo los objetivos a las necesidades individuales de la persona diabética (tabla 1)^{1,2}.

A pesar de que existen buenos modelos de programas de educación, no disponemos de protocolos específicos y sistemáticos para ET. La mayoría de las guías coinciden en la importancia de utilizar programas estructurados y continuados, con contenidos adaptados a los objetivos individuales. En relación con las dos modalidades de ET (individual y grupal), basadas en los resultados del programa DESMOND^{3,4} y otros, se aconseja la ET grupal⁵.

Los contenidos generales, básicos, se deben planear en el programa de forma individualizada en función de las características del paciente.

Es difícil saber qué componentes de la intervención son los adecuados. En este sentido, la mejor revisión sistemática publicada hasta el momento (en el año 2012), de un total de 21 estudios y 2833 pacientes analizados, examinó numerosos aspectos de la ET, pero ninguno relacionado con contenidos. Entre los factores que aumentaron el efecto de la intervención estaban: educación impartida por enfermera especialista en DM o dietista, en el ámbito de Atención Primaria, con una duración de uno a cinco meses, y un total de entre 19 y 52 horas de duración repartidas entre 6 y 10 sesiones con un total de entre 14 y 18 participantes⁶.

En una revisión de la Cochrane con 33 ensayos clínicos, se estudió la ET en etnias minoritarias y se comprobó que la educación sanitaria adecuada a los factores culturales tiene efectos a corto y medio plazo sobre el control glucémico y sobre el conocimiento de la DM y los estilos de vida saludables⁷.

En general, la mayor parte de los estudios publicados que hacen mención específica a contenidos del programa coinciden en una intervención dirigida a promover cambios en el estilo de vida y conseguir el control del peso^{9,10} (tabla 2).

APLICABILIDAD

Es conocido que el tratamiento de la DM tipo 2 es complejo, especialmente en lo que se refiere a la implementación de programas adecuados de

Tabla 1 Objetivos de la educación terapéutica en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)^{1,2}

Objetivo general	Prevenir y retrasar las complicaciones a corto y largo plazo
Objetivos específicos (basados en las necesidades, metas, creencias y experiencias vitales de las personas)	Ayudar a las personas con DM2 y a sus familias a mejorar los conocimientos, habilidades y actitudes para controlar con eficacia la enfermedad
	Ayudar a las personas con DM2 a mejorar su calidad de vida y la de su entorno

Tabla 2

Contenidos de un programa educativo de autocontrol para pacientes con diabetes mellitus (DM)^a

- Información sobre la enfermedad (qué es la DM, tipos de DM y factores de riesgo)
- Alimentación
- Ejercicio físico
- Complicaciones agudas y crónicas de la DM
- Tabaquismo
- Pie diabético
- Fármacos orales: cumplimiento del tratamiento, tratamiento de los efectos adversos e hipoglucemia
- Insulina: pautas, técnica, ajuste de la dosis y tratamiento de las hipoglucemias
- Autoanálisis: control de la glucosa y otros parámetros e interpretación y utilización de los resultados para la autogestión de decisiones
- Situaciones especiales: viajes, enfermedades intercurrentes, etc.

ET y considerando, además, la necesidad de una continuidad en la intervención. La falta de tiempo, la escasa sistematización de la atención, la ausencia de guías específicas, la formación de los profesionales, la motivación, etc., son los aspectos que más contribuyen a incrementar estas dificultades^{1,2,4}.

CONSISTENCIA

Los objetivos de la ET y la necesidad de contar con programas estructurados y continuos, tanto individuales como grupales, están presentes en todas las guías, así como la recomendación de individualizar objetivos específicos y adaptar los contenidos según las características clínicas y socioculturales del paciente.

RELEVANCIA/IMPACTO CLÍNICO

No se ha mostrado más o menos efectividad de la ET en función de los contenidos del programa.

CALIDAD O NIVEL DE EVIDENCIA DE LOS ESTUDIOS

Hay pocas revisiones sistemáticas y metaanálisis y numerosos ensayos clínicos, algunos en poblaciones específicas y grupos minoritarios, muchas veces poco comparables, teniendo en cuenta las diferencias en la elección y el número de participantes y las características del programa.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 3.

Tabla 3

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2+	El enfoque centrado en el paciente, dirigiendo los objetivos a las necesidades individuales de la persona diabética, mejora los conocimientos y actitudes ante la DM tipo 2
1+	Los programas estructurados y continuados de ET mejoran los controles metabólicos de los pacientes con DM tipo 2
1++	La educación sanitaria adecuada a los factores culturales tiene efectos a corto y medio plazo sobre el control glucémico y sobre el conocimiento de la DM y los estilos de vida saludables
1++	La impartición, por medio de una enfermera especialista en DM o dietistas, de programas estructurados y de larga duración mejoran los resultados de la intervención
Grado de recomendación	Recomendación
B	Se recomiendan programas estructurados de ET con un enfoque centrado en el paciente con objetivos dirigidos a sus necesidades individuales
A	La educación sanitaria se debe adecuar a los factores culturales del entorno, sobre todo en minorías étnicas o entornos sociales específicos
B	Se recomienda la impartición de ET por profesionales de la salud que tengan conocimientos teóricos, prácticos y habilidades de comunicación que les permitan poner en marcha programas estructurados
DM: diabetes mellitus; ET: educación terapéutica.	

BIBLIOGRAFÍA

1. Hass L, Maryniuk M, Beck J, Cox CE, Duker P, Edwards L, et al. National standards for diabetes self-management education and support. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S144-153.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S1-2.
3. Davies MJ, Heller S, Skinner TC, Campbell MJ, Carey ME, Cradock S, et al.; Diabetes Education and Self Management for Ongoing and Newly Diagnosed Collaborative. Effectiveness of the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336(7642):491-5.
4. Gillet M, Dallosso HM, Dixon S, Brennan A, Carey ME, Campbell MJ, et al. Delivering the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cost effectiveness analysis. *BMJ* 2010;341:c4093.
5. Deakin TA, Cade JE, Williams R, Greenwood DC. Structured patient education: the Diabetes XPERT Programme makes a difference. *Diabet Med* 2006;23:944-54.
6. Steinsbekk A, Rygg L, Lisulo M, Rise MB, Fretheim A. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC Health Serv Res* 2012;12:213.
7. Duke SAS, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD005268.
8. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la redGDPS. Barcelona: Elsevier Doyma; 2011.
9. Ricci-Cabello I, Olry de Labry-Lima A, Bolívar-Muñoz J, Pastor-Moreno G, Bermúdez-Tamayo C, Ruiz-Pérez I, et al. Effectiveness of two interventions based on improving patient-practitioner communication on diabetes self-management in patients with low educational level: study protocol of a clustered randomized trial in primary care. *BMC Health Serv Res* 2013;13:433.
10. Gamboa Moreno E, Sánchez Perez Á, Vrotsou K, Arbonies Ortiz JC, Del Campo Pena E, Ochoa de Retana Garcia L, et al.; Osakidetza Active Patient Research Group. Impact of a self-care education programme on patients with type 2 diabetes in primary care in the Basque Country. *BMC Public Health* 2013;13:521.

PREGUNTA 39

¿Es eficaz el autoanálisis en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, insulinizados y no insulinizados?

Julio Sagredo Pérez
Fernando Malo García

INTRODUCCIÓN

La medida de la glucemia capilar por los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se llama «autoanálisis» (AA), y la denominamos «autocontrol» cuando, en función del resultado del AA, el paciente toma decisiones sobre el tratamiento; en este caso, la educación diabetológica es el complemento imprescindible¹.

Se ha demostrado que la monitorización frecuente de la glucemia mediante AA, en términos generales, se correlaciona con una mejoría en el control metabólico, pero aspectos como la frecuencia de las determinaciones no están consensuados.

El AA es de utilidad indiscutible cuando se incluye en un programa de educación del paciente. No obstante, los beneficios conseguidos disminuyen pasado el tiempo. Mantener esta educación terapéutica durante la evolución de la enfermedad y ajustarla a la situación individual del paciente puede ser la clave para que el AA mantenga la eficacia.

VOLUMEN DE LA EVIDENCIA/APLICABILIDAD

Paciente diabético tratado con insulina

No existen ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en pacientes con DM2 tratados con insulina.

La evidencia disponible se basa en estudios observacionales en pacientes con DM2 estable tratados con insulina, así como en otros estudios longitudinales en pacientes con DM2 y diversos tratamientos. Se ha demostrado una mejoría del control glucémico en aquellos pacientes que realizan AA, con descensos de la cifra de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) significativos y clínicamente relevantes (–0,4 % y –0,6 %) ^{2,3}.

En este caso, debe valorarse el beneficio suficientemente demostrado en pacientes con diabetes melli-

tus (DM) tipo 1, ya que la información del AA permite el ajuste adecuado de la dosis de insulina y mejorar el control glucémico⁴.

Paciente diabético no tratado con insulina

En el paciente diabético no insulinado no se recomienda la realización sistemática de AA, aunque este tema es objeto de debate.

Está disponible una revisión de la Cochrane que se sirve de 12 ECA publicados hasta julio de 2011 (3529 pacientes). Se concluye que, en DM2 con una duración de un año o mayor, el AA es capaz de disminuir la HbA_{1c} a los 6 meses de seguimiento en un –0,3 % (intervalo de confianza del 95 %: –0,4 a –0,1 [en 2324 pacientes con DM2 en 9 ECA]), y a los 12 meses el descenso es solo del –0,1 % (intervalo de confianza del 95 %: –0,3 a –0,04 [en 493 pacientes con DM2 en 2 ECA]). El AA no afectó a la sensación de bienestar y calidad de vida ni a la satisfacción de los pacientes con DM2⁵.

Una revisión previa presenta resultados similares con una reducción de la HbA_{1c} en el grupo que realiza AA del 0,25 % a los seis meses⁶.

Consensos internacionales sobre manejo y cuidados del paciente con DM aclaran que la clave de la mayor o menor utilidad del AA es la aplicación de las medidas correctoras en función de las glucemias obtenidas. El complemento imprescindible es que esta información se integre en un plan de cuidados del paciente diabético y de autogestión de la enfermedad^{1,7}.

En este sentido, una reciente revisión UpToDate recomienda el AA a todos los pacientes que utilizan insulina y a aquellos que emplean fármacos que puedan causar hipoglucemia. Primero, por seguridad, para detectar o evitar hipoglucemias y, segundo, para intentar alcanzar los objetivos de control glucémico⁸.

Periodicidad de las determinaciones

En cuanto al número de determinaciones de AA, la recomendación se debe individualizar en función de las características de cada persona diabética, las necesidades de los profesionales para valorar el control metabólico y los efectos que pueden producir los tratamientos recomendados⁹. No obstante, el mayor predictor del descenso de HbA_{1c} es la frecuencia de las medidas de la glucemia⁵.

Recomendaciones de expertos proponen pautas de AA individualizadas basadas en la situación del paciente y sugieren tener en cuenta¹⁰:

- El tipo de DM.
- El tipo de tratamiento de la DM.
- El grado de control necesario de la enfermedad.
- Las situaciones especiales, como enfermedades intercurrentes, períodos de inestabilidad, cambios de tratamiento de la DM, otros tratamientos, embarazo y cambios de situación o de actividad.

Numerosas publicaciones^{1,7,11} que recogen la opinión de expertos incluyen esquemas de AA; sin embargo, la recomendación final debe surgir de un acuerdo entre el paciente con DM y los profesionales sanitarios. En la tabla 1 se esquematizan estas recomendaciones.

Otros aspectos

La exactitud de los resultados de la medición está influida por errores relacionados con el manejo del medidor, así como la conservación y la caducidad de

las tiras. En un estudio realizado en España se detectaron numerosos errores en la codificación, falta de lavado de manos previa a la punción e incluso en un 4 % de los estudiados se detectó el uso de tiras caducadas¹².

La exactitud de los medidores requerida por la Food and Drug Administration (FDA) y la International Organization for Standardization (ISO) a estos dispositivos es el 20 % de desviación en valores de > 75 mg/dl, y ± 15 mg/dl en valores < 75 mg/dl. En un estudio¹³ llevado a cabo hace unos años con 27 medidores, solo 15 de ellos cumplían estos criterios.

Lugar de punción: el AA en otro lugar del cuerpo diferente al pulpejo de los dedos (antebrazo) no es más útil o exacto, aunque sí algo menos doloroso. Está disponible un estudio realizado en un pequeño número de pacientes que evidencia que, cuando hay cambios rápidos de la glucemia, los lugares alternativos pueden dar resultados retrasados en comparación con los obtenidos de los dedos¹⁴.

La monitorización continua de la glucosa en tiempo real mide la glucosa intersticial (se relaciona bien con la glucosa plasmática). Disponemos de un metaanálisis en el que la monitorización continua de glucosa mejora la HbA_{1c} un 0,26 % respecto al AA¹⁵.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 2.

Tabla 1 Periodicidad de autoanálisis según el tipo de tratamiento o situación, en la persona con DM2		
Tratamiento/situación	Control glucémico estable	Control glucémico inestable
Medidas no farmacológicas y fármacos que no provocan hipoglucemias	Solo como medio de educación terapéutica y de forma temporal	1/día o 1 perfil semanal
Fármacos que sí provocan hipoglucemias	1/semana	1/día o 1 perfil semanal
Insulina basal	3/semana	2-3/día
Insulina bifásica o intermedia en 2-3 dosis	1-3/día	2-3/día + 1 perfil semanal
Terapia basal bolo	3-4/día + 1 perfil semanal	4-7/día
Bombas de infusión de insulina	4-10/día	Individualizar
Deportistas, maquinistas y conductores	Individualizar según la actividad	
Tratamiento con corticoides	Según la pauta de tratamiento	
Hipoglucemia	Ante cualquier sospecha o duda y después de tratar la hipoglucemia	

Nivel de evidencia	
1++	En pacientes con DM2 no tratados con insulina y como parte de un contexto educativo más amplio, los resultados de AA mejoran el control metabólico en los primeros 6 meses tras el diagnóstico y pueden ayudar a guiar las decisiones de tratamiento
2++	En pacientes con DM2 tratados con insulina, la realización de AA mejora el control glucémico, con descensos de la cifra de HbA _{1c} significativos y clínicamente relevantes
1++	Los pacientes que utilizan insulina y fármacos que pueden causar hipoglucemia se benefician del AA para detectar o evitar hipoglucemias
2+	En la valoración de los resultados se debe tener en cuenta el correcto manejo del medidor y considerar que los márgenes de error autorizados hacen que los resultados de distintos medidores puedan no coincidir
2+	La realización de AA en el antebrazo puede dar resultados retrasados respecto a los obtenidos en los dedos
Grado de recomendación	
Recomendación	
A	A las personas con DM2 no tratadas con insulina, con control metabólico estable, no se les recomienda la realización de AA de forma sistemática
A	En los pacientes con DM2 no tratados con insulina, como parte de la educación diabetológica integral, puede recomendarse la realización de AA, por la mejora en las cifras de HbA _{1c} que proporciona (sobre todo en los primeros 6 meses) y por la ayuda que supone para la toma de decisiones terapéuticas
B	En pacientes con DM2 tratados con insulina, se recomienda la realización de AA porque facilita el ajuste de dosis y mejora el control glucémico, con descensos de la cifra de HbA _{1c} significativos y clínicamente relevantes
A	En los pacientes que usan insulina y fármacos que pueden causar hipoglucemia, se recomienda el AA para detectar o evitar hipoglucemias
✓	Se aconseja ofertar AA o ajustar la pauta de AA teniendo en cuenta el grado de control y la estabilidad de la enfermedad, los cambios en el tratamiento o el empleo de otros fármacos, la presencia de enfermedades intercurrentes o embarazo y los cambios en la situación o actividad física del paciente
C	En la valoración de los resultados se recomienda tener en cuenta el correcto manejo del medidor y considerar que los márgenes de error autorizados hacen que los resultados de distintos medidores puedan no coincidir
C	Se aconseja tomar en consideración que la realización de AA en el antebrazo puede dar resultados retrasados respecto a los obtenidos en los dedos
AA: autoanálisis; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA _{1c} : hemoglobino glucosilada.	

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Glycemic targets. Sec. 6. In Standards of Medical Care in Diabetes-2016. Diabetes Care 2016;39(Suppl 1):S39-46
2. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, D'Agostino RB Jr, Ferrara A, Liu J, et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. Am J Med 2001;111(1):1-9.
3. Nathan DM, McKittrick C, Larkin M, Schaffran R, Singer DE. Glycemic control in diabetes mellitus: have changes in therapy made a difference? Am J Med 1996;100(2):157-63.
4. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R; DPV-Wiss-Initiative. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2011;12:11-7.
5. Malanda UL, Welschen LMC, Riphagen II, Dekker JM, Nijpels G, Bot SD. Selfmonitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. Cochrane Database Syst Rev 2012;(1):CD005060
6. Willett LR. ACP Journal Club. Meta-analysis: self-monitoring in non-insulin-treated type 2 diabetes improved HbA1c by 0.25 %. Ann Intern Med 2012;156:JC6-12.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes: management of type 2 diabetes

in adults. [Borrador para consulta en Internet.] Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/> [actualizado: septiembre de 2015]. Último acceso: 25 de febrero de 2015.

8. McCulloch, David K. Blood glucose self-monitoring in management of adults with diabetes mellitus. Waltham, MA: UpToDate; 2015. Disponible en: URL: <http://www.uptodate.com>. Último acceso: 25 de febrero de 2015.
9. Gagliardino JJ, Bergenstal R, Colagiuri S, Farmer A, Karter A, Kolb H, et al. IDF Guideline on self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated type 2 diabetes. International Diabetes Federation (IDF). Bruxelles: International Diabetes Federation; 2009.
10. Schnell O, Alawi H, Battelino T, Ceriello A, Diem P, Felton A, et al. Addressing schemes of self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: a European perspective and expert recommendation. Diabetes Technol Ther 2011;13:959-65.
11. Menéndez Torre E, Tartón García T, Ortega Millán C, Fornos Pérez A, García Mayor R, López Fernández ML. Recomendaciones 2012 de la Sociedad Española de Diabetes sobre la utilización de tiras reactivas para la medición de la glucemia capilar en personas con diabetes. Av Diabetol 2012;28(1):3-9.
12. Amaya M, Galindo M, Hernández T, Hierro V, Jiménez A, Lecumberri C, et al. Evaluation of the home blood glucose self-monitoring technique among the population with diabetes in seven Spanish regions. Av Diabetol 2011;27:47-52.
13. Freckmann G, Baumstark A, Jendrike N, Zschornack E, Kocher S, Tshiananga J, et al. System accuracy evaluation of 27 blood glucose monitoring systems according to DIN EN ISO 15197. Diabetes Technol Ther 2010;12:221-31.
14. Jungheim K, Koschinsky T. Glucose monitoring at the arm: risky delays of hypoglycemia and hyperglycemia detection. Diabetes Care 2002;25(6):956-60.
15. Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012;157:336-47.

ORGANIZACIÓN DE LA CONSULTA

- Pregunta 40.** ¿Cuáles son los criterios de derivación a consulta especializada que se proponen?
- Pregunta 41.** ¿Cuál debe ser el estudio inicial de personas adultas con diabetes mellitus tipo 2?
- Pregunta 42.** ¿Cuál es el contenido de la visita anual de la consulta médica y del control periódico de enfermería?
- Pregunta 43.** ¿Deben vacunarse de la gripe las personas con diabetes mellitus tipo 2?
- Pregunta 44.** ¿Qué modelo es el más eficiente para la gestión de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2?
- Pregunta 45.** ¿Qué método es más efectivo en la mejora de la adherencia terapéutica en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2?
- Pregunta 46.** ¿Mejoran las nuevas tecnologías el control metabólico de la diabetes mellitus tipo 2? ¿Podemos prescribir aplicaciones o webs a nuestros pacientes con diabetes mellitus tipo 2?
- Pregunta 47.** ¿Cómo evaluar la mejora continua de la calidad en la atención a los diabéticos?

PREGUNTA 40

¿Cuáles son los criterios de derivación a consulta especializada que se proponen?

Carlos de la Sen Fernández

En la atención a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es necesaria una coordinación fundamental entre la Atención Primaria y las unidades de Diabetes/Endocrinología, y también con el resto de especialidades implicadas en la atención de estos pacientes.

Esto hace necesaria la realización de protocolos de actuación y atención al paciente consensuados entre todas las especialidades y la Atención Primaria para garantizar una continuidad asistencial y una atención de calidad.

Los criterios de remisión que se proponen son:

- Unidad de Diabetes/Endocrinología:
 - Paciente con criterios de diabetes mellitus tipo 1.
 - Sospecha de diabetes con problemas específicos: secundaria (salvo la medicamentosa, como el tratamiento con corticoides), genéticos, enfermedades del páncreas exocrino y endocrinopatías.
 - Diabetes gestacional.
 - Embarazo en la mujer diabética.
 - Paciente diabética con deseo de embarazo.
 - Paciente con diabetes mellitus tipo 2 con mal control metabólico crónico a pesar de todas las posibilidades terapéuticas.
 - Diabéticos con complicaciones neurológicas como pie diabético o con complicaciones macrovasculares.
 - Pie de riesgo y pie diabético con úlceras:
 - Con mala evolución con tratamiento.
 - Grado 2 sin osteítis con componente isquémico, presencia de celulitis o sospecha de osteítis o manifestaciones sistémicas.
 - Úlceras de grado 2 con osteítis o de grado 3 y 4.
 - Gangrena seca sin infección.
 - Lipodistrofia.
- Nefrología:
 - Cociente albúmina/creatinina > 300 mg/g a pesar del adecuado tratamiento y control de la presión arterial.
 - Aumento de la albuminuria a pesar del tratamiento adecuado.
 - Hipertensión arterial refractaria tratada con cuatro fármacos en dosis plenas sin control, incluido un diurético.
 - Creatinina > 2 g.
 - Sospecha de otra nefropatía.
 - Filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m².
 - Anemia secundaria a enfermedad renal crónica.
- Cardiología:
 - Sospecha o presencia de cardiopatía isquémica.
- Neurología:
 - Accidentes isquémicos transitorios o presencia de ictus.
- Cirugía vascular:
 - Arteriopatía periférica con dolor en reposo o dolor nocturno en miembros inferiores.
 - Claudicación intermitente < 150 m.
 - Aumento de la claudicación intermitente.
 - Índice tobillo/brazo < 0,6.
 - Si no existe consulta de pie diabético en la unidad de Diabetes o no existe la unidad de Diabetes, los pacientes con pie diabético y úlceras antes reseñados se remitirán a Cirugía Vascular.
- Oftalmología:
 - Ante la aparición de signos de retinopatía proliferativa en la exploración con retinógrafo.
 - Si la exploración con retinógrafo es normal, se puede repetir la exploración cada tres años. Se debe realizar un examen oftálmico trienal si existe un buen control metabólico (hemoglobina glucosilada < 7 %) y ausencia de factores de riesgo asociados (hipertensión, hiperlipemia, etc.) y exploraciones oftalmológicas bienales si existen factores de riesgo asociados o el control metabólico es dudoso o deficiente.
 - Si no hay retinógrafo, se le ha de remitir al paciente en la visita inicial y, después, cada dos años si no hay retinopatía proliferativa (los mismos criterios).

- Con retinopatía diabética no proliferativa leve se deben efectuar controles anuales.
- Evidencia de cataratas.
- Disminución brusca de la agudeza visual.
- Urgencias:
 - Clínica sugestiva de coma hiperglucémico-hiperosmolar o de cetoacidosis diabética.
 - Hipoglucemia grave o coma hipoglucémico, sobre todo si es secundario al tratamiento con antidiabéticos orales (sulfonilureas).
 - Hiperglucemia grave que precise tratamiento inicial con insulina y no pueda realizarse en Atención Primaria.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Grupo de Trabajo para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, editor. Vitoria-Gasteiz, 2014. <http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-phgpc00/es>. Último acceso: febrero de 2015.
- Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía diabética y edema macular. Guías de Práctica Clínica de la SERV. Sociedad Española de Retina y Vítreo. Madrid. 2009.
- Martínez-Castelao A, Górriz JL, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, Esmatjes E, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. Nefrología 2014;34(2):243-62.
- Plan de Diabetes de la Comunidad Valenciana 2006-2010.
- Ezkurra P, Artola S, Díez J, Franch J, García J, Mata M et al. Práctica Clínica en la DM2. Análisis crítico por la red GDPS.; 2011:1-124. Disponible en <http://www.redgdps.org/index.php?idregistro=542>. Último acceso: febrero de 2015.

PREGUNTA 41

¿Cuál debe ser el estudio inicial de personas adultas con diabetes mellitus tipo 2?

Mateu Seguí Díaz

En el momento del diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 está demostrado que ya existen complicaciones micro o macrovasculares en el paciente. Aun siendo subclínicas, su detección precoz permitiría parar o enlentecer su evolución en el tiempo. El United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) encontró lesiones macrovasculares y, en menor grado, microvasculares en el momento que a los pacientes se les diagnosticaba diabetes mellitus tipo 2. El 50 % de los pacientes con diagnóstico reciente tuvo alguna complicación no aparente, dentro de las cuales el 21 % tenía retinopatía, el 18 % anomalías del electrocardiograma, la ausencia en los pulsos pedios se manifestó en el 14 % y los signos de neuropatía en el 7 %, entre un 2 y un 3 % había tenido infarto de miocardio, angina o claudicación intermitente y un 1 % un accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio¹.

Esta situación de partida, en donde el diagnóstico no indica el inicio de la enfermedad, hace necesario el conocimiento de la situación basal del paciente con diabetes mellitus tipo 2 en el momento del etiquetado, pues permite aplicar estrategias preventivas con las que evitar o retrasar estas complicaciones en el tiempo. Cada una de ellas estará en relación con las pruebas específicas para detectar estas anomalías en los órganos diana².

A su vez, el momento del diagnóstico es el punto en el que iniciar una serie de actividades informativas y formativas de cara a fomentar el conocimiento de la enfermedad con el fin último de llegar al autocontrol (*empowerment*) de esta³⁻¹¹.

La implicación de otros profesionales de equipo, como los de enfermería, ayuda en esta función y mejora los resultados¹²⁻¹⁵.

En el estudio inicial se debería practicar:

- **Historia clínica básica.** Se debe valorar:
 - Hábitos de vida.
 - Clínica de la diabetes mellitus.
 - Complicaciones.
 - Antecedentes familiares.
 - Antecedentes medicamentosos.
 - Sintomatología que sugiera diabetes mellitus secundaria.
- Exploración física:
 - Peso/índice de masa corporal.
 - Presión arterial/frecuencia cardíaca.
 - Examen de los pies: monofilamento, vibratoria, etc.
 - Exploración de pulsos.
 - Índice tobillo-brazo.
 - Examen ocular: fondo de ojo, agudeza visual, tonometría, etc.
- Exploraciones complementarias:
 - Hemoglobina glucosilada.
 - Perfil lipídico.
 - Microalbuminuria (albúmina/creatina).
 - Filtrado glomerular (MDRD [Modification of Diet in Renal Disease Study]).
 - Electrocardiograma.
- **Cálculo del riesgo cardiovascular** (REGICOR [Registre Gironí del Cor]).
- **Conceptos iniciales de la educación diabetológica:**
 - Cumplimiento farmacológico.
 - Fundamentos de la dieta.
 - Fundamentos del ejercicio físico.
 - Fundamentos del cuidado de los pies.
 - Reconocimiento y manejo de las hipoglucemias.
 - Cómo practicar el autoanálisis de sangre/orina.
 - Conocimientos del autocontrol.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2+	Está demostrado que en el momento del diagnóstico existen ya signos o síntomas de complicaciones de la DM2
2++	En el momento del diagnóstico es cuando se puede/debe iniciar la actividad informativa/educativa del paciente diabético
2+	La participación del personal de enfermería mejora este cometido y permite profundizar en el objetivo de llegar al autocontrol de la enfermedad
Grado de recomendación	Recomendación
C	Se recomienda practicar una historia clínica básica. Valorando los hábitos de vida, clínica de la DM, complicaciones relacionadas con la DM, antecedentes familiares, antecedentes medicamentosos, comorbilidades y síntomas que sugieran DM secundaria
C	Se aconseja practicar pruebas de cribado de las principales complicaciones micro y macrovasculares que la DM2, probablemente, producirá con el tiempo
B	Se recomienda utilizar este primer contacto para iniciar tareas de formación sobre la DM2 en colaboración con la enfermería
DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2.	

BIBLIOGRAFÍA

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991;34(12):877-90.
2. Renders CM, Valk GD, Griffin S, Wagner EH, Eijk JT, Assendelft WJ. Interventions to improve the management of diabetes mellitus in primary care, outpatient and community settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD001481.
3. Gary TL, Genkinger JM, Guallar E, Peyrot M, Brancati FL. Meta-analysis of randomized educational and behavioral interventions in type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2003;29(3):488-501.
4. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud: Osteba n.º 2006/08 2008. Madrid: Plan Nacional para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008.
5. GEDAPS. Guía de tratamiento de la diabetes tipo 2 en Atención Primaria. Recomendaciones clínicas con niveles de evidencia. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2010.
6. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of patient-education models for diabetes. Technology appraisal 60. London: National Institute for Clinical Excellence; 2003.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S4.
8. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Cheng AY. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Introduction. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S1-3.
9. Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, Brown A, Pichert JW, Elasy TA. Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression. *Patient Educ Couns* 2004;52(1):97-105.
10. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 2005;28:1510-7.
11. International Diabetes Federation. Self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes. Recommendations based on a Workshop of the International Diabetes Federation Clinical Guidelines Taskforce in collaboration with the SMBG International Working Group. Bruxelles: International Diabetes Federation; 2009.
12. Roderick P, Ruddock V, Hunt P, Miller G. A randomized trial to evaluate the effectiveness of dietary advice by practice nurses in lowering diet-related coronary heart disease risk. *Br J Gen Pract* 1997;47(414):7-12.
13. Aubert R E, Herman WH, Waters J, Moore W, Sutton D, Peterson BL, et al. Nurse case management to improve glycemic control in diabetic patients in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1998;129(8):605-12.
14. Seguí M, Besco E, Torrent M, Díaz R. ¿Es posible mejorar los resultados metabólicos en el enfermo diabético tipo II mediante la intervención educativa de la enfermería? *Centro de Salud* 2001;9(3):170-4.
15. Welch G, Garb J, Zagarins S, Lendell I, Gabbay RA. Nurse diabetes case management interventions and blood glucose control: Results of a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;88(1):1-6.

PREGUNTA 42

¿Cuál es el contenido de la visita anual de la consulta médica y del control periódico de enfermería?

Mateu Seguí Díaz

El contenido de la visita anual médica y del control periódico de enfermería no es un tema absoluto, pues, al ser la atención al diabético un proceso que se encuentra dentro de un proceso de continuidad asistencial, esta actuación debería estar garantizada por unos registros de información comunes, de tal modo que cada parte de esta pueda ser transferida o compartida por los diversos actores sanitarios que atienden al paciente, siendo su cometido intercambiable. Dentro de estos profesionales se encuentran el personal de enfermería, los médicos de familia, los pediatras, los nutricionistas, los oftalmólogos, los nefrólogos, los podólogos y los endocrinólogos. Es decir, partes de un todo que conforma la atención global al individuo con diabetes mellitus tipo 2 (véase la pregunta 41).

Aun así, podemos considerar que la llamada unidad básica asistencial, enmarcada en el centro de salud, es la unidad funcional mínima que atiende y coordina toda esta actuación en la Atención Primaria. En este aspecto, en la tabla 1 se encontrarían los cometidos y la regularidad de actuación con que las principales guías y consensos determinan cómo se debe atender al paciente diabético¹⁻⁵.

Existe una evidencia recogida en diversas guías de práctica clínica según la cual se debe ofrecer a los diabéticos una educación estructurada a partir del diagnóstico, que debe ser individualizada y continuada en el tiempo⁵⁻⁹. Esta educación/información puede ser individual o grupal y debe encontrarse estructurada dentro un programa de salud donde se tenga como objetivo último la capacitación (*empowerment*) del diabético para hacerse cargo del control de su enfermedad (autocontrol)¹⁰⁻¹². En este programa educativo con su correspondiente protocolo se especificarán las responsabilidades de los diversos actores sanitarios que se hacen cargo del diabético. Dentro de estos, y junto con el médico de familia, tendrá un lugar preponderante la enfermería¹³⁻¹⁶. El objetivo último del proceso educativo es llegar a la propia implicación del diabético en

el manejo de su enfermedad; algo que es sumamente coste-efectivo en el diabético dependiente de insulina, pero discutible en el diabético en tratamiento oral¹⁰⁻¹². Aun así, sin ser el autoanálisis de la glucosa capilar (como parte del autocontrol) el último objetivo del proceso educativo en todos los diabéticos, sí que está avalado como un eficaz método de refuerzo en el proceso formativo en la diabetes y es imprescindible utilizarlo en ciertas situaciones clínicas^{1-5,10-12}.

La importancia de la intervención de enfermería en el control metabólico del diabético se ha puesto de manifiesto en multitud de trabajos locales y está avalada por diversos metaanálisis de dichos trabajos. Como regla general, debería existir una frecuencia de 2-4 visitas anuales¹³⁻¹⁷.

Los contenidos de la educación diabetológica y de la labor de enfermería es intercambiable, pero, a grandes rasgos, debería incluir el conocimiento de la enfermedad (definición, diagnóstico e importancia del buen control), el tratamiento dietético y farmacológico, el ejercicio físico, formas de afrontar complicaciones de la diabetes, autocuidado de los pies y autoanálisis de la sangre capilar¹⁵⁻¹⁸.

El control periódico del control metabólico, de los factores de riesgo cardiovascular y del cribado de las complicaciones está recomendado por las principales guías de práctica clínica, aunque el intervalo entre intervenciones, salvo en actividades específicas (retinografías, filtrado glomerular, etc.), está mediado por el mejor saber y entender de los expertos en este campo^{1-5,19-23}.

Así, el contenido de las visitas dentro del cribado anual recomendado se muestra en la tabla 1.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 2.

Actividades	Revisión inicial	Trimestral*	Semestral	Anual
Historia clínica básica				
Hábitos de vida	x			x
Clínica de diabetes	x			x
Complicaciones	x			x
Antecedentes familiares	x			
Antecedentes medicamentosos	x			x
Exploración física				
Peso/índice de masa corporal*	x	x		
Presión arterial/frecuencia cardíaca*	x	x		
Examen de pies (monofilamento, vibratoria, etc.)*	x			x
Exploración de pulsos	x			x
Índice tobillo-brazo*				x
Examen ocular (fondo de ojo, agudeza visual, tonometría, etc.)	x			x**
Exploración general	x			x
Exploraciones complementarias				
Hemoglobina glucosilada	x		x	
Perfil lipídico	x		x	
Microalbuminuria (albúmina/creatinina)	x			x
Filtrado glomerular (MDRD)	x			x
Electrocardiograma	x			x
Cálculo del riesgo cardiovascular (REGICOR)	x			x
Evaluación de educación				
Cumplimiento farmacológico*		x		
Cumplimiento dietético*		x		
Cumplimiento del ejercicio*		x		
Cuidado de los pies*		x		
Hipoglucemias*		x		
Autoanálisis de sangre/orina*		x		
Autocontrol*		x		
* Actividades preferentemente a cargo de enfermería.				
** Cada tres años si el fondo de ojo es normal.				
MDRD: Modification of Diet in Renal Disease Study; REGICOR: Registre Gironí del Cor.				

BIBLIOGRAFÍA

- Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud: Osteba n.º 2006/08 2008. Madrid: Plan Nacional para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008.
- National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of patient-education models for diabetes. Technology appraisal 60. London: National Institute for Clinical Excellence; 2003.
- Cano Pérez JF, Franch J. Guía de tratamiento de la diabetes tipo 2 en Atención Primaria. Recomendaciones clínicas con niveles de evidencia. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2010.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015: summary of revisions. Diabetes Care 2015;38(Suppl 1):S4.
- Clement M, Harvey B, Rabi DM, Roscoe RS, Sherifali D. Canadian Diabetes Association 2013

Tabla 2 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
3	Debe existir una educación estructurada a partir del diagnóstico, que debe ser individualizada y continuada en el tiempo
2+	En el momento del diagnóstico es cuando se puede/debe iniciar la actividad informativa/educativa del paciente diabético
2++	La participación de enfermería mejora este cometido y permite profundizar en el objetivo de llegar al autocontrol de la enfermedad
2+	El autocontrol permite mejorar los resultados metabólicos
2+	El intervalo entre intervenciones no se conoce, salvo en ciertas actividades específicas (retinografías, filtrado glomerular, etc.)
Grado de recomendación	Recomendación
C	Se recomienda practicar una historia clínica básica en la que se valoren los hábitos de vida, la clínica de la diabetes, las complicaciones relacionadas con la diabetes, los antecedentes familiares, los antecedentes medicamentosos, las comorbilidades y los síntomas que sugieran diabetes secundaria
B	Se recomienda utilizar este primer contacto para iniciar tareas de formación sobre la diabetes mellitus tipo 2 en colaboración con enfermería
C	Se debe ofrecer a los pacientes con diabetes una educación estructurada y continuada en el tiempo con el objetivo último de llegar a la capacitación (<i>empowerment</i>) de este tipo de pacientes
B	Se recomienda practicar controles metabólicos, de los factores de riesgo cardiovascular y pruebas de cribado de las principales complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes mellitus tipo 2 con una periodicidad según criterios de coste-efectividad

clinical. Practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada; organization of diabetes care. Can J Diabetes 2013;37(Suppl 1):S20-5.

6. Renders CM, Valk GD, Griffin S, Wagner EH, Eijk JT, Assendelft WJ. Interventions to improve the management of diabetes mellitus in primary care, outpatient and community settings. Cochrane Database Syst Rev 2001;(1):CD001481.
7. Gary TL, Genkinger JM, Guallar E, Peyrot M, Brancati FL. Meta-analysis of randomized educational and behavioral interventions in type 2 diabetes. Diabetes Educ 2003;29(3):488-501.
8. Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, Brown A, Pichert JW, Elasy TA. Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression. Patient Educ Couns 2004;52(1):97-105.
9. Montori VM. Review: interventions focusing on patient behaviors in provider-patient interactions improve diabetes outcomes. ACP J Club 2004;140(2):51.
10. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. Diabetes Care 2005;28(6):1510-7.
11. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. Diabetes Care 2001;24(3):561-87.

12. International Diabetes Federation. Self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes. Recommendations based on a Workshop of the International Diabetes Federation Clinical Guidelines Taskforce in collaboration with the SMBG International Working Group. Bruxelles: International Diabetes Federation; 2009.

13. Roderick P, Ruddock V, Hunt P, Miller G. A randomized trial to evaluate the effectiveness of dietary advice by practice nurses in lowering diet-related coronary heart disease risk. Br J Gen Pract 1997;47(414):7-12.
14. Seguí M, Besco E, Torrent M, Díaz R. ¿Es posible mejorar los resultados metabólicos en el enfermo diabético tipo II mediante la intervención educativa de la enfermería? Centro de Salud 2001;9(3):170-4.
15. Tshiananga JK, Kocher S, Weber C, Erny-Albrecht K, Berndt K, Neeser K. The effect of nurse-led diabetes self-management education on glycosylated hemoglobin and cardiovascular risk factors: a meta-analysis. Diabetes Educ 2012;38(1):108-23.
16. Welch G, Garb J, Zagarins S, Lende I, Gabbay RA. Nurse diabetes case management interventions and blood glucose control: results of a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2010;88(1):1-6.
17. Aubert RE, Herman WH, Waters J, Moore W, Sutton D, Peterson BL, et al. Nurse case management to improve glycemic control in diabetic patients in a

health maintenance organization. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;129(8):605-12.

18. Davidson M, Blanco-Castellanos, Duran P. Integrating nurse-directed diabetes management into a primary care setting: *Am J Manag Care* 2010;16(9):652-6.
19. Franch Nadal J, Artola Menéndez S, Diez Espino. Fifteen years of continuous improvement of quality care of type 2 diabetes mellitus in primary care in Catalonia, Spain. *Int J Clin Pract* 2012;66(3):289-98.
20. Franch Nadal J, Artola Menéndez S, Diez Espino J, Mata Cases M; en representación de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud. Evolución de los indicadores de calidad asistencial al diabético tipo 2 en atención primaria (1996-2007): Programa de mejora continua de calidad de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria del a Salud. *MedClin (Barc)* 2010;135(13):600-7.
21. Echouffo-Tcheugui JB, Ali MK, Roglic G, Hayward RA, Narayan KM. Screening intervals for diabetic retinopathy and incidence of visual loss: a systematic review. *Diabet Med* 2013;30(11):1272-92.
22. Stratton IM, Aldington SJ, Taylor DJ, Adler AI, Scanlon PH. A simple risk stratification for time to development of sight-threatening diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;36(3):580-5.
23. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, De Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014;37(10):2864-83.

PREGUNTA 43

¿Deben vacunarse de la gripe las personas con diabetes mellitus tipo 2?

Patxi Ezkurra Loiola

Dado que los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo de complicaciones médicas atribuibles a infecciones de gripe¹, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la vacunación anual contra la gripe, así como varios grupos técnicos consultivos nacionales de inmunizaciones^{2,3}.

Sin embargo, la evidencia para tales recomendaciones, hasta el día de hoy, no dispone de ensayos clínicos aleatorizados diseñados para la población de personas con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2. Dentro de los estudios observacionales, son más escasos los enfocados a población menor de 65 años o en edad de trabajar.

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales intentan aportar algo de luz sobre el efecto de esta vacunación en la población diabética⁴. Un total de 11 estudios: 6 cohortes y 5 casos y controles (entre ellos, uno realizado en España)⁵, aunque de baja o muy baja calidad con alta probabilidad de sesgo. Las variables de resultado registradas en al menos uno de los estudios suman seis variables clínicas. Estas fueron: mortalidad por todas las causas de hospitalización, hospitalización por gripe o neumonía (basado en códigos de diagnóstico al alta hospitalaria), síndrome gripal o afines (ILI), la admisión a una unidad de cuidados intensivos y fallo respiratorio. Dos estudios proporcionaron, además, la variable compuesta «hospitalización o muerte». Ninguno de los estudios informó de datos sobre la seguridad de la vacuna ni dieron datos de laboratorio que confirmaran las infecciones por gripe. Cuatro de los estudios no dieron estimaciones de la efectividad/eficacia de la vacuna (VE).

RESULTADOS EN MENORES DE 65 AÑOS

Se basan en tres estudios de casos y controles y uno de cohortes. Respecto a hospitalización por todas las causas, la VE es del 58 % (intervalo de confianza

[IC] del 95 %: 6-81; $I^2 = 77$ %; $n = 3$). Las estimaciones puntuales con respecto a la hospitalización por gripe o neumonía fueron comunicadas por solo un estudio, y correspondía a una VE del 43 % (IC del 95 %: 28-54; $n = 1$).

En cuanto a mortalidad por cualquier causa o ILI, no se observaron efectos protectores de la vacunación. Los resultados no fueron estadísticamente significativos.

RESULTADOS EN MAYORES DE 65 AÑOS

En los estudios de cohortes, así como en los de casos y controles, la vacunación antigripal mostró efectos protectores frente a mortalidad por todas las causas: VE, 38 % (IC del 95 %: 32-43), y VE, 56 % (IC del 95 %: 47-64). Solo un estudio⁶ informó de datos sobre la efectividad/eficacia contra la hospitalización por gripe o neumonía (VE: 45 %; IC del 95 %: 34-53) y en contra de ILI (VE: 13 %; IC del 95 %: 10-16). Ahora bien, estimaciones significativas de VE para hospitalización por todas las causas, hospitalización por gripe o neumonía y de ILI se identificaron también fuera de la temporada gripal, a menudo incluso con estimaciones de efectividad mayores que durante las temporadas de gripe.

La evidencia sobre la VE antigripal en la prevención de las distintas variables clínicas de resultado es limitada para las personas mayores de 65 años y adultos, y ausente para niños y adolescentes. Para los pacientes de edad avanzada, la calidad de las pruebas fue baja para prevenir la mortalidad por cualquier causa y muy baja para el resto de los resultados clínicos. En adultos en edad activa (menores de 65 años) la vacunación se demostró eficaz solo contra hospitalización por gripe o neumonía (calidad de la prueba: baja), mientras que no se encontró efecto contra cualquier otro resultado clínico (calidad de la evidencia: baja-muy baja). Ante la falta de

ensayos clínicos aleatorizados, la calidad de la evidencia está fuertemente limitada debido al riesgo de sesgo y a los factores de confusión en los estudios observacionales.

Asimismo, solo uno de los estudios incluidos proporcionó datos sobre el tipo de diabetes o el control glucémico. Dado el amplio espectro de gravedad en la diabetes y los diferentes tratamientos en los pacientes diabéticos, la VE antigripal podría diferir sustancialmente entre los distintos subgrupos de pacientes diabéticos.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

JUSTIFICACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

A pesar de la falta de ensayos clínicos aleatorizados, la tendencia de todos los estudios va en la misma dirección de prevenir mortalidad e ingresos hospitalarios. La seguridad de la vacuna antigripal es muy buena. Posiblemente los estudios en mayores de 65 años están sobrestimados, ya que los efectos de la vacunación también se producen o incluso son mayores fuera de la temporada estacional, lo que lleva a pensar en factores de confusión en los estudios observacionales y una gran heterogeneidad en ellos. Se necesitan ensayos clínicos en distintas subpoblaciones de diabetes mellitus (tipo 1 y 2), personas activas y mayores de 65 años, así como adolescentes y niños, para valorar los efectos reales de la vacunación antigripal.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2+	En personas diabéticas mayores de 65 años la vacunación antigripal disminuye los ingresos hospitalarios por neumonía, gripe y todas las causas (calidad muy baja), así como la mortalidad por todas las causas (calidad baja)
2+	En personas activas con diabetes (menores de 65 años) la vacuna antigripal disminuye los ingresos por gripe o neumonía (calidad baja)
2+	No existen evidencias en población adolescente y niños con diabetes
Grado de recomendación	Recomendación
C	Se recomienda administrar vacuna antigripal a las personas adultas con diabetes mellitus tipo 2
D	Se sugiere administrar vacuna antigripal a los adolescentes con diabetes mellitus tipo 2

BIBLIOGRAFÍA

1. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5061.
2. World Health Organization, Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) Working Group. Background paper on influenza vaccines and immunization. 2012. Disponible en: URL: http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2012/april/1_Background_Paper_Mar26_v13_cleaned.pdf?ua=1. Último acceso: 19 de marzo de 2015.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2013-2014. *MMWR Recomm Rep* 2013;62:1-43.
4. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2015;13:53.
5. Rodríguez-Blanco T, Vila-Corcoles A, De Diego C, Ochoa-Gondar O, Valdivieso E, Bobe F, et al. Relationship between annual influenza vaccination and winter mortality in diabetic people over 65 years. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8(3):363-70.
6. Lau D, Eurich DT, Majumdar SR, Katz A, Johnson JA. Effectiveness of influenza vaccination in working-age adults with diabetes: a population-based cohort study. *Thorax* 2013;68(7):658-63.

PREGUNTA 44

¿Qué modelo es el más eficiente para la gestión de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

Domingo Orozco Beltrán
Ana María Cebrián Cuenca

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas con mayor impacto para el individuo, los sistemas sanitarios y la sociedad. Se puede considerar uno de los principales problemas de salud mundiales, por su elevada prevalencia, el elevado coste económico que supone y el número de muertes que provoca.

Por otra parte, los sistemas de salud, que se han diseñado para diagnosticar y tratar las enfermedades agudas, precisan cambios profundos para atender las enfermedades crónicas que presentan características y necesidades diferentes. Entre las nuevas medidas sugeridas están los modelos de organización de atención a la cronicidad como el Chronic Care Model (CCM)¹ o el Kaiser Permanente², entre otros. El objeto de este capítulo es, precisamente, evaluar cuál es el modelo más eficiente para gestionar una enfermedad crónica como la DM.

Una de las estrategias de los nuevos modelos de organización de atención a la cronicidad como el CCM³⁻⁵ o el Kaiser Permanente es la estratificación de la población para identificar a los pacientes de mayor riesgo de una descompensación que requerirá atención urgente o ingreso hospitalario.

EFFECTIVIDAD DE LA IMPLEMENTACIÓN DE DIFERENTES INTERVENCIONES MULTIFACÉTICAS RELACIONADAS CON LOS MODELOS DE CRONICIDAD

Los nuevos modelos de atención a la cronicidad recogen algunas intervenciones ya utilizadas, como la educación sanitaria o la formación de profesionales, y otras menos empleadas, como el trabajo en equipo, la estratificación para la identificación y el manejo de casos complejos, o las relacionadas con la activación y motivación del paciente como los recordatorios a pacientes o a profesionales, el empleo de

incentivos o el empleo de historias y registros electrónicos. A continuación, se describen las diferentes intervenciones que componen los modelos como el CCM y que pueden aplicarse de forma independiente o, preferiblemente, conjunta.

Relacionados con la organización sanitaria

Gestión de casos

Cualquier sistema de coordinación de diagnóstico, tratamiento o seguimiento de los pacientes (por ejemplo, remisión de pacientes o seguimiento de los resultados de las pruebas) por una persona o un equipo multidisciplinar en colaboración con o complementario al profesional de Atención Primaria.

Cambios del equipo

Los cambios en la estructura o la organización de los equipos de Atención Primaria se definen como presentes si cumplían ciertos criterios:

- Adición de un miembro al equipo o cuidados compartidos con otros profesionales (incluyendo médicos o enfermeras especialistas en atención diabética, farmacéuticos, nutricionistas o podólogos).
- Uso de equipos multidisciplinarios, es decir, participación activa de profesionales de más de una disciplina (por ejemplo, medicina, enfermería, farmacia y nutrición) en Atención Primaria para el manejo habitual de los pacientes.
- Ampliación o revisión de los roles profesionales (por ejemplo, enfermeras o farmacéuticos con un papel más activo en la supervisión del paciente o ajuste de los regímenes terapéuticos).

Registro electrónico del paciente

Sistema de historia clínica electrónica general o específica de DM. No se incluyen sitios web a no ser que los pacientes fueran seguidos en el tiempo.

Recogida de información del paciente sobre diabetes por métodos alternativos

Recepción de información sobre el autocuidado de la DM por el paciente a través de métodos en papel (diarios) o electrónicos (telemedicina).

Relacionados con los profesionales sanitarios

Auditoría y retroalimentación

Evaluación de indicadores clínicos relacionados con la atención realizada por un clínico individual o por un centro sanitario en un período específico, que luego se transmite de nuevo al profesional. Esta estrategia se basa estrictamente en resultados clínicos pero no en proceso. Incluye el número de pacientes en que faltan pruebas o abandonos.

Formación continuada

La formación de los profesionales para garantizar la actualización de conocimientos. Incluye conferencias, talleres o materiales (escritos, vídeos u otros).

Recordatorios clínicos

Sistemas en papel o electrónicos destinados a recordar al paciente determinada información relacionada con el seguimiento de la DM (por ejemplo, última hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}]) o con tareas pendientes (por ejemplo, examen de los pies).

Incentivos financieros

Intervenciones con incentivos financieros positivos o negativos dirigidos a los proveedores (por ejemplo, vinculados al cumplimiento de objetivos).

Nuevos profesionales

La enfermera gestora de casos

Aparece la figura de la enfermera gestora para estos casos complejos como una innovación que podría aportar beneficios en el manejo de las necesidades de estos pacientes y para mejorar los resultados obtenidos hasta ahora y reducir ingresos. Sin embargo, hay pocos estudios que hayan valorado de forma científica dichos beneficios.

Relacionados con los pacientes

Educación para la salud de pacientes

Intervenciones destinadas a promover una mayor comprensión de la DM en relación con la prevención o el tratamiento (por ejemplo, sesiones individuales o de grupo con una enfermera educadora de DM o distribución de materiales educativos impresos o electrónicos).

Promoción del autocuidado

Suministro de dispositivos (por ejemplo, glucómetros capilares) o el acceso a recursos (por ejemplo, sistemas de comunicación con el profesional para el ajuste de dosis de insulina al transmitir electrónicamente la glucemia capilar desde el domicilio) para promover la autogestión. Se incluye el establecimiento de objetivos consensuados o el plan de seguimiento personalizado.

Sistemas de recordatorio

Cualquier sistema (por ejemplo, tarjetas postales o llamadas telefónicas) para recordar a los pacientes las próximas citas o aspectos importantes de autocuidado.

Telemonitorización

Es otra actividad muy reciente que está obteniendo muy buenos resultados. Implica tanto al sistema de salud, que es el proveedor de dispositivos, como a profesionales y pacientes, que modifican la forma de interactuar entre sí. Varios recientes metaanálisis han revisado su efectividad en la DM.

Los resultados obtenidos en diferentes ensayos clínicos y metaanálisis de la aplicación de estas intervenciones en pacientes diabéticos que valoran el efecto sobre la HbA_{1c} se describen en la tabla 1. Merecen destacarse dos metaanálisis que revisan numerosos ensayos clínicos publicados que evalúan estas intervenciones^{6,7} y ofrecen los resultados de reducción de HbA_{1c} descritos en dicha tabla. También en otro metaanálisis⁸ que revisa 16 diferentes estudios que recogen resultados de eficacia de la aplicación del CCM en Estados Unidos se concluye que este modelo tiene buenos resultados en el manejo de la DM en Atención Primaria y que, por tanto, debería investigarse la integración del CCM en centros de Atención Primaria para el manejo de la DM midiendo indicadores de proceso de la DM, tales como la autoeficacia para la gestión de la enfermedad y la toma de decisiones clínicas.

EFFECTIVIDAD DE LA TELEMONITORIZACIÓN SOBRE LA REDUCCIÓN DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

Una de las intervenciones más recientes es la implementación de dispositivos de telemonitorización, que facilitan la comunicación con el paciente y un seguimiento más estrecho, lo que puede permitir mejorar el control glucémico (tabla 1). Así, un metaanálisis⁹ de 22 ensayos clínicos y 1657 pacientes observó una reducción significativa de la HbA_{1c} del 0,5 % respecto a los pacientes en el grupo sin telemonitorización. Otro metaanálisis¹⁰ de 35 ensayos clínicos halló una reducción de HbA_{1c} del 0,37 %. Finalmente, otro metaanálisis más reciente¹¹ de 18 ensayos clínicos y 3798 pacientes sobre el efecto de la telemonitorización observó una reducción media del 0,57 % de HbA_{1c} .

Tabla 1

Efectividad en reducción de HbA_{1c} de las distintas intervenciones incluidas en los modelos de atención a la cronicidad

	Intervención	Número de ECA	Reducción de la HbA _{1c} (IC del 95 %)
Relacionados con la organización sanitaria	Gestión de casos	26 ⁷	-0,22 % (0,00-0,44); $p = 0,004$
		57	-0,50 % (0,36-0,65)
	Cambios en los equipos de Atención Primaria	26 ⁷	-0,33 % (0,12-0,54); $p = 0,004$
		48 ⁶	-0,57 % (0,42-0,71)
	Registros electrónicos	27 ⁶	-0,42 % (0,24-0,61)
	Registro y motivación por métodos alternativos	32 ⁶	-0,46 % (0,33-0,60)
	Implementación del CCM	32 ⁶	1 %
Relacionados con los profesionales sanitarios	Auditoría y retroalimentación	8 ⁶	-0,26 % (0,08-0,44)
	Formación continuada	15 ⁶	-0,19 % (0,03-0,35)
	Recordatorios clínicos	18 ⁶	-0,16 % (0,02-0,31)
	Incentivos financieros	1 ⁶	-0,10 % (-0,24 a 0,44)
Relacionados con los pacientes	Educación para la salud de pacientes	38 ⁷	-0,15 % (0,12-0,54); $p = 0,004$
		52 ⁶	-0,48 % (0,34-0,61)
	Promoción del autocuidado	60 ⁶	-0,57 % (0,31-0,83)
	Sistemas de recordatorio	14 ⁷	-0,11 % (NS)
		21 ⁶	-0,39 % (0,12-0,65)
	Gestión de casos	26 ⁷	-0,22 % (0,00-0,44); $p = 0,004$
Telemonitorización	Telemonitorización	18 ¹¹	-0,54 % (0,75-0,34); $p < 0,05$
		22 ⁹	-0,50 % (0,30-0,70); $p < 0,05$
		35 ¹⁰	-0,37 % (0,49-0,25); $p < 0,001$

CCM: Chronic Care Model; ECA: ensayos clínicos aleatorizados; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IC: intervalo de confianza; NS: no significativo.

EFFECTIVIDAD DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LA ENFERMERÍA GESTORA DE CASOS EN ATENCIÓN PRIMARIA

Es una nueva figura que proviene de modelos sanitarios que en su mayoría no disponen de una red de enfermería en Atención Primaria como existe en nuestro país. Aun así, en España se ha implementado esta figura de forma más o menos generalizada, según la comunidad autónoma, sin una evidencia clara del beneficio que aporta. Tampoco se tiene constancia de publicaciones que hayan evaluado estas experiencias. Internacionalmente, sin embargo, una reciente revisión sistemática y metaanálisis¹² sí ha valorado la efectividad de esta propuesta innovadora. Se revisaron todos los estudios comparativos de esta intervención con grupo de control que permitiera analizar el efecto de la medida. Como método de valoración se calculó la diferencia de medias estandarizada; cero es el valor que no muestra diferencias entre el grupo de intervención y control (tabla 2). Se empleó la regla de Cohen, considerando efecto pequeño hasta 0,2, moderado hasta 0,5 y consistente a partir de 0,8. Ninguno de los resultados valorados presentó un efecto relevante: percepción del autocuidado, mortalidad, costes, utilización de servi-

cios de Atención Primaria y no especializados y utilización de servicios especializados. Solo el grado de satisfacción del paciente alcanzó un efecto moderado. Los resultados, por tanto, no avalan la efectividad de esta intervención en una amplia variedad de resultados, especialmente en cuanto al uso de recursos o costes totales. Por ello, se concluye que, en términos generales, no es efectiva, salvo en una mejora moderada de la satisfacción del paciente.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 3.

CONCLUSIÓN

El CCM es una buena referencia para mejorar la atención a pacientes crónicos como son los pacientes diabéticos. La guía de la American Diabetes Association (2015 y 2106)¹³ lo recomienda con nivel A (evidencia máxima). Se trata de formar a pacientes activos y comprometidos en el autocuidado favoreciendo los canales de comunicación entre profesionales y pacientes y equipos de salud proactivos que implementen actividades preventivas de forma sistemática.

Tabla
2

Efectividad del modelo de enfermería de gestión de casos

Variable de efecto	Diferencia de efecto entre grupo de gestión de casos y controles*	
	Hasta 12 meses	Más de 12 meses
Percepción de autocuidado	0,07 (IC del 95 %: 0,00-0,14)	-0,01 (IC del 95 %: 0,08-0,05)
Mortalidad	0,08 (IC del 95 %: 0,03-0,19)	0,03 (IC del 95 %: 0,04-0,09)
Costes	0,00 (IC del 95 %: 0,07-0,06)	-0,03 (IC del 95 %: 0,16-0,10)
Utilización de servicios de Atención Primaria y no especializados	-0,08 (IC del 95 %: 0,22-0,05)	-0,10 (IC del 95 %: 0,29-0,09)
Utilización de servicios especializados	0,04 (IC del 95 %: 0,02-0,10)	-0,02 (IC del 95 %: 0,08-0,04)
Grado de satisfacción del paciente	0,26 (IC del 95 %: 0,16-0,3)	0,35 (IC del 95 %: 0,04-0,66)

* Sin efecto: 0; efecto pequeño: 0-0,2; moderado: 0,2-0,5; consistente $\geq$ 0,8.
Resumido y sintetizado de Stokes et al.¹².
IC: intervalo de confianza.

Tabla
3

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	El CCM mejora el control metabólico de las personas diabéticas (HbA _{1c})
1+	Dentro de los componentes: los cambios organizativos (sean por añadir otros profesionales al grupo, sean grupos multidisciplinarios o cambio de roles funcionales en los componentes del grupo), consiguen mejoras en la HbA _{1c}
1+/-	La auditoría y retroalimentación de los profesionales de la salud referidas a los indicadores clínicos de salud mejoran los resultados de HbA _{1c} en los pacientes con DM2
2++	La gestión de casos mejora el control de los pacientes con DM2
1+	La telemonitorización mejora el control metabólico de los pacientes con DM2
1+	La enfermera gestora de casos no ha mejorado el control de las personas con DM2
Grado de recomendación	Recomendación
A	Se recomienda el CCM como referencia de modelo de gestión de las personas con DM2
B	Se sugieren como componentes importantes en la mejora de la gestión: los cambios organizativos (añadir profesiones diferentes al grupo, grupos interdisciplinarios, cambio de roles funcionales en sus componentes, etc.)
B	Se aconseja la auditoría y retroalimentación referidas a los indicadores clínicos en los profesionales de la salud, así como la gestión de casos y la telemonitorización
A	No se recomienda el modelo de enfermera gestora de casos como mejora del control de las personas con DM2

CCM: Chronic Care Model; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coleman K, Austin BT, Brach C, Wagner EH. Evidence on the chronic care model in the new millennium. *Health Aff (Millwood)* 2009;28(1):75-85.
2. Kaiser Permanente. Disponible en: URL: www.kaiserpermanente.org.
3. Wagner EH, Austin BT, Von Korff M. Organizing care for patients with chronic illness. *Milbank Quarterly* 1996;74(4):511-44.
4. Wagner EH. Chronic disease management: what will it take to improve care for chronic illness? *Effective Clin Practice* 1998;1(1):2-4.
5. Wagner EH, Davis C, Schaefer J, Von Korff M, Austin B. A survey of leading chronic disease management programs: are they consistent with the literature? *Managed Care Quart* 1999;7(3):56-66.
6. Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, Moher D, Turner L, Galipeau J, et al. Effectiveness of quality

improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379(9833):2252-61.

7. Shojania KG, Ranji SR, McDonald KM, Grimshaw JM, Sundaram V, Rushakoff RJ, et al. Effects of quality improvement strategies for type 2 diabetes on glycemic control: a meta-regression analysis. *JAMA* 2006;296(4):427-40.
8. Stelfox M, Dipnarine K, Stopka C. The chronic care model and diabetes management in US primary care settings: a systematic review. *Prev Chronic Dis* 2013;10:E26.
9. Liang X, Wang Q, Yang X, Cao J, Chen J, Mo X, et al. Effect of mobile phone intervention for diabetes on glycaemic control: a meta-analysis. *Diabet Med* 2011;28(4):455-63.
10. Zhai YK, Zhu WJ, Cai YL, Sun DX, Zhao J. Clinical- and cost-effectiveness of telemedicine in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(28):e312.
11. Huang Z, Tao H, Meng Q, Jing L. Management of endocrine disease. Effects of telecare intervention on glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Endocrinol* 2015;172(3):R93-101.
12. Stokes J, Panagioti M, Alam R, Checkland K, Cheraghi-Sohi S, Bower P. Effectiveness of case management for «at risk» patients in primary care: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(7): e0132340.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016: summary of revisions. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 1):S4-5.

PREGUNTA 45

¿Qué método es más efectivo en la mejora de la adherencia terapéutica en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

Flora López Simarro

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹, «Aumentar la efectividad de las intervenciones sobre la adherencia puede tener una repercusión mucho mayor sobre la salud de la población que cualquier mejora en los tratamientos médicos específicos».

Al analizar la evidencia disponible para recomendar estrategias a fin de mejorar la adherencia a los tratamientos antidiabéticos, existe dificultad para definir cuáles han demostrado mayor beneficio, debido a la variabilidad entre los diferentes estudios. En general se trata de estudios pequeños, con períodos de seguimiento cortos (la mayoría de 3-12 meses), con inclusión de diferentes poblaciones y grupos de edad, distintos métodos utilizados para valorar la adherencia, gran variabilidad en las estrategias evaluadas y diversos profesionales que realizan la intervención (médicos, farmacéuticos, enfermería y educadores en diabetes), que, sobre todo, en pocas ocasiones valoran la relación entre adherencia y resultados de salud. Así, la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE)² sobre adherencia a los tratamientos y una reciente revisión de la Cochrane³ concluyen que los métodos actuales para mejorar la adherencia en patologías crónicas son complejos y no muy eficaces.

De todas formas, hay estudios que han demostrado que algunas intervenciones son efectivas para facilitar la adherencia en pacientes diabéticos.

SIMPLIFICACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

La reducción en la frecuencia de dosis diaria

Un ensayo clínico aleatorizado (ECA)⁴ que comparaba la gliclazida de liberación retardada (1 dosis al día) con la glibenclamida (2 o 3 tomas al día) encontró diferencias en el cumplimiento total (el $93,6 \pm 14$ % frente al $87,2 \pm 21,1$ %; $p < 0,05$), así como mejor control glucémico en ayunas y en la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}); $p < 0,0001$. En un metaanálisis

realizado para valorar la reducción de la frecuencia de dosis en la adherencia a los fármacos orales (13 estudios incluidos, 4 de diabetes mellitus tipo 2), se constató que los fármacos administrados una dosis/día, respecto a más de una dosis/día, presentaban tasas de adherencia superiores (*odds ratio* [OR]: 3,07; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,80-5,23; $p < 0,001$)⁵.

Asociación de fármacos en dosis fijas

Cheong et al.⁶ llevaron a cabo el análisis de una cohorte retrospectiva durante cuatro años con 22 332 pacientes para comparar la adherencia cuando se utilizaban dos fármacos en dosis fijas y cuando se utilizaban los dos fármacos separados (terapia dual). Los pacientes que pasaron de monoterapia a asociación de dosis fijas tuvieron una disminución del 1,5 % en la adherencia, mientras que en aquellos que pasaron a terapia dual la adherencia disminuyó un 10,0 %. Los pacientes que pasaron de terapia dual a dosis fijas aumentaron la adherencia un 12,4 %. En el análisis de regresión logística multivariante, los usuarios de monoterapia y los usuarios de doble terapia fueron más propensos a ser más adherentes que los de terapia dual (OR = 1,867; IC del 95 %: 1,716-2,032). En un metaanálisis⁷, el uso de combinaciones de dosis fijas con agentes hipoglucemiantes se asoció con una menor HbA_{1c} (diferencia de medias: $-0,53$ % [IC del 95 %: $-0,78$ a $-0,28$]; $p < 0,0001$) y presentaban mayores tasas de adherencia que los pacientes en terapia dual (diferencia de medias: 8,6 %; [IC del 95 %: 1,6-15,6]; $p = 0,0162$).

Reducción de los copagos

A medida que los pacientes han de realizar una mayor aportación económica para conseguir los fármacos, disminuye la adherencia. En una revisión sistemática⁸ realizada para ver los determinantes de la adherencia a la insulina, se encontró que la adherencia

mejoraba cuando los pacientes cambiaban a seguros que reducían la carga financiera. En otra reciente revisión sistemática⁹ para valorar la adherencia en diabetes, se vio que solo la depresión y el coste de los medicamentos resultaron ser predictores consistentes y potencialmente modificables para la adherencia al tratamiento. Goldman et al.¹⁰ analizaron una base de datos de 528 969 pacientes a los que se le duplicó el copago, y hallaron que los pacientes diabéticos redujeron el uso de fármacos antidiabéticos en un 23 %. En cambio, en un estudio de casos y controles¹¹ en que a los pacientes se les reducían los copagos un 36,1 %, estos tenían mayores probabilidades de ser adherentes (OR: 1,56 [IC del 95 %: 1,04-2,34]; $p = 0,03$).

NUEVAS TECNOLOGÍAS

Los intentos de aumentar la adherencia se trasladan cada vez más a las tecnologías modernas. En la actualidad, internet y el teléfono móvil a menudo se utilizan en las intervenciones para aumentar la adherencia.

Llamadas telefónicas recordatorias

Hay diferentes ECA que apoyan la utilización de llamadas recordatorias para pacientes diabéticos no adherentes. Lerman et al.¹² comprobaron que las llamadas telefónicas mensuales durante un año para promover conductas de autocuidado mejoraron la adherencia a la alimentación ($p = 0,003$) y al tratamiento farmacológico ($p < 0,0001$). En otro trabajo¹³ los pacientes fueron llamados por los farmacéuticos al recibir alertas en los ordenadores cuando se demoraban unos días en la retirada de los fármacos, lo que mejoró la adherencia, sobre todo en pacientes mal cumplidores de base. Walker et al.¹⁴ compararon las llamadas telefónicas con la entrega de información impresa en adultos de bajos ingresos, de forma que mejoró la adherencia y la HbA_{1c} en los pacientes a los que se les hicieron llamadas telefónicas. Otro estudio casi experimental¹⁵ realizado por enfermeras para 77 pacientes seguido durante tres meses, a los que se les hicieron llamadas telefónicas o se les enviaron mensajes de texto (SMS) cortos, constató beneficio para la reducción de la HbA_{1c} con ambas intervenciones (un -0,93 y un -1,01 % respectivamente), sin encontrar diferencias entre ellas.

Mensajes de texto de telefonía móvil

Diferentes ECA han demostrado el beneficio de envíos de SMS¹⁵. El envío de dos SMS al día durante seis meses mejoró la adherencia y el control de HbA_{1c}, sobre todo en hispanohablantes¹⁶. Vervloet et al.¹⁷, en un ECA, organizaron tres grupos de pacientes seguidos durante 6 meses:

- Monitorización de los pacientes en tiempo real y envío de SMS si olvidaban la toma del fármaco.
- Solo monitorización a tiempo real.
- Grupo de control.

Al año de seguimiento solo el grupo de los SMS mejoró la adherencia de forma significativa respecto al control (el 79,5 frente al 64,5 %). A los dos años se mantuvo la adherencia en el grupo de SMS, mientras que el grupo monitorizado a tiempo real sin SMS volvía a la línea de base, con lo que se demostraba que el hecho de estar monitorizados no afectaba a la adherencia y sí, en cambio, haber recibido SMS.

INTERVENCIONES COGNITIVO-EDUCATIVAS REALIZADAS POR DIFERENTES PROFESIONALES

Estas intervenciones están diseñadas para educar y motivar a los pacientes, y se basan en el concepto de que los pacientes que entienden su enfermedad y su tratamiento tendrán más probabilidades de ser adherentes a los tratamientos. La evidencia para incluir las intervenciones cognitivo-educativas como herramientas para mejorar la adherencia es contradictoria. Wens et al.¹⁸ realizaron una revisión sistemática para valorar el impacto de la educación para el autocuidado respecto a la adherencia a los fármacos. Se seleccionaron los ocho artículos que describían intervenciones educativas de una revisión de la Cochrane¹⁹ que valoraba las herramientas que mejoraban la adherencia en personas diabéticas, y se comentó que era difícil sacar conclusiones, debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos. En cambio, en una revisión sistemática y metaanálisis de Demonceau et al.²⁰, que incluía 79 ECA de diferentes patologías, se demostró una mejora en el cumplimiento del 19,8 % (IC del 95 %: 10,7-28,9; $p < 0,01$) entre los pacientes que recibieron *feedback* sobre su adherencia, y beneficio del 16,1 % (IC del 95 %: 10,7-21,6) en los estudios que probaron componentes cognitivo-educativos ($p = 0,04$).

En un ensayo clínico que utilizó entrenamiento o *coaching*²¹ realizado telefónicamente por educadores de diabetes, se evidenció que las dosis olvidadas de tratamiento, de los pacientes del grupo de intervención, pasaron del 51,9 al 7,4 %.

INTERVENCIONES PSICOLÓGICAS

La **entrevista motivacional** no ha demostrado mejorar la adherencia. En un ECA²² realizado en Dinamarca para ver el beneficio de la entrevista motivacional no se encontraron beneficios en el grupo de intervención. Asimismo, en un reciente ECA²³ realizado por Pladevall et al. en el que se valoró el grado de adherencia y el control en pacientes diabéticos y dislipémicos, no se mostró mayor adherencia ni mejor control en el grupo de entrevista motivacional respecto al grupo de atención habitual.

La intervención de **psicoterapia breve** aplicada en consultas de 15 minutos basada en la amenaza de la diabetes y las percepciones del paciente ha demostrado beneficios en términos de aceptación del tratamiento y de la adherencia del paciente²⁴.

APLICABILIDAD

Teniendo en cuenta que los determinantes implicados en la falta de adherencia van a ser diferentes en cada paciente y dada la gran variedad de herramientas que se pueden utilizar, hemos de adaptar las intervenciones a las necesidades de cada paciente, ya que la falta de adherencia es un problema multidimensional¹.

En nuestro entorno, las intervenciones descritas anteriormente pueden ser aplicables. La simplificación de los tratamientos, así como impartir educación sanitaria, depende de los profesionales médicos. La reducción de los copagos y facilitar historias clínicas informatizadas con sistemas de alertas de pacientes

no adherentes y la utilización de nuevas tecnologías como los mensajes de telefonía móvil dependen de las administraciones sanitarias.

Dado que no hay evidencia de que la baja la adherencia puede ser «curada», los métodos eficaces para mejorar la adherencia deben mantenerse durante el tiempo que se necesita el tratamiento y las intervenciones necesarias se han de aplicar en la práctica clínica de una manera rentable.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	La reducción en el número de dosis diaria de los fármacos hipoglucemiantes orales ha demostrado mejorar la adherencia terapéutica
1–	La asociación de fármacos en dosis fijas en el mismo comprimido puede tener beneficios para los pacientes con problemas de adherencia
1+	Disminuir la carga económica que pueden soportar los pacientes con los tratamientos hipoglucemiantes, reduciendo los copagos, ha demostrado mejorar la adherencia, y el aumento de estos disminuye el consumo de los fármacos antidiabéticos
1+	La utilización de llamadas telefónicas recordatorias en pacientes no adherentes mejora la adherencia y en pacientes de bajos ingresos
1++	Las intervenciones que incorporan un componente educativo para que los pacientes conozcan su enfermedad y el tratamiento de esta han demostrado mejorar la adherencia
1++	Hablar con los pacientes sobre sus problemas de adherencia favorece el cumplimiento terapéutico
1++	Las intervenciones psicológicas basadas en entrevistas motivacionales no mejoran la adherencia
1+	La psicoterapia breve aplicada en consultas de 15 minutos basada en los riesgos de la diabetes y las percepciones del paciente han demostrado beneficio
Grado de recomendación	Recomendación
A	Se recomienda utilizar fármacos de posología sencilla, a ser posible una vez al día
B	Se aconseja la utilización de dosis fijas de asociaciones de fármacos para contribuir a la adherencia al tratamiento
A	Se recomienda la utilización de mensajes de móvil o llamadas telefónicas en pacientes no adherentes para lograr un mejor cumplimiento del tratamiento
A	Se aconsejan intervenciones con componentes educativos, así como dar <i>feedback</i> sobre adherencia en las entrevistas con los pacientes
B	Se recomienda la utilización de psicoterapia breve en las consultas

BIBLIOGRAFÍA

1. Sabaté E. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. Genève: Organización Mundial de la Salud; 2004. Disponible en: <http://www.amro.who.int/Spanish/AD/DPC/NC/nc-adherencia.pdf>. Último acceso: febrero de 2015.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Medicines adherence: Involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. Clinica guideline 76. London: NICE; 2009. Disponible

en: URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11766/43042/43042.pdf>. Último acceso: febrero de 2015.

3. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD000011.
4. Kardas P. The DIACOM study (effect of Dosing frequency of oral Antidiabetic agents on the COMpliance and biochemical control of type 2 diabetes). *Diabetes Obes Metab* 2005;7(6):722-8.
5. Srivastava K, Arora A, Kataria A, Cappelleri JC, Sadosky A, Peterson AM. Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence* 2013;20;7:419-34.
6. Cheong C, Barner JC, Lawson KA, Johnsrud MT. Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients. *Clin Ther* 2008;30(10):1893-907.
7. Han S, Iglay K, Davies MJ, Zhang Q, Radican L. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2012;28(6):969-77.
8. Davies MJ, Gagliardino JJ, Gray LJ, Khunti K, Mohan V, Hughes R. Real-world factors affecting adherence to insulin therapy in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet Med* 2013;30(5):512-24.
9. Krass I, Schieback P, Dhipayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med* 2015;32(6):725-37.
10. Goldman DP, Joyce GF, Escarce JJ, Pace JE, Solomon MD, Laouri M, et al. Pharmacy benefits and the use of drugs by the chronically ill. *JAMA* 2004;291(19):2344-50.
11. Zeng F, An JJ, Scully R, Barrington C, Patel BV, Nichol MB. The impact of value-based benefit design on adherence to diabetes medications: a propensity score-weighted difference in difference evaluation. *Value Health* 2010;13(6):846-52.
12. Lerman I, López-Ponce A, Villa AR, Escobedo M, Caballero EA, Velasco ML, et al. Pilot study of two different strategies to reinforce self care behaviors and treatment compliance among type 2 diabetes patients from low income strata. *Gac Med Mex* 2009;145(1):15-9.
13. Odegard PS, Christensen DB. MAP study: RCT of a medication adherence program for patients with type 2 diabetes. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2012;52(6):753-62.
14. Walker EA, Shmukler C, Ullman R, Blanco E, Scollan-Koliopoulus M, Cohen HW. Results of a successful telephonic intervention to improve diabetes control in urban adults: a randomized trial. *Diabetes Care* 2011;34(1):2-7.
15. Zolfaghari M, Mousavifar SA, Pedram S, Haghani H. The impact of nurse short message services and telephone follow-ups on diabetic adherence: which one is more effective? *J Clin Nurs* 2012;21(13-14):1922-31.
16. Arora S, Peters AL, Burner E, Lam CN, Menchine M. Trial to examine text message-based mHealth in emergency department patients with diabetes (TExT-MED): a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2014;63(6):745-54.e6.
17. Vervloet M, Van Dijk L, De Bakker DH, Souverein PC, Santen-Reestman J, Van Vlijmen B, et al. Short- and long-term effects of real-time medication monitoring with short message service (SMS) reminders for missed doses on the refill adherence of people with type 2 diabetes: evidence from a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2014;31(7):821-8.
18. Wens J, Vermeire E, Hearnshaw H, Lindenmeyer A, Biot Y, Van Royen P. Educational interventions aiming at improving adherence to treatment recommendations in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79(3):377-88.
19. Vermeire E, Wens J, Van Royen P, Biot Y, Hearnshaw H, Lindenmeyer A. Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003638.
20. Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, Hughes DA, Fargher E, Kardas P, et al.; ABC project team. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs* 2013;73(6):545-62.
21. Wolever RQ, Dreusicke M, Fikkan J, Hawkins TV, Yeung S, Wakefield J, et al. Integrative health coaching for patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Educ* 2010;36(4):629-39.
22. Rubak S, Sandbæk A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K, Christensen B. Effect of «motivational interviewing» on quality of care measures in screen detected type 2 diabetes patients: a one-year follow-up of an RCT, ADDITION Denmark. *Scand J Prim Health Care* 2011;29(2):92-8.
23. Pladevall M, Divine G, Wells KE, Resnicow K, Williams LK. A randomized controlled trial to provide adherence information and motivational interviewing to improve diabetes and lipid control. *Diabetes Educ* 2015;41(1):136-46.
24. Fall E, Roche B, Izaute M, Batisse M, Tauveron I, Chakroun N. A brief psychological intervention to improve adherence in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2013;39(5):432-8.

PREGUNTA 46

¿Mejoran las nuevas tecnologías el control metabólico de la diabetes mellitus tipo 2? ¿Podemos prescribir aplicaciones o webs a nuestros pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

Belén Benito Badorrey

El intercambio de información médica mediante las nuevas tecnologías (ordenadores, teléfonos móviles inteligentes y tabletas con acceso a internet, mensajería instantánea, redes sociales y diversidad de aplicaciones, o *apps*) es una realidad en constante crecimiento. Estas herramientas son ubicuas y se presentan como una estrategia de gestión de las enfermedades crónicas^{1,2}. El aumento exponencial del uso de telefonía móvil para las telecomunicaciones ha llegado en octubre de 2014 a los 53,75 millones de usuarios, con una tasa de penetración de la telefonía móvil en España³ del 109,3 %.

La evidencia científica sugiere que la tecnología móvil puede ser útil para el manejo de la diabetes mellitus (DM): gestión y participación del paciente en el control de su enfermedad (dieta, actividad física y peso)^{4,5}. Por ello, puede suponer un complemento a nuestras visitas presenciales.

Aunque los métodos tradicionales de atención a los pacientes diabéticos han sido bien establecidos para mejorar el perfil clínico y las complicaciones asociadas a la enfermedad, la eficacia de estas intervenciones tan novedosas aún está por evaluarse en profundidad⁶.

En un metaanálisis de 2012⁷ se examinaba la evidencia científica que existe en cuanto a la eficacia de la tecnología móvil en el control metabólico de la DM. Se evaluaron 15 artículos, con una variación de 12 a 130 participantes, de edades comprendidas entre los 8 y los 70 años, con una duración de las intervenciones de 1 a 12 meses. 8 estudios se realizaron en pacientes con DM tipo 2, 5 con pacientes con DM tipo 1 y 2 mixtos. 12 de los 15 ensayos utilizaban como objetivo la medida de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) para valorar la efectividad de la intervención, con un promedio de reducción de la HbA_{1c} del 0,39 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: -0,067 a -0,721; $p = 0,018$). En general, se observaron mejoras significativas en la glucemia o concentración

de HbA_{1c} , además de en la adherencia a la medicación, estilo de vida más saludable y mejor autocontrol. Se concluye que hay evidencia de que el uso de la tecnología de telefonía móvil para los recordatorios de salud, la vigilancia y gestión de la enfermedad, así como la educación diabetológica, pueden ayudar significativamente a mejorar el control glucémico a los pacientes diabéticos.

En otros estudios⁸⁻¹⁰ se han analizado los resultados de ensayos en los que se realizaba transmisión de datos en tiempo real, y han mostrado una mayor reducción de HbA_{1c} en el grupo de intervención, que oscila entre el 0,9 y el 1,4 % respecto al grupo de control. Se puede concluir que los sistemas que transmiten la información en tiempo real, respecto a la atención habitual, mejoran el control metabólico de forma significativa, ya que permiten modificaciones instantáneas.

En junio de 2014 se ha publicado otra revisión sistemática y metaanálisis⁹ con el objetivo de analizar el impacto de las intervenciones informáticas en los adultos con DM tipo 2 en temas diversos de autogestión, factores de riesgo cardiovascular y calidad de vida. Se valoraron 16 ensayos controlados y aleatorizados, con un total de 3578 participantes en los diversos estudios iniciados hasta noviembre de 2011. Las intervenciones efectuadas a través de la consulta clínica junto con internet y teléfonos móviles parecen tener pequeños beneficios sobre el control glucémico: el efecto combinado sobre la HbA_{1c} obtuvo un descenso del 0,2 % (-2,3 mmol/mol [IC del 95 %: -0,4 a -0,1]). Pero el análisis de subgrupos de las intervenciones basadas en telefonía móvil mostró un efecto mayor: el efecto combinado sobre la HbA_{1c} a partir de tres estudios fue del -0,50 % (-5,46 mmol/mol [IC del 95 %: -0,7 a -0,3]). No hubo evidencia de la mejoría en otras áreas analizadas como depresión, calidad de vida, presión arterial, lípidos o peso. Tampoco hubo evidencia de efectos adversos significativos.

Finalmente, en una revisión de la Cochrane⁹ se estudió si la mensajería de telefonía móvil, que incluía el servicio de mensajes cortos (SMS) y el servicio de mensajes multimedia (MMS), puede ayudar a las personas a autogestionar mejor sus enfermedades crónicas a largo plazo. Se empleó el envío de recordatorios para la toma de medicamentos o mensajes de apoyo, que ofrecen una manera de mejorar la comunicación de información importante y recibir *feedback* en forma de preguntas/respuestas. Se incluyeron cuatro ensayos controlados aleatorizados con 182 participantes, se utilizaron SMS o MMS y se compararon con mensajes de correo electrónico o la visita habitual del diabético. Solo un estudio observó una moderada evidencia en la mejora de la autogestión de la DM (IC del 95 %: 0,45-11,75), pero no mostró un mejor conocimiento de la DM. Por otro lado, se enviaron más resultados de glucemia por SMS/MMS (43 %) que por correo electrónico (23,5 %). No disminuyó el número de visitas presenciales ni de llamadas telefónicas de emergencia en el grupo intervención respecto al control. Se desconocen las posibles consecuencias negativas o la utilidad del uso de mensajería móvil durante períodos prolongados.

Debido al pequeño número de ensayos incluidos y el bajo número de participantes en total, los resultados revisados se consideran de evidencia moderada.

El interés de las *apps* móviles en salud (mHealth) también está creciendo. Si en el año 2007 apenas contábamos con 60 *apps* para el cuidado de la DM en iTunes para iPhone, en el año 2015 podemos encontrar más de 1100.

En una revisión sistemática¹⁰ el objetivo fue revisar las *apps* para el cuidado de la DM en comparación con

las recomendaciones clásicas de las guías clínicas. Para ello se analizó un total de 137 *apps*, de las cuales un 62 % se usaba como recordatorio de dosis de insulina y otros fármacos antidiabéticos, un 60 % servía para exportar datos y otras comunicaciones, un 47 % como soporte de dieta y un 43 % como manejo del peso. El impacto clínico de las diversas *apps* no es fácil de determinar, pero sí se ha detectado una carencia en estas de educación personalizada y apoyo a las decisiones que no están integrados en la mayoría de ellas.

En la telefonía móvil encontramos un gran número de *apps* de salud. Se ha publicado en febrero de 2015 una revisión sistemática¹¹ que proporciona un esquema a los investigadores para revisar la calidad de las *apps* relacionadas con la salud de forma estandarizada y así poder extraer conclusiones de calidad.

Por último, cabe señalar que el 48,3 % de internautas españoles utiliza internet como fuente de información para temas de salud, sobre todo mujeres con un rango de edad de entre 25 y 49 años. Sin embargo, los ciudadanos detectan la falta de fiabilidad (54,4 %) y el riesgo de una mala interpretación de la información obtenida (28,7 %). De hecho, el médico (profesional sanitario) sigue siendo la fuente en la que más confían (un 88,1% frente a un 29,9 % de internet)¹². Aún no estamos preparados para asumir la responsabilidad de prescribir webs debido a la carencia de un repositorio fiable y actualizado donde consultar los sitios de alta calidad recomendables para los pacientes.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	Los sistemas de transmisión de datos en tiempo real, respecto a la atención habitual, mejoran el control metabólico en diabéticos de forma significativa
1+	La telefonía móvil puede ayudar significativamente a mejorar el control glucémico de los pacientes diabéticos
1++	Las nuevas tecnologías han demostrado ser una estrategia segura y efectiva en el control metabólico (HbA _{1c}) de la enfermedad
1+	Las <i>apps</i> dirigidas a los pacientes con DM tipo 2 y que presentan una calidad estandarizada mejoran el conocimiento y manejo de la DM tipo 2
Grado de recomendación	Recomendación
A	Se recomienda emplear los sistemas de transmisión de datos en tiempo real para mejorar el control metabólico de los pacientes diabéticos
A	Se aconseja el uso de la telefonía móvil para mejorar el control glucémico de los pacientes con DM
A	Se recomienda el uso de las nuevas tecnologías para mejorar el control metabólico (HbA _{1c}) en los pacientes diabéticos
A	Se sugiere prescribir aplicaciones, cuya calidad se haya revisado de forma estandarizada, a los pacientes con DM como apoyo a la consulta presencial
DM: diabetes mellitus; HbA _{1c} : hemoglobina glucosilada.	

BIBLIOGRAFÍA

1. Atienza AA, Patrick K. Mobile health: the killer app for cyberinfrastructure and consumer health. *Am J Prev Med* 2011;40(5 Suppl 2):S151-3.
2. Blake H. Mobile phone technology in chronic disease management. *Nurs Stand* 2008;23(12): 43-6.
3. Comisión Nacional de los Mercados y la Competencia (CNMC). Disponible en: URL: http://data.cnmc.es/datagraph/jsp/inf_anual.jsp. Último acceso: febrero de 2015.
4. Faridi Z, Liberti L, Shuval K, Northrup V, Ali A, Katz DL. Evaluating the impact of mobile telephone technology on type 2 diabetic patients' self-management: the NICHE pilot study. *J Eval Clin Pract* 2008;14(3):465-69.
5. Britto MT, Munafo JK, Schoettker PJ, Vockell AL, Wimberg JA, Yi MS. Pilot and feasibility test of adolescent-controlled text messaging reminders. *Clin Pediatr (Phila)* 2012;51(2):114-21.
6. Liang X, Wang Q, Yang X, Cao J, Chen J, Mo X, et al. Effect of mobile phone intervention for diabetes on glycaemic control: a meta-analysis. *Diabet Med* 2011;28(4):455-63.
7. Liu L, Ogburn SM. A meta-analysis of mobile health and risk reduction in patients with diabetes mellitus: challenge and opportunity. *J Mobile Technol Med* 2012;1(3):17-24.
8. Pal K, Eastwood SV, Michie S, Farmer A, Barnard ML, Peacock R, et al. Computer-based interventions to improve self-management in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2014;37(6): 1759-66.
9. De Jongh T, Gurol-Urganci I, Vodopivec-Jamsek V, Car J, Atun R. Mobile phone messaging for facilitating self- management of long-term illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD007459.
10. Chomutare T, Fernández-Luque L, Årsand E, Hartvigsen G. Features of mobile diabetes applications: review of the literature and analysis of current applications compared against evidence-based guidelines. *J Med Internet Res* 2011;13(3):e65.
11. BinDhim NF, Hawkey A, Trevena L. A systematic review of quality assessment methods for smartphone health apps. *Telemed J E Health* 2015;21(2):97-104.
12. Observatorio Nacional de las Telecomunicaciones y de la Sociedad de la Información (ONTSI). Las TIC en los hogares españoles. Estudio de demanda y uso de servicios de telecomunicaciones y sociedad de la información. XXXVIII Oleada (octubre-diciembre 2012). Madrid: ONSI; 2013. Disponible en: URL: <http://www.ontsi.red.es/ontsi/es/estudios-informes/xxxviii-oleada-del-panel-hogares-4t2012>. Último acceso: 8 de julio de 2013.

PREGUNTA 47

¿Cómo evaluar la mejora continua de la calidad en la atención a los diabéticos?

Mateu Seguí Díaz

Para la mejora continua de la calidad de la atención prestada a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), como se propuso en la declaración de St. Vincent en el 1995¹, debe existir un ciclo de mejora consistente en identificar los problemas de salud del paciente con DM2, o sea, hacer una evaluación previa («saber lo que estamos haciendo»; evaluación) y, a partir de ahí, establecer unos criterios de calidad («lo que se tiene que hacer»; ciclo de mejora). Para ello se actuará sobre aquellos criterios que hayan tenido resultados por debajo del estándar fijado. La actuación se hará sobre las causas del incumplimiento del criterio, unas causas en la estructura del equipo que pueden ser:

- Organizativas: cambios en la organización, dotación personal, circuitos, etc.
- Falta de formación de los sanitarios: carencia de formación continuada.
- Falta de actitud: mejoras laborales, incentivos, cambios en la estructura del centro, etc.

En general, estas pueden clasificarse como:

- Causas que dependen de los pacientes diabéticos, según la cultura, el nivel económico, los años de evolución, la comorbilidad, etc.
- Causas que dependen del profesional, según la competencia científico-técnica, la predisposición y la actitud del profesional.
- Causas que dependen de la organización del sistema sanitario, o sea, del centro de salud o de mala comunicación entre niveles asistenciales.
- Causas por problemas estructurales, como deficiencias en la accesibilidad, falta de recursos (tanto humanos como materiales)²⁻⁷, etc.

Para identificar los problemas de salud del paciente con DM2 se utilizan métodos cuantitativos que van desde el más común (como la monitorización de indicadores y las encuestas de opinión y de satisfacción) hasta la evaluación del incumplimiento de los tratamientos, de las visitas, la utilización de servicios alternativos, etc.

Los criterios o indicadores de buena práctica deberán ser muy explícitos, comprensibles y de fácil cuantificación: pocos pero relevantes. Los criterios o indicadores se clasificarían en criterios de estructura relacionados con la organización y los recursos disponibles. Los indicadores de proceso se relacionan con la realización de las actividades en el paciente diabético. Y, por último, los indicadores de resultados, sean de resultados intermedios (los factores de riesgo) o de resultados finales (complicaciones, mortalidad), con las actuaciones aplicadas al paciente con DM2²⁻⁷.

A partir de aquí, los criterios o indicadores deben poseer su estándar, el número de veces (o el porcentaje) que se cumple el criterio para entender qué actuación llevada a cabo cumple unos mínimos criterios de calidad²⁻⁷.

Las estrategias para la mejora de la calidad que se pueden utilizar aisladamente o en combinación para mejorar el control glucémico están indicadas más adelante según su nivel de evidencia⁸⁻¹⁰.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

INDICADORES DE CALIDAD

Los indicadores de calidad propuestos para la evaluación de la atención prestada son varios²⁵⁻²⁷ y, según la National Diabetes Quality Improvement Alliance, se utilizan para comparar sistemas sanitarios^{25,27}:

- Indicadores de proceso:
 - Hemoglobina glucosilada anual.
 - Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad anual.
 - Cribado de neuropatía anual.
 - Examen oftalmológico anual.

Tabla
1

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2–	Cambios organizativos en el equipo Cambios en el manejo de la DM2 ¹² Acceso a la información clínica e información compartida ¹³ Historias clínicas informatizadas ¹³⁻¹⁵ Sistemas de alerta para los pacientes Recuerdos (alertas) para los sanitarios Formación de los sanitarios ^{16,17} Educación del paciente con DM2 ²¹⁻²³
2+	Auditorías y <i>feedback</i> de la información ^{16,17} Equipos multidisciplinares o equipos especializados ^{19,20}
2++	Promoción del autocuidado de la DM2 ²¹⁻²⁴
Grado de recomendación	Recomendación
C	Dentro de un ciclo de mejora las estrategias que pueden utilizarse para mejorar el control glucémico son: • Cambios organizativos en el equipo • Cambios en el manejo de la DM2 • Acceso a la información clínica. Información compartida • Historias clínicas informatizadas • Sistemas de alerta para los pacientes • Recuerdos (alertas) para los sanitarios • Auditorías y <i>feedback</i> de la información • Formación de los sanitarios • Equipos multidisciplinares o equipos especializados • Educación del paciente con DM2
B	El abordaje multidisciplinar e interrelacionado con profesionales específicamente formados en la DM2 en el primer nivel y la formación enfocada en el autocontrol de la DM2 permite mejorar los indicadores de calidad
DM2: diabetes mellitus tipo 2.	

- Indicadores de resultados intermedios (proximal):
 - Hemoglobina glucosilada aceptable.
 - Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad aceptable.
- Indicadores de resultados finales (distal):
 - Tasas de amputaciones en extremidades inferiores.
 - Tasas de neuropatía diabética en pacientes diabéticos.
 - Mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krans HMJ, Porta M, Keen H, Staehr Johansen K. Diabetes care and research in Europe: The St. Vincent Declaration Programme. Implementation document. 2.ª ed. WHO Europe/IDF; 1995.
2. Otero A, Saturno P, Marquet R. Garantía y mejora de la calidad. En: Martín Zurro A, Cano Pérez JF, editores. Atención Primaria. Conceptos, organización y práctica clínica. 3.ª ed. Barcelona: Mosby/Doyma Libros; 1994. p. 273-88.
3. Ruiz de Adana Pérez R, Elípe Rebollo P, Rodríguez Santirso MA. Bases conceptuales de la gestión de calidad. Jano 2004;66:1874-9.
5. Mata Cases M, Mundet X, Méndez A. Conceptos básicos de mejora continuada de la calidad aplicados a la atención a la diabetes. Edu Diab Profes 1996;6:14-7.
6. GEDAPS. Guía para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en la Atención Primaria. GEDAPS. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2010.
7. Seguí Díaz M. Propuestas prácticas para mejorar la organización de la consulta. Cuadernos de Gestión 2002;8:115-32.
8. Renders CM, Valk GD, Griffin S. Interventions to improve the management of diabetes mellitus in primary care, outpatient, and community settings. Cochrane Database Syst Rev 2001;1: CD001481
9. Minkman M, Kees A, Robbert H. Performance improvement based on integrated quality management models: what evidence do we have? A systematic literature review. Int J Qual Health Care 2007;19:90-104.
10. Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2012;379(9833):2252-61.
11. Fleming B, Silver A, Ocepek-Welikson K. The relationship between organizational systems

and clinical quality in diabetes care. *Am J Manag Care* 2004;10:934-44.

12. Stock S, Drabik A, Büscher G, Graf C, Ullrich W, Gerber A, et al. German diabetes management programs improve quality of care and curb costs. *Health Aff (Millwood)* 2010;29(12):2197-205.
13. Jaana M, Paré G. Home telemonitoring of patients with diabetes: a systematic assessment of observed effects. *J Eval Clin Pract* 2007;13(2): 242-53.
14. O'Connor JM, Sperl-Hillen WA. Rush impact of electronic health record clinical decision support on diabetes care: a randomized trial. *Ann Fam Med* 2011;9:12-21.
15. Hahn C, Ferrante J. Cross on diabetes flow sheet use associated with guideline adherence. *Ann Fam Med* 2008;6:235-8.
16. Boren A, Puchbauer F. Williams computerized prompting and feedback of diabetes care: a review of the literature. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:944-50.
17. Ivers G, Jamtvedt S, Flottorp audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6: CD000259.
18. Simón Miñana J, Chinchilla Albiol N. Motivación y médicos de familia (I). *Aten Primaria* 2001;28:484-90.
19. Borgermans L, Goderis G, Van Den Broeke C, Verbeke G, Carbonez A, Ivanova A, et al. Interdisciplinary diabetes care teams operating on the interface between primary and specialty care are associated with improved outcomes of care: findings from the Leuven Diabetes Project. *BMC Health Serv Res* 2009;9:179.
20. Post J, Wittenberg JS. Burgers do specialized centers and specialist produce better outcomes for patients with chronic disease than primary care generalists? A systematic review. *Int J Qual Health Care* 2009;21:387-96.
21. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 2005;28:1510-7.
22. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2001;24(3): 561-87.
23. International Diabetes Federation. Self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes. Recommendations based on a workshop of the International Diabetes Federation Clinical Guidelines Taskforce in collaboration with the SMBG International Working Group. International Diabetes Federation; 2009.
24. Welch G, Garb J, Zagarins S. Nurse diabetes case management interventions and blood glucose control: results of a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;88:1-6.
25. Greenfield S, Nicolucci A, Mattke S. Selecting indicators for the quality of diabetes care at the health systems level in OECD Countries. *OECD Health Technical Papers* n.º 15. Paris; 2004.
26. Calsbeek H, Ketelaar NA, Faber MJ, Wensing M, Braspenning J. Performance measurements in diabetes care: the complex task of selecting quality indicators. *Int J Qual Health Care* 2013 Dec;25(6):704-9.
27. Nicolucci A, Greenfield S, Mattke S. Selecting indicators for the quality of diabetes care at the health systems level in OECD countries. *Int J Qual Health Care* 2006;18(Suppl 1):S26-30.

HIPOGLUCEMIAS

Pregunta 48. ¿Cuáles son los criterios de hipoglucemia?

Pregunta 49. ¿Cuál es el tratamiento de elección en los pacientes con hipoglucemia?

PREGUNTA 48

¿Cuáles son los criterios de hipoglucemia?

Fernando Malo García

La hipoglucemia es la complicación aguda más frecuente de la diabetes mellitus (DM). Asimismo, es el factor limitante más importante en el manejo del tratamiento de los pacientes con DM tipo 1 y 2 que reciben insulina y fármacos secretagogos¹.

La guía de práctica clínica de Canadá² define la hipoglucemia con la tríada de Whipple:

- Aparición de síntomas autonómicos o neuroglucopénicos.
- Un nivel bajo de glucemia (< 72 mg/dl o < 4,0 mmol/l) para pacientes tratados con insulina o productos que provocan la secreción de insulina.
- Mejoría sintomática de la hipoglucemia tras la terapia con hidratos de carbono.

No obstante, no hay unanimidad a la hora de definir bioquímicamente el nivel de glucemia para diagnosticar hipoglucemia. La American Diabetes Association³

estableció el nivel de glucemia para definir la hipoglucemia en adultos en 70 mg/dl (3,9 mmol/l) y la Sociedad Española de Diabetes⁴ en 60 mg/dl (3,3 mmol/l).

Existe, sin embargo, consenso para definir el valor de glucemia a partir del cual debemos pensar en hipoglucemia en la DM tipo 1 y 2, establecido en < 70 mg/dl². Por supuesto, ha habido debate⁵⁻⁷, pero hay acuerdo en esta concentración plasmática de glucosa como valor de corte de hipoglucemia en diabéticos.

SÍNTOMAS DE SOSPECHA DE HIPOGLUCEMIA

Ante la presencia de uno o varios de los siguientes síntomas, sospecharemos hipoglucemia y actuaremos con inmediatez para evitar su agravamiento (tabla 1).

195

Tabla 1 Síntomas en los episodios de hipoglucemia

Síntomas autonómicos/adrenérgicos/neurogénicos	Síntomas neurológicos/neuroglucopénicos	
	Psiquiátricos	Neurológicos
Sudoración	Confusión	Mareos/debilidad
Palidez	Alteraciones del comportamiento	Dolor de cabeza
Temblor	Agresividad	Visión borrosa/doble/alterada
Taquicardia	Habla incoherente	Afasia
Ansiedad	Lapsus de conciencia	Disartria
Hambre		Marcha inestable
Náusea		Falta de coordinación
Debilidad		Parestesias
Sueño		Convulsiones
Hormigueo		Coma

Adaptada de Hypoglycemia Treatment for the Reversal of Mild, Moderate and Severe. Holders of Interdisciplinary Clinical Manual CC15-25.

Para unificar criterios, tanto en estudios como en práctica clínica, y tomando como base los valores de glucemia y síntomas citados anteriormente, clasificamos las hipoglucemias como³:

- **Hipoglucemia grave.** Situación que requiere asistencia de otra persona para administrar alimentos o medicaciones hiperglucemiantes. Si no se puede medir la glucemia, la recuperación neurológica simultánea con la vuelta a la normalidad de la glucemia es evidencia suficiente para admitir que el evento se produjo por un descenso del nivel de glucemia.
- **Hipoglucemia sintomática documentada.** Situación en la que están presentes los síntomas de hipoglucemia y la determinación de glucemia es < 70 mg/dl.
- **Hipoglucemia asintomática.** Situación en la que no están presentes los síntomas propios de la hipoglucemia, pero el valor de la glucemia es < 70 mg/dl.
- **Hipoglucemia sintomática probable.** Situación en la que están presentes los síntomas típicos de la hipoglucemia pero no hay determinación de glucemia (asumimos que será < 70 mg/dl).
- **Pseudohipoglucemia (hipoglucemia relativa).** Situación en la que el paciente refiere haber tenido síntomas típicos de hipoglucemia aunque la glucemia es > 70 mg/dl (pero está cercana a esa cifra).

SEGURIDAD EN LAS MEDIDAS DE LA GLUCOSA

Hoy disponemos de los medidores de los autoanálisis y los monitores continuos de glucosa. Para garantizar la calidad de los primeros, los estándares que requieren la Food and Drug Administration (FDA) y la International Organization for Standardization (ISO) exigen el 20 % de desviación en valores > 75 mg/dl, y +15 mg/dl en valores < 75 mg/dl. En Europa, hace algunos años, solo los cumplían 15 de 27 medidores⁸. Asimismo, no se recomienda el manejo de monitores continuos de glucosa en pacientes hospitalizados⁹.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 2.

JUSTIFICACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

La hipoglucemia es la complicación aguda más frecuente de la DM. Es el factor que más limita el manejo de los pacientes con DM tipo 1 y 2 que reciben insulina¹⁰. Por tanto, se precisa unificación y rigurosidad de criterios que definan la hipoglucemia.

Tabla 2 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2++	Valores de glucemia aceptados tras revisiones sistemáticas con alta probabilidad de establecer una relación causal
Grado de recomendación	Recomendación
B	Glucemia < 70 mg/dl en diabéticos es el punto de corte de riesgo de hipoglucemia
B	La aparición de síntomas neuroglucopénicos significa hipoglucemia grave

BIBLIOGRAFÍA

1. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45:937-48.
2. Canadian Diabetes Association. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32(Suppl 1):S1-201.
3. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013;36:1384-95.
4. Cano-Pérez JF, Franch J. Guía de la diabetes tipo 2. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2011.
5. Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? *Diabetologia* 2009;52:35-7.
6. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* 1988;37:901-7.
7. Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Engl J Med* 1988;318:1487-92.
8. Freckmann G, Baumstark A, Jendrike N, Zschornack E, Kocher S, Tshiananga J, et al. System accuracy evaluation of 27 blood glucose monitoring systems according to DIN EN ISO 15197. *Diabetes Technol Ther* 2010;12:221-31.
9. Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS, Montori VM, Tamborlane WV, Vigersky RA, et al.; Endocrine Society. Continuous glucose monitoring: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2968-79.
10. Cryer PE. Management of hypoglycemia during treatment of diabetes mellitus. Waltham (MA): UpToDate; 2015. Disponible en: URL: <http://www.uptodate.com>. Último acceso: 25 de febrero de 2015.

PREGUNTA 49

¿Cuál es el tratamiento de elección en los pacientes con hipoglucemia?

Manuel Antonio Ruiz Quintero

INTRODUCCIÓN

La identificación de pacientes con riesgo de hipoglucemia, la prevención y el manejo de la hipoglucemia son los motivos de esta cuestión. La hipoglucemia es el principal factor limitante del control de la glucemia tanto en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) como en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)¹.

La hipoglucemia es un problema importante en la DM1, especialmente en los pacientes que reciben terapia intensiva. Su riesgo de hipoglucemia grave se incrementa más de tres veces²⁻⁵. Aunque la frecuencia en la DM2 es menor que en la DM1, dada la mayor prevalencia de esta, no es raro presentar episodios de hipoglucemia, sobre todo en aquellos pacientes que están tratados con insulina o bien con secretagogos (sulfonilureas o meglitinidas). Este riesgo se incrementa en los pacientes con DM2 con más de 10 años de evolución y aumenta con la duración del tratamiento insulínico.

PREVENCIÓN

La prevención de la hipoglucemia es una cuestión crítica de la gestión de la diabetes mellitus (DM).

La prevención de hipoglucemias graves incluye medidas como la educación diabetológica⁵, la utilización de pautas o fármacos con menor riesgo de producir hipoglucemias; por ello, recientes algoritmos de ayuda a la decisión individualizada del tratamiento incluyen la probabilidad de presentar hipoglucemia como un elemento decisorio más⁶, valorando un bajo índice de hipoglucemia como una ventaja a la hora de elegir de un fármaco hipoglucemiante.

Los pacientes deben conocer las situaciones que aumentan el riesgo de hipoglucemia, como son: el ayuno (por pruebas o por enfermedad intercurrente), el ejercicio intenso (durante o después de este), la intensificación del tratamiento y durante el sueño.

En los individuos que toman insulina o secretagogos, la actividad física puede causar hipoglucemia si la dosis de fármacos o el consumo de hidratos de carbono (HC) no se ajustan. El seguimiento con automedida de glucemia capilar disminuye las hipoglucemias. Deben ingerirse suplementos si los niveles de glucosa antes del ejercicio son ≤ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) y realizar controles posteriores al ejercicio, pues puede aparecer la hipoglucemia de forma tardía en el caso de ejercicio mantenido. Esto no es necesario aconsejarlo para pacientes que toman otras familias de antidiabéticos.

El consumo de alcohol puede aumentar el riesgo de hipoglucemia en personas con DM, especialmente si están en tratamiento con insulina o secretagogos.

La hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) no proporciona información de la variabilidad de la glucemia ni de la hipoglucemia. En pacientes propensos a variabilidad glucémica, especialmente con DM1 o DM2 con deficiencia de insulina grave, el control glucémico se evalúa mejor con la combinación de resultados obtenidos por la automedida de glucemia capilar y la HbA_{1c}⁷.

La hipoglucemia grave puede causar un daño grave a la persona diabética o a otras personas, especialmente si causa caídas o accidentes de tráfico.

Un gran estudio de cohortes sugiere que en pacientes con DM2 de edad avanzada, la hipoglucemia grave se asocia con un mayor riesgo de demencia⁸. En un subestudio del ACCORD, el deterioro cognitivo al inicio del estudio o el declive cognitivo durante el estudio se asoció significativamente con episodios posteriores de hipoglucemia grave⁹.

Sin embargo en el DCCT/EDIC, con pacientes con DM1, no se encontró ninguna asociación entre la frecuencia de hipoglucemia grave y deterioro cognitivo¹⁰.

La hipoglucemia grave se asoció con aumento de la mortalidad en los estudios ACCORD, ADVANCE¹¹ y VADT. Por otro lado, las relaciones entre hipoglucemia y la intensidad del tratamiento no parecen presentar una relación de causalidad, aunque sí se observa un aumento de arritmias relacionadas con la hipoglucemia, que pudieran ser las responsables.

Por último, existe asociación entre hipoglucemia grave autocomunicada y mortalidad a los cinco años en la práctica clínica¹².

En 2013, la Endocrine Society y la American Diabetes Association (ADA) publicaron el informe de consenso sobre la hipoglucemia¹³.

En la DM1 y DM2 evolucionada, la hipoglucemia inadvertida, asociada a fallo autonómico, puede afectar gravemente al control y la calidad de vida. Este síndrome se caracteriza por la deficiente acción de los mecanismos contrarreguladores y hormonales, con una disminuida respuesta autonómica (esto es especialmente frecuente en adultos mayores). La forma de recuperar este control es disminuir los objetivos de control durante 2-3 semanas, con lo que se recuperan los mecanismos de reconocimiento de la hipoglucemia¹⁴.

TRATAMIENTO

Familia y cuidadores del paciente diabético deben estar informados sobre los síntomas y el tratamiento de la hipoglucemia grave. Siempre que sea posible, debe confirmarse la hipoglucemia mediante la determinación de la glucemia capilar. Si no se dispone de glucómetro para su confirmación, se recomienda tratar la situación como si fuera una hipoglucemia¹⁵.

El tratamiento requiere la ingestión de glucosa o alimentos que contengan HC. La respuesta se correlaciona mejor con la glucosa contenida en los alimentos que con el tipo de HC administrado (tabla 1).

La glucosa pura es el tratamiento de elección^{16,17}. Puede utilizarse cualquier alimento que contenga esa cantidad de glucosa si no se dispone de esta, pero el uso de leche (un vaso) o zumo de naranja (175 cm³) no obtuvo ni la rapidez ni la concentración

que la glucosa¹⁸, por lo que es preferible esta¹⁸. No se recomienda el tratamiento de la hipoglucemia con alimentos ricos en grasas (dulces, chocolate), ya que retrasan la absorción de HC y puede traducirse en una mayor excursión hiperglucémica posterior.

Si persiste la actividad de la insulina o secretagogos puede dar lugar a hipoglucemia recurrente, por ello se requiere ingerir comida después de la recuperación.

Tanto el paciente como las personas que convivan con él deben conocer y saber manejar el kit de glucagón. Su manejo es sencillo y no necesita una capacitación especial.

Tras la repuesta al glucagón, tan pronto como el paciente sea capaz de ingerir, se debe administrar alimento con alto contenido en HC de absorción lenta a fin prevenir la repetición de la hipoglucemia, ya que, al estimular el glucagón la glucogenólisis, los depósitos hepáticos de glucógeno se han utilizado.

La glucosa intravenosa es el tratamiento de elección para la hipoglucemia grave (en pacientes que son incapaces de tomar HC por vía oral). Se recomienda una dosis inicial de 15-25 g de glucosa en una vena periférica durante 1-3 minutos. A esta le debe seguir una infusión de solución salina para evitar flebitis. Si no es posible canalizar la vía, se debe usar 1 ml de glucagón (véanse recomendaciones).

El glucagón es eficaz para restaurar la conciencia si se da poco después del coma hipoglucémico, pero resulta menos útil en pacientes con DM2 porque estimula no solamente la glucogenólisis, sino también la secreción de insulina. Puede utilizarse en gestantes y madres que lactan. Las reacciones adversas al glucagón incluyen náuseas y vómito, que puede retardar la ingesta posterior de alimentos. Los pacientes con hipoglucemia inducida por alcohol presentan una reducción en el almacenamiento de glucógeno, por tal motivo no responden al glucagón. En estos casos, se debe administrar 100 mg de tiamina intramuscular o intravenosa. El glucagón está contraindicado en pacientes con accidente cerebrovascular reciente por riesgo aumentado de infarto hemorrágico y edema cerebral.

Situaciones especiales serían, por ejemplo, casos de sobredosis de sulfonilureas. Aquí la octreotida (50 µg por vía subcutánea, repetido cada ocho horas) es más eficaz en revertir la hiperinsulinemia, reduciendo los requerimientos de glucosa y previniendo la hipoglucemia recurrente. El insulinoma se trata, si es reseccable, con cirugía y, si no lo es, con diazóxido.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 2.

Tabla 1 Alimentos que contienen 15 g de glucosa¹⁹

- 15 g de glucosa (3 tabletas de 5 g o equivalente)
- 2 sobres o 3 cucharillas de postre de azúcar disueltas en agua
- 175 ml de zumo o refresco
- 15 ml (1 cucharada sopera) de miel
- 1 vaso de leche
- 1 pieza de fruta
- 3 galletas

Nivel de evidencia	
2++	El manejo de tiras reactivas y la monitorización continua de glucosa, en algunos pacientes, son herramientas útiles para individualizar la terapia y detectar hipoglucemia inadvertidas
2++	Existen múltiples estudios que relacionan la presencia de hipoglucemia grave con aumento de mortalidad
2++	En la diabetes mellitus tipo 2 la presencia de hipoglucemias graves se asocia con aumento de demencia. Por otro lado, la presencia y progresión de deterioro cognitivo conlleva un aumento de hipoglucemias graves
2++	Un control más laxo de la HbA _{1c} previene de nuevos episodios de hipoglucemia en pacientes con uno o más episodios de hipoglucemia grave
2++	La educación diabetológica y la sensibilización de los pacientes en el reconocimiento de los síntomas garantiza un menor número de hipoglucemias
Grado de recomendación	Recomendación
B	En un paciente tratado con fármacos con niveles < 70 mg/dl de glucosa, pero asintomático, se recomiendan acciones defensivas que incluyen repetir la medición en el corto plazo, evitar tareas de riesgo como conducir, ingerir HC y ajustar el régimen de tratamiento
A	En un paciente con hipoglucemia y con nivel de conciencia que tolera la vía oral, se administrarán 15-20 g de glucosa o equivalente. Si a los 15 minutos después de tomar los HC la glucemia sanguínea continúa siendo baja (< 70 mg/dl), se volverán a tomar 15-20 g de glucosa (regla del 15)
✓	Una vez que la glucemia retorna a la normalidad, la persona debe consumir HC de absorción lenta para prevenir la repetición de la hipoglucemia
A	En un paciente con hipoglucemia y disminución leve del nivel de conciencia que no tolera la vía oral: 1mg/1 ml de glucagón (uso intramuscular o subcutáneo o intravenoso): • Adultos y niños con un peso superior a 25 kg o mayores de 6 a 8 años: 1 ml • Niños con un peso inferior a 25 kg o menores de 6 a 8 años: 1/2 ml
✓	El glucagón debe prescribirse en todas las personas con un riesgo significativo de presentar hipoglucemias graves, y los cuidadores y familiares de los pacientes deben ser instruidos en su forma de administración
A	En la hipoglucemia grave se han de administrar 15-25 g de glucosa en 1-3 minutos por vía endovenosa (4 ampollas de 10 ml de solución hipertónica de glucosa al 33 % o 50 ml de glucosa al 50 %). Después de que el paciente haya recuperado la conciencia, se debe mantener una vía con suero glucosado al 10 % y controlar la glucemia con frecuencia a fin de que no se produzca recidiva de la hipoglucemia, y reintroducir la vía oral cuando sea posible
✓	Pueden establecerse objetivos más laxos de control de HbA _{1c} (< 8 %) en aquellos pacientes con historia de hipoglucemias graves, corta esperanza de vida, complicaciones microvasculares avanzadas o macrovasculares, múltiples comorbilidades o larga duración de su diabetes
C	Se debe preguntar a los pacientes con riesgo de hipoglucemia si han tenido estas (tanto sintomática como asintomática) en cada visita
✓	En el paciente tratado con insulina que presente hipoglucemias desapercibidas o uno o más episodios de hipoglucemias graves, se deben (durante como mínimo 2-3 semanas) disminuir los objetivos de control y la intensidad del tratamiento con el fin de recuperar los sistemas de reconocimiento de la hipoglucemia y reducir el riesgo de futuros episodios graves
HC: hidratos de carbono.	

BIBLIOGRAFÍA

1. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45:937-48.
2. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:709-28.
3. Cryer PE. Hypoglycemia in diabetes. Pathophysiology, prevalence and prevention. 2.^a ed. Alexandria: American Diabetes Association; 2012.
4. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008;57:3169.
5. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1845-59.
6. 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(Suppl 1):S140-9.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S33.
8. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565-72.
9. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, Williamson JD, Lazar RM, Cukierman-Yaffee T, et al.; ACCORD Group of Investigators; ACCORD-MIND Investigators. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2012;35:787-93.
10. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007;356:1842-52.
11. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, De Galan BE, Li Q, Billot L, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010;363:1410-8.
12. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012;35:1897-901.
13. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a Workgroups of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013;36:1384-95.
14. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:2272-9.
15. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32(Suppl 1):S1-201.
16. Patrick AW, Collier A, Hepburn DA, Steedman DJ, Clarke BF, Robertson C. Comparison of intramuscular glucagon and intra-venous dextrose in the treatment of hypoglycaemic coma in an accident and emergency department. *Arch Emerg Med* 1990;7:73-7.
17. Collier A, Steedman DJ, Patrick AW, Nimmo GR, Matthews DM, MacIntyre CC, et al. Comparison of intravenous glucagon and dextrose in treatment of severe hypoglycemia in an accident and emergency department. *Diabetes Care* 1987;10:712-5.
18. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, Pudar H, Dhunpathl, Letanoux M, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solution, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med* 1990;150:589-93.
19. Mezquita-Raya P, Reyes-García R, Moreno-Pérez O, Muñoz-Torres M, Merino-Torres JF, Gorgojo-Martínez JJ, et al. Diabetes Mellitus Working Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (SEEN). Documento de posicionamiento: evaluación y manejo de la hipoglucemia en el paciente con diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr* 2013;60(9):517.e1-517.e18.

SITUACIONES ESPECIALES

- Pregunta 50.** ¿Qué tratamiento hipoglucemiante es el más adecuado en los pacientes con enfermedad renal crónica?
- Pregunta 51.** ¿Qué tratamiento hipoglucemiante es más efectivo en los pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2?
- Pregunta 52.** ¿Qué tratamiento hipoglucemiante es más efectivo en los pacientes mayores de 75 años?
- Pregunta 53.** ¿Qué tratamiento es más efectivo en los pacientes con insuficiencia cardíaca?
- Pregunta 54.** ¿Se precisaría una atención diferente a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en función del sexo?
- Pregunta 55.** ¿Cómo debemos hacer el abordaje de la deshabituación tabáquica?
- Pregunta 56.** ¿Cuál es la eficacia de las intervenciones para perder peso?
- Pregunta 57.** ¿Existe relación entre el hígado graso y la diabetes mellitus tipo 2?
- Pregunta 58.** ¿Cómo abordar el tratamiento de la diabetes en población inmigrante?

PREGUNTA 50

¿Qué tratamiento hipoglucemiante es el más adecuado en los pacientes con enfermedad renal crónica?

Sara Artola Menéndez

OBJETIVO DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

En los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), se debe planificar el tratamiento antidiabético a fin de minimizar el riesgo de episodios de hipoglucemia, mediante el establecimiento de unos objetivos de control glucémico seguros y una adecuada elección y dosificación de los fármacos antidiabéticos^{1,2}.

Actualmente, se recomienda la individualización de los objetivos de control glucémico en función de las características clínicas y psicosociales del paciente³. Es difícil establecer unos objetivos basados en el filtrado glomerular (FG), ya que la mayoría de los estudios que han valorado el objetivo de control glucémico mediante la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) no tenían estratificados a los pacientes en función del FG o el aclaramiento de creatinina; a lo sumo el estado de la función renal se valoró mediante los niveles de creatinina plasmática, por lo que las evidencias existentes en este sentido son limitadas. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) $\leq$ 65 años de corta evolución y ERC leve (FG $>$ 60 ml/min/1,73 m²), especialmente si presentan microalbuminuria, sin otra comorbilidad, estaría indicado alcanzar una HbA_{1c} del 6,5-7 %, ya que el control estricto de la glucemia, en estos casos, puede retrasar la progresión de la lesión renal^{3,4}. Por el contrario, en pacientes con DM2 de larga duración, con comorbilidad importante y ERC moderada-avanzada (FG $<$ 60 ml/min/1,73 m²), dado su carácter de equivalente coronario, elevado riesgo de episodios de hipoglucemia y la ausencia de evidencias⁵ sobre la prevención de la progresión de la ERC, se recomienda un control glucémico menos intensivo (HbA_{1c} del 7,5-8 %)³.

FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Metformina

Se elimina principalmente sin metabolizarse, por vía renal, mediante filtración glomerular y secreción

tubular. Los pacientes con insuficiencia renal son más susceptibles a su acumulación y al desarrollo de acidosis láctica. La ficha técnica indica que no debe utilizarse en pacientes que presenten un FG inferior a 60 ml/min/1,73 m² y se aconseja monitorizar anualmente la función renal. Sin embargo, la relación entre acidosis láctica y acumulación de metformina no está bien documentada⁶. Basándose en estudios observacionales, su empleo se considera razonablemente seguro en pacientes con FG de entre 45 y 60 ml/min/1,73 m², monitorizando la función renal cada 3-6 meses; si el FG es está entre 30 y 45 ml/min/1,73 m², se recomienda reducir al 50 % la dosis de metformina, monitorizar la función renal cada tres meses y no iniciar nuevos tratamientos; cuando el FG es inferior a 30 ml/min/1,73 m², el uso de metformina debe evitarse⁷. La metformina debe suspenderse temporalmente cuando existan vómitos, diarreas u otras causas potenciales de deshidratación. Cuando se administren contrastes yodados o frente a una intervención quirúrgica mayor, se recomienda su suspensión 24 horas antes o, si no ha sido posible, retirarla el día de la prueba o intervención y esperar 48 horas para su reintroducción hasta comprobar la función renal del paciente⁸.

Sulfonilureas

Entre las sulfonilureas, la glibenclamida y la glimepirida se metabolizan en el hígado a metabolitos activos que conservan la acción hipoglucemiante y se eliminan por la orina, por lo que se acumulan en caso de ERC y pueden producir hipoglucemias graves de duración prolongada. El empleo de glibenclamida debe evitarse en pacientes con ERC de cualquier grado, puesto que es la sulfonilurea con mayor riesgo de hipoglucemia^{9,10}.

La gliclazida y la glipizida, tras su metabolización hepática, generan metabolitos inactivos que se eliminan en su mayor parte a través de la orina, de ahí que el riesgo de producir hipoglucemias graves es

menor. Pueden utilizarse en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada ($FG > 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ajustando la dosis y monitorizando cuidadosamente la función renal.

Glinidas

Las glinidas son fármacos secretagogos, por lo que su uso puede provocar hipoglucemias¹¹. Tienen un metabolismo hepático, con menos de un 10 % de eliminación renal y su semivida es más corta. La repaglinida puede utilizarse con cualquier grado de insuficiencia renal, incluso en pacientes en diálisis. Aunque algunos estudios no han encontrado diferencias en la tasa de episodios de hipoglucemia entre las glinidas y otros secretagogos⁹, en general se acepta que el riesgo de hipoglucemia asociado al uso de glinidas es menor que con las sulfonilureas¹².

Glitazonas

Las glitazonas tienen un metabolismo hepático, y su excreción por la orina es inferior al 2 %. No hay acumulación de metabolitos activos en la ERC. La pioglitazona se asocia a retención hidrosalina, edemas e incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca¹³; la retención hidrosalina es máxima cuando se usa en combinación con insulina. Aunque la pioglitazona puede utilizarse en cualquier grado de ERC, sus efectos adversos (edemas, insuficiencia cardíaca, fracturas, riesgo de carcinoma de vejiga etc.) limitan su indicación. La recomendación es emplearla con precaución en pacientes con $FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ y evitar su indicación cuando el FG sea $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

Entre los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) están la sitagliptina, la vildagliptina y la saxagliptina. Se eliminan en su mayor parte mediante excreción renal, bien sin metabolizar (sitagliptina) o como metabolitos activos (vildagliptina y saxagliptina). La sitagliptina se puede usar en dosis de 50 y 25 mg cuando el FG sea de $50\text{-}30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ y $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (incluyendo diálisis), respectivamente¹⁴. La vildagliptina se debe usar en dosis de 50 mg si el FG es $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, incluida la ERC en estadio 5¹⁵. La saxagliptina se debe administrar en dosis¹⁶ de 2,5 mg en los pacientes con $FG < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. La linagliptina tiene una eliminación hepatobiliar y no requiere ajuste de dosis^{17,18}.

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, al no sufrir un metabolismo específico hepático ni renal, ni eliminarse por las heces o la orina, podrían ser fármacos seguros y sin necesidad de ajuste de dosis en pacientes con ERC. Su uso está

limitado por los potenciales efectos adversos y la falta de experiencia clínica en estos casos. La exenatida, la exenatida de acción prolongada y la lixisenatida pueden emplearse sin ajuste de dosis en pacientes con $FG > 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. La exenatida puede administrarse en pacientes con FG entre 30 y $50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, procediendo a una cuidadosa escalada de dosis (la dosis máxima es de 5 μg cada 12 horas)¹⁹. La lixisenatida, según su ficha técnica, también puede emplearse con precaución en estos casos²⁰.

Inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2

Los inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 como la dapagliflozina, la canagliflozina y la empagliflozina actúan inhibiendo la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal. La eficacia de los inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 depende de la función renal, por lo que se reduce en pacientes con ERC moderada y es prácticamente nula en la ERC avanzada²¹. La dapagliflozina no está indicada²² si la FG es $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. En pacientes que toleran bien la canagliflozina con un FG constantemente por debajo de $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, la dosis de canagliflozina se debe ajustar o mantenerse en 100 mg una vez al día e interrumpir si el FG se mantiene constantemente por debajo²³ de $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. La empagliflozina también puede mantenerse en dosis de 10 mg/día si el FG desciende sistemáticamente por debajo de $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, y debe interrumpirse cuando el FG se encuentre sistemáticamente por debajo²⁴ de $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Insulina

La insulina no precisa ajuste de la dosis mientras el FG no descienda a menos de $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; por debajo de este FG , la dosis debe reducirse en aproximadamente un 25 %, y si baja de $20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, se reducirá un 50 %²⁵.

ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE

En todos los pacientes con un **FG estimado superior a $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$** , la metformina sigue siendo el fármaco de primera línea en el tratamiento de la DM2. Si con metformina en monoterapia no se consigue el objetivo de control glucémico, se puede asociar un iDPP-4 o bien repaglinida. La gliclazida puede ser otra opción por ser la sulfonilurea con menor riesgo de hipoglucemias y evidencias de protección renal^{4,9,10}. Si no se alcanzase el control adecuado, se debería añadir insulina basal.

Cuando el **FG está entre 30 y $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$** , es recomendable reducir la dosis de metformina y monitorizar la función renal. Los iDPP-4 pueden utilizarse ajustando la dosis según se requiera. La repaglinida es otra alternativa, dada su eliminación

por vía biliar. Si con la combinación de un iDPP-4 y repaglinida no se alcanzase el objetivo de control, se pasaría a una insulina basal.

En pacientes con $FG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ o en diálisis, la experiencia con los fármacos antidiabéticos no insulínicos es muy limitada, por lo que el tratamiento de elección debe ser la insulina. No obstante, en los pacientes con hiperglucemia no muy marcada, tanto

la repaglinida como los iDPP-4 son alternativas que se han de valorar. La linagliptina puede emplearse también en pacientes diabéticos en diálisis, incluso sin ajuste de dosis.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación	
Nivel de evidencia	
2+	En los pacientes ≤ 65 años con DM2 de corta evolución y ERC leve ($FG > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), especialmente si presentan microalbuminuria, sin otra comorbilidad, estaría indicado alcanzar una HbA_{1c} del 6,5-7 %
2++	En la DM2 de larga duración, con comorbilidad importante, o ERC moderada-avanzada ($FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), se recomienda un control glucémico menos intensivo (HbA_{1c} del 7,5-8 %)
Grado de recomendación	Recomendación
B	Si el FG está entre 30 y 45 ml/min/1,73 m^2 , se recomienda reducir al 50 % la dosis de metformina y no utilizarla en $FG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
A	Se aconseja no emplear sulfonilureas con $FG < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
B	Puede administrarse repaglinida en pacientes con DM2 con $FG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
B	La sitagliptina, la vildagliptina y la saxagliptina pueden utilizarse con una reducción de la dosis al 50 % cuando el FG sea de 50-30 ml/min/1,73 m^2 . La linagliptina puede emplearse en cualquier grado de ERC, incluso en pacientes en diálisis
✓	Puede usarse insulina con $FG < 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ reduciendo su dosis al 25 % hasta 20 ml/min/1,73 m^2 y al 50 % en $FG < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
DM2: diabetes mellitus tipo 2; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; HbA_{1c} : hemoglobina glucosilada.	

BIBLIOGRAFÍA

- Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E. Documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34(1):1-12.
- Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, De Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care* 2014;37:2864-83.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2015;38:140-9.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;9590:829-40.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;9131:837-53.
- Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;312(24):2668-75.
- Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431-7.
- Alonso-García A, Moreno Gómez R, Miranda Guardiola F, Artola-Menéndez S, Lisbona-Gil A; Sociedad Española de Cardiología. Control glucémico de los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 tratados mediante procedimientos de cardiología intervencionista. Grupo de Trabajo de Corazón y Diabetes. Sociedad Española de

- Cardiología. Sociedad Española de Diabetes. *Med Clin (Barc)* 2012;138:207. e1-5.
9. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007;2:389-94.
 10. Skoff RA, Waterbury NV, Shaw RF, Egge JA, Cantrell M. Glycemic control and hypoglycemia in Veterans Health Administration patients converted from glyburide to glipizide. *J Manag Care Pharm* 2011;9:664-71.
 11. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303:1410-8.
 12. Hasslacher C; Multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003;3: 886-91.
 13. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;10:1180-8.
 14. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, Sheng D, González E, Davies MJ, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:545-55.
 15. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:947-54.
 16. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren M, Suchower L, Gause-Nilsson I, et al. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomized controlled 52-week efficacy and safety study. *Int J Clin Pract* 2011;65:1230-9.
 17. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, Ring A, Retlich S, Heise T, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:939-46.
 18. McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S, Sauce C, Von Eynatten M, et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013;36:237-44.
 19. Ficha técnica de la liraglutida. Disponible en: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf. Último acceso: febrero de 2015.
 20. Ficha técnica de la lixisenatida. Disponible en: URL: http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2013/20130201125120/anx_125120_es.pdf. Último acceso: febrero de 2015.
 21. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262-74.
 22. Ficha técnica de la dapagliflozina. Disponible en: URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121112124487/anx_124487_es.pdf. Último acceso: febrero de 2015.
 23. Ficha técnica de la canagliflozina. Disponible en: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf. Último acceso: febrero de 2015.
 24. Ficha técnica de la empagliflozina. Disponible en: URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128562/anx_128562_es.pdf. Último acceso: febrero de 2015.
 25. Iglesias P, Díez JJ. Insulin therapy in renal disease. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:811-23.

PREGUNTA 51

¿Qué tratamiento hipoglucemiante es más efectivo en los pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2?

Lourdes Carrillo Fernández

INTRODUCCIÓN. VOLUMEN DE EVIDENCIA

La asociación entre sobrepeso-obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha quedado claramente establecida, así como el potencial efecto negativo del exceso de grasa, en especial su acúmulo perivisceral sobre la morbilidad.

Una de las variables más relevantes utilizadas en la elección del tratamiento farmacológico de la DM2 es, precisamente, el efecto sobre el peso corporal, y así lo reflejan la mayoría de las guías clínicas para el tratamiento de la diabetes mellitus (DM). Además de otros factores que se han de tener en cuenta en la decisión terapéutica (función renal, riesgo de hipoglucemia, etc.), cada vez se da más importancia a la opinión del propio paciente en la elección del fármaco¹.

Un aspecto relevante que se debe considerar es la definición de obesidad, hasta ahora basada en un parámetro (el índice de masa corporal) que resulta arbitrario e impreciso para valorar efectivamente la cantidad y la distribución de la grasa corporal. Actualmente, se sabe que la distribución de la grasa (y en especial un acúmulo de esta en la región abdominal), incluso en pacientes con un índice de masa corporal < 30 kg/m², se relaciona con una alta morbilidad².

Entre las opciones terapéuticas utilizadas en el tratamiento de la DM2, existen fármacos, como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) y la metfor-

mina, con un efecto neutro sobre el peso, y otros, como los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), que se asocian con una reducción de peso (tabla 1). Algunos de estos fármacos han mostrado beneficios adicionales sobre la presión arterial y otros factores de riesgo vascular, así como efectos nefroprotectores y neuroprotectores, lo que supondría un beneficio en el tratamiento de los pacientes¹.

Existe una fuerte evidencia de que el control de la obesidad a través de una intervención sobre el estilo de vida puede retrasar la progresión de prediabetes a DM, y puede ser beneficioso en el tratamiento de la DM2¹.

En cuanto al efecto de los nuevos fármacos, una revisión sistemática de los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 de la Cochrane de 2011, que incluyó 17 ensayos clínicos aleatorizados de unas 26 semanas de duración, encontró que los análogos del GLP-1 estudiados (exenatida y liraglutida) producen una mayor pérdida de peso que sus comparadores³.

Se han publicado varios metaanálisis y revisiones sistemáticas sobre el efecto de los iSGLT-2. Una de ellas, publicada en 2013⁴, mostró una disminución de peso de 1,8 kg (intervalo de confianza del 95 %: -3,50 a 0,11) de los iSGLT-2 en comparación con otros antidiabéticos orales.

207

Tabla 1

Clasificación de fármacos antidiabéticos por sus efectos sobre el peso corporal

Disminuyen el peso	Efecto neutro sobre el peso	Aumentan el peso
• Agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 • Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2	• Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 • Metformina	• Sulfonilureas • Insulina • Glinidas • Acarbosa

Otra revisión sistemática analizó el perfil de seguridad de los iDPP-4 y de los iSGLT-2, añadidos a metformina en pacientes con DM2, y concluye que ambos grupos de fármacos tienen un perfil de seguridad favorable⁵, aunque posteriormente la European Medicines Agency (EMA) ha comunicado una alerta respecto a casos de cetoacidosis metabólica relacionada con la toma de iSGLT-2⁶.

Un reciente metaanálisis que estudia la seguridad y eficacia de fármacos hipoglucemiantes añadidos a metformina mostró que los iSGLT-2 se asocian con una pérdida significativa de peso en comparación con placebo (entre 2,08 y 2,17 kg). Comparados con otros fármacos, la pérdida de peso también fue mayor y estadísticamente significativa para los iSGLT-2, cuando se compararon con sulfonilureas, tiazolidinedionas e insulina glargina (3,81-4,61 kg), pero no cuando se compararon con análogos del GLP-1, miglitol y la asociación empagliflozina/linagliptina⁷.

Recientemente se han publicado dos estudios de seguridad cardiovascular que modifican el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones⁸⁻⁹. En el estudio de seguridad cardiovascular realizado con empagliflozina (EMPA-REG)⁸ en personas con DM2 y alto riesgo cardiovascular (haber sufrido un evento cardiovascular o arteriopatía periférica) y tras 3,1 años de seguimiento, se obtuvo una disminución del objetivo primario (muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular agudo no fatal) en el grupo de intervención con empagliflozina frente a placebo de HR: 0,86 (IC 95 %: 0,74-0,99; p = 0,04).

En el estudio de seguridad cardiovascular realizado con liraglutida (LEADER)⁹ en personas con DM2 y alto riesgo cardiovascular (haber sufrido un evento cardiovascular o arteriopatía periférica), con índice

de masa corporal medio de 32 kg/m² y tras un seguimiento de 3,8 años, se obtuvo una disminución del objetivo primario (muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular agudo no fatal) en el grupo de intervención con liraglutida frente a placebo de HR: 0,87 (IC 95 %: 0,78-0,97; p = 0,01).

APLICABILIDAD

Estos resultados son aplicables en nuestros pacientes, considerando además la elevada prevalencia de obesidad en nuestro medio y que el aumento de peso tiene un efecto negativo sobre la adherencia¹⁰, y que esta aumenta con la toma de decisiones compartida con el paciente¹¹.

CONSISTENCIA

Todas las guías sobre la DM2 (nacionales e internacionales) destacan la importancia de la pérdida de peso en el paciente con sobrepeso u obesidad, incluso antes de la aparición de la DM, teniendo en cuenta que los beneficios de la pérdida de peso sobre el control glucémico son más importantes en los momentos iniciales precisamente por conservarse aún cierta secreción de insulina y por la reversibilidad de la disfunción de la célula β .

Por otro lado, sitúan a los iDPP-4, y sobre todo a los análogos del GLP-1 e iSGLT-2, como fármacos de elección añadidos a la metformina en el tratamiento del paciente con obesidad y en algunos pacientes con sobrepeso y otros factores de riesgo^{1,12,13}.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 2.

Tabla
2

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2+	La normalización del peso en individuos con sobrepeso u obesidad retrasa la aparición de la diabetes y supone una mejora en el control de la enfermedad
1+	Es importante considerar el efecto sobre el peso de los fármacos hipoglucemiantes utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, así como otros fármacos o condiciones que incidan negativamente sobre el peso
1++	Los fármacos con mayor efecto sobre el peso (análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 e inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2) son eficaces en el control glucémico y se han mostrado seguros cuando se añaden a la metformina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2
1+	La disminución de peso y la participación en la toma de decisiones por parte del paciente mejoran la adherencia terapéutica y la consecución de objetivos
Grado de recomendación	
B	Se recomienda la medición y registro en la historia clínica del índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura en todos los pacientes

Grado de recomendación	Recomendación
E	En la elección de medicamentos hipoglucemiantes en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con sobrepeso u obesidad, siempre que sea posible, hay que considerar su efecto sobre el peso, eligiendo aquellos con efecto neutro o que produzcan disminución de este
A	En pacientes obesos que han padecido enfermedad cardiovascular o de alto riesgo cardiovascular con filtrado glomerular > 30 ml/min/1,73 m ² , se recomienda añadir empagliflozina o liraglutida al tratamiento con metformina u otro fármaco antidiabético
A	Si la reducción de peso es importante y difícil de conseguir solo con un programa de dieta y ejercicio físico, los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 y transportador de sodio-glucosa tipo 2 suponen una opción eficaz
B	Siempre que sea posible, el paciente debe participar en la toma de decisiones en cuanto a la elección del fármaco

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2016. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 1):S6-12.
2. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofre JC, Escalada J, Santos S, Millan D, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:286-94.
3. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10):CD006423.
4. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;159(4):262-74.
5. Kawalec P, Mikrut A, Lopuch S. The safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors or sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors added to metformin background therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30(4):269-83.
6. European Medicines Agency. Assessment report. SGLT2 inhibitors: PRAC makes recommendations to minimise risk of diabetic ketoacidosis. 2016. Disponible en: URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_. Último acceso: marzo de 2016.
7. Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y, et al. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *PloS One* 2015;10(4):e0125879.
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
9. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 Jun 13. [Epub ahead of print].
10. Hauber AB, Mohamed AF, Johnson FR, Falvey H. Treatment preferences and medication adherence of people with type 2 diabetes using oral glucose lowering agents. *Diabet Med* 2009;26:416-24.
11. Carratalá-Munuera MC, Gil-Guillén VF, Orozco-Beltrán D, Navarro-Pérez J, Caballero-Martínez F, Álvarez-Guisasola F, et al. Barriers associated with poor control in Spanish diabetic patients. A consensus study. *Int J Clin Pract* 2013;67:888-94.
12. Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM, Sangrós FJ, et al. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. *Diabetes Práctica* 2014;05:18-20.
13. Gómez Huelgas R, Gómez Peralta F, Carrillo Fernández L, Galve E, Casanueva FF, Puig Domingo M, et al. Hacia un manejo integral del paciente con diabetes y obesidad. Posicionamiento de la SEMI, SED, redGDPS, SEC, SEEDO, SEEN, SEMERGEN y SemFyC. *Rev Clin Esp* 2015;215(9):505-14.

PREGUNTA 52

¿Qué tratamiento hipoglucemiante es más efectivo en los pacientes mayores de 75 años?

Francisco Javier Sangrós González

La efectividad del tratamiento hipoglucemiante en los pacientes mayores de 75 años se determinará según su capacidad de controlar los niveles glucémicos y la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y también según su capacidad de evitar el riesgo de hipoglucemias, caídas, mareos o el deterioro cognitivo.

El volumen de la evidencia de la literatura médica en este campo es muy escaso. Hasta hace poco tiempo era infrecuente incluir a ancianos en ensayos clínicos aleatorizados (ECA)¹ y era ocasional incluir a mayores de 75 años²: la edad en el 65,7 %, la comorbilidad en el 76,8 %, la polifarmacia en el 29,5 % y el deterioro cognitivo en el 18,4 % figuraban como criterios de exclusión en una revisión de 440 ECA en diabetes mellitus (DM). No disponemos de una revisión de la Cochrane que ayude a resolver la cuestión. **¿Nos pueden ayudar las guías de práctica clínica (GPC)?**

El algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la DM tipo 2 de la RedGDPS³ recomienda siempre dieta y ejercicio y, posteriormente, **metformina** (MET) como tratamiento de primera línea en mayores de 75 años o pacientes frágiles. Dado que la edad avanzada se asocia a un riesgo elevado de hipoglucemia, aconseja un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) en el segundo escalón. Recomienda vigilar la función renal (filtrado glomerular estimado). La guía europea del paciente diabético anciano y el consenso sobre el tratamiento de la DM tipo 2 en el paciente anciano en España proponen unos algoritmos terapéuticos similares al de la RedGDPS^{4,5}. En general, las GPC específicas para ancianos están destinadas a mayores de 65 años.

La **Canadian Diabetes Association**⁶ recomienda agentes inductores de la secreción de insulina en sujetos delgados y fármacos que mejoren la resistencia insulínica en pacientes obesos. Resalta la ausencia de ECA con MET en ancianos. Las **sulfonilureas** (SU) deben usarse con precaución por el

riesgo de hipoglucemias graves, que aumenta exponencialmente con la edad. La gliclazida y la glimepirida son de elección frente a la glibenclamida. Las **glinidas** producen menos hipoglucemias que las SU. Los **iDDP-4** son igual de efectivos en jóvenes que en ancianos, causan muy pocas hipoglucemias y no producen aumento de peso. En referencia a la **insulina**, aconseja valorar la capacidad del anciano para utilizarla. Puede emplearse asociada a antidiabéticos orales, y recomienda el uso de análogos de acción lenta porque producen menos hipoglucemias.

UpToDate («Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in the Older Patient»)⁷ resalta las medidas higienicodietéticas por su efectividad en pacientes mayores de 65 años⁸, que disminuyen la HbA_{1c} un 0,5 %. Las recomendaciones que se presentan están basadas en ensayos llevados a cabo en la población general y se apoyan en la American Geriatrics Society, la American Diabetes Association (ADA)^{9,10}, la International Diabetes Federation (IDF) y el Grupo Europeo de Diabetes en el Anciano.

Las recomendaciones de la ADA de 2015¹¹ hacen una revisión general de los tratamientos farmacológicos y abogan por ser cuidadosos en el uso de fármacos y en la monitorización de estos.

La guía de la IDF («Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes - 2013»)¹² considera la MET como tratamiento de primera línea. Las SU pueden utilizarse si no se tolera la MET o si está contraindicada. Se debe evitar la glibenclamida. También se puede considerar un iDPP-4 si se puede financiar. Las glinidas se usarán en la hiperglucemia posprandial y frente a los **hábitos erráticos** de comidas.

Para la segunda línea de tratamiento recomiendan asociar una SU a la MET. La alternativa sería un iDPP-4. Si los agentes orales están contraindicados o no se toleran de forma adecuada, la insulina de larga duración es una opción.

La tercera línea incluiría la triple terapia oral, el uso de insulina basal o premezclas. El uso de análogos de péptido similar al glucagón tipo 1 puede ser problemático por sus efectos gastrointestinales, y la pérdida de peso puede ser peligrosa en ancianos frágiles con bajo peso.

Las GPC recomiendan el empleo de MET como fármaco de primera línea. La evidencia en ancianos diabéticos es escasa. El estudio REACH¹³ mostró un beneficio sobre la mortalidad a los dos años de los pacientes con aterotrombosis tratados con MET. La fragilidad atenúa el beneficio de la MET¹⁴. Paradójicamente, la mayor evidencia de los efectos beneficiosos de la MET en ancianos la encontramos en los estudios comparativos llevados a cabo por los nuevos fármacos, sobre todo los iDPP-4¹⁵.

Las SU de segunda y tercera generación se constituyen como una opción terapéutica frente a la MET. Una revisión de la Cochrane compara ambos fármacos¹⁶, pero la edad de los pacientes incluidos en la revisión estaba entre 55 y 60 años.

Una revisión de la Organización Mundial de la Salud (medicamentos esenciales) sobre las SU en adultos¹⁷ recomienda no usar glibenclamida en mayores de 60 años. Sugiere la gliclazida.

Los iDPP-4 son bien tolerados en ancianos. Pueden administrarse si hay enfermedad renal y bajo riesgo de hipoglucemia. Disminuyen la HbA_{1c} un 0,5-0,8 %. Recientes estudios han mostrado seguridad cardiovascular, pero no superioridad^{18,19}. El estudio SAVOR incluyó a 1169 mayores de 75 años en el grupo de la saxagliptina. En este grupo hubo más

ingresos por insuficiencia cardíaca (*hazard ratio*: 1,27 [1,07-1,51]). El estudio EXAMINE incluyó a 973 mayores de 65 años en el grupo de la alogliptina. Una revisión de un conjunto de 25 ECA, doble ciego, multicéntricos, con sitagliptina y en pacientes mayores de 65 años demuestra la seguridad y la eficacia del fármaco²⁰. La vildagliptina fue el primer iDPP-4 en presentar un estudio ($n = 133$) en mayores de 75 años²¹. La linagliptina también se ha valorado en este grupo de edad²².

El uso de los **agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1**¹⁵ es limitado. Pequeños estudios muestran una eficacia y tolerancia similares en los jóvenes y ancianos. Pueden provocar hipoglucemias y no se consideran apropiados en pacientes frágiles²³⁻²⁵.

Respecto a las **insulinas**, se preconiza el uso de análogos de acción lenta: insulina glargina y detemir. Recientes estudios con insulina degludec muestran menos episodios de hipoglucemia²⁶⁻²⁸.

A modo de resumen, podemos decir que las GPC de mayor relevancia resaltan la falta de estudios clínicos realizados en ancianos de la población general y **proponen la MET como fármaco de elección**. En los diabéticos mayores de 75 años los ECA son anecdóticos y las poblaciones estudiadas no son semejantes a la población general que atendemos en la consulta.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2-	La MET disminuye la mortalidad a dos años en población aterotrombótica
1-	La SU de larga duración (glibenclamida y primera generación de SU) suponen un mayor riesgo de hipoglucemias en personas ancianas con DM2
1++	Los iDPP-4 presentan suficientes ensayos clínicos aleatorizados en población anciana con DM2, con reducciones de la HbA _{1c} del 0,6 %, sin riesgo de hipoglucemias
Grado de recomendación	
C	Se recomienda comenzar el tratamiento de las personas ancianas con MET, cuando no puedan cumplir sus objetivos individuales con dieta y ejercicio
D	Como segundo escalón se sugiere añadir a la MET iDPP-4 o SU (preferentemente, la gliclazida o la glimepirida)
C	Se aconseja tener en cuenta el filtrado glomerular en los pacientes mayores de 75 años priorizando los iDPP-4 en el filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m ² , de forma que la repaglinida queda como segunda opción
D	Se sugieren objetivos de HbA _{1c} menos estrictos (7,5-8,5 %) en los pacientes con DM2 y mayores de 75 años
DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA _{1c} : hemoglobina glucosilada; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; MET: metformina; SU: sulfonilureas.	

BIBLIOGRAFÍA

1. Cruz-Jentoft A, Carpena-Ruiz M, Montero-Errasquín B, Sánchez-Castellano C, Sanchez-García E. Exclusion of older adults from ongoing clinical trials about type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2013;61(5):734-8.
2. Cox L, Kloseck M, Crilly R, McWilliam C, Diachun L. Underrepresentation of individuals 80 years of age and older in chronic disease clinical practice guidelines. *Can Fam Physician* 2011;57:e263-9.
3. Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM, Sangrós J; en nombre de la RedGDPS. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. 2014. Disponible en: URL: <http://www.redgdps.org/>. Último acceso: febrero de 2015.
4. Sinclair A, Morley JE, Rodríguez-Mañas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13(6):497-502.
5. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, et al. en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. *Med Clin (Barc)* 2013;140(3):134.e1-134.e12.
6. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Methods. Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S1-S212.
7. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the older patient. 2015. Disponible en: URL: <http://www.uptodate.com>. Último acceso: febrero de 2015.
8. Miller CK, Edwards L, Kissling G, Sanville L. Nutrition education improves metabolic outcomes among older adults with diabetes mellitus: results from a randomized controlled trial. *Prev Med* 2002;34:252.
9. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(12):2342-56.
10. American Geriatrics Society Expert Panel on Care of Older Adults with Diabetes Mellitus, Moreno G, Mangione CM, Kimbro L, Vaisberg E. Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 update. *J Am Geriatr Soc* 2013;61(11):2020-6.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015: older adults. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S67-9.
12. IDF. Global guideline for managing older people with type 2 diabetes. 2013. Disponible en: URL: <http://www.idf.org/guidelines-older-people-type-2-diabetes>. Último acceso: febrero de 2015.
13. Roussel R, Traver F, Pasquet B, Wilson PW, Smith Jr SC, Goto S, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010;170: 1892-9.
14. Wang CP, Lorenzo C, Espinoza SE. Frailty attenuates the impact of metformin on reducing mortality in older adults with type 2 diabetes. *J Endocrinol Diabetes Obes* 2014;2(2). pii: 1031.
15. Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2013;39(3):179-90.
16. Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J, Gluud CH, Vaag A, Sonne D, et al. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ Open* 2014;2(3):E162-75.
17. Chanal H. Should elderly patients with type 2 diabetes be treated with glibenclamide (glyburide) or different sulphonylurea? Geneva: World Health Organization; 2013.
18. White WB, Bakris GL, Bergenstal RM, Cannon CP, Cushman WC, Fleck P, et al. EXamination of cArdiovascular outcoMes with alogliptIN versus standard of carE in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011;162:620-6.
19. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Eng J Med* 2013;369:1317-26.
20. Round EM, Engel SS, Golm GT, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety of Sitagliptin in Elderly patients with type 2 diabetes: a pooled analysis of 25 clinical studies. *Drugs Aging* 2014;31:203-14.
21. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Shao Q, Kothny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(1):55-64.
22. Pratley RE. Linagliptin use in older individuals with type 2 diabetes. *Clin Interv Aging* 2014;9:1109-14.
23. Pencek R, Blickensderfer A, Li Y, Brunell SC, Chen S. Exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes: effectiveness and tolerability in patient subpopulations. *Int J Clin Pract* 2012;66(11):1021-32.

24. Bode BW, Brett J, Falahati A, Pratley RE. Comparison of the efficacy and tolerability profile of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, in patients with type 2 diabetes ≥ 65 and < 65 years of age: a pooled analysis from phase III studies. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9(6):423-33.
25. Hanefeld M, Berria R, Lin J, Aronson R, Darmon P, Evans M, et al. Lixisenatide treatment for older patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on oral antidiabetics: meta-analysis of five randomized controlled trials. *Adv Ther* 2014;31(8):861-72.
26. Karnieli E, Baeres F, Dzida G, Ji Q, Ligthelm R, Ross S, et al.; SOLVE Study Group. Observational study of once-daily insulin detemir in people with type 2 diabetes aged 75 years or older: a sub-analysis of data from the Study of Once daily LeVEmir (SOLVE). *Drugs Aging* 2013;30:167-75.
27. Lee P, Chang A, Blaum C, Vlajnic A, Gao L, Halter J. Comparison of safety and efficacy of insulin glargine and neutral protamine hagedorn insulin in older adults with type 2 diabetes mellitus: results from a pooled analysis. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(1):51-9.
28. Sorli Ch, Warren M, Oyer D, Mersebach H, Johansen T, Gough S. elderly patients with diabetes experience a lower rate of nocturnal hypoglycaemia with insulin degludec than with insulin glargine: a meta-analysis of phase IIIa trials published. *Drugs Aging* 2013;30:1009-18.

PREGUNTA 53

¿Qué tratamiento es más efectivo en los pacientes con insuficiencia cardíaca?

Manel Mata Cases

INTRODUCCIÓN

No disponemos de ensayos clínicos específicos de tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) que permitan establecer una recomendación sobre cuál debe ser el tratamiento antidiabético más adecuado. De hecho, en ninguno de los principales estudios de seguridad cardiovascular exigidos por la Food and Drug Administration (FDA) publicados o todavía en marcha se considera esta complicación en la variable principal de resultados cardiovasculares combinados. En general, se trata de pacientes polimedicados que requieren un seguimiento estrecho de su enfermedad cardiológica y en los que el tratamiento de la hiperglucemia, como en tantas otras situaciones, no ha demostrado beneficios en términos de complicaciones crónicas de la enfermedad. A la hora de fijar los objetivos de hemoglobina glucosilada para iniciar o introducir cambios terapéuticos, se debe tener en cuenta la expectativa de vida del paciente evaluando la posibilidad de utilizar estrategias de control glucémico menos estrictas en pacientes ancianos, polimedicados, con diabetes de larga evolución (> 10 años), complicaciones avanzadas o comorbilidad significativa (con especial atención a la insuficiencia renal) o con especial riesgo de desarrollar hipoglucemias¹. En este sentido, el algoritmo de la RedGDPS recomienda que, en pacientes con edad avanzada, alta comorbilidad y expectativa de vida reducida, los objetivos de control glucémico sean menos estrictos, y es aceptable un objetivo de hemoglobina glucosilada del 7,5 % o incluso del 8,5 % (en pacientes mayores de 75 años) como parámetro de referencia para realizar progresión o cambios del tratamiento hipoglucemiante^{1,2}.

En cuanto a los antidiabéticos que se han de utilizar, sabemos que únicamente están contraindicadas las glitazonas por el riesgo de retención hidrosalina y el consiguiente aumento del riesgo de desencadenarla o agravarla², y que la metformina, según la ficha

técnica, no debería emplearse en grados avanzados de la enfermedad (clases III-IV de la New York Heart Association [NYHA]). Sin embargo, la propia European Society of Cardiology (ESC), en su guía de práctica sobre IC, reconoce que se utiliza ampliamente y de manera segura en estos de pacientes, por lo que únicamente señala que debe suspenderse en caso de insuficiencia renal grave².

Para el resto de antidiabéticos, se deben considerar las ventajas e inconvenientes de cada fármaco y las posibles interacciones con los fármacos específicos de la IC y que pueden causar efectos adversos o dificultar el cumplimiento del paciente. Así, por ejemplo, aunque en pacientes obesos podría estar indicado el uso de un agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 en el segundo o tercer escalón terapéutico, no parecen de entrada los más adecuados en pacientes con IC por sus frecuentes efectos adversos gastrointestinales (náuseas especialmente), pérdida de peso, incremento de la frecuencia cardíaca y el retardo en la absorción de fármacos que pueden afectar al tratamiento de la IC¹. En el caso de los inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2, que podrían ser especialmente útiles en pacientes obesos, también debemos ser muy prudentes y no se recomienda su uso en pacientes tratados con diuréticos de asa por la posible depleción hídrica, hipotensión e incluso síncope¹, lo que sin duda limita su indicación en numerosos pacientes.

En el caso de sulfonilureas, glinidas e insulina, el riesgo de hipoglucemia debe tenerse en cuenta, por lo que es preferible mantener niveles de control glucémico no demasiado estrictos para evitarlas. Debemos recordar que la hipoglucemia grave puede producir arritmias, eventos isquémicos o accidentes cerebrovasculares y se asocia a un incremento de la mortalidad³, aunque no puede descartarse que la hipoglucemia grave sea un marcador de fragilidad y, consecuentemente, de la mortalidad.

Aunque en la ficha técnica de las insulinas se alerta del posible riesgo de IC por retención hidrosalina, en el ensayo clínico ORIGIN, pacientes con riesgo alto de enfermedad cardiovascular más glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de corta duración recibieron insulina glargina o tratamiento estándar (principalmente metformina y sulfonilureas). Durante los 6,2 años de duración del período de seguimiento, no hubo diferencias en las hospitalizaciones por IC entre ambos grupos de tratamiento⁴. Por tanto, en pacientes con IC se debe tener precaución al inicio del tratamiento y ajustar las dosis de los diuréticos si es preciso.

Finalmente, en cuanto a los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4), que son un grupo de fármacos con bajo riesgo de hipoglucemia y que no se asocian a incremento de peso (lo que, inicialmente, los haría preferibles a las sulfonilureas), ha surgido una señal de alerta respecto al riesgo de hospitalización por IC con la saxagliptina, lo que hace que sea prudente no prescribirla en este tipo de pacientes. El reciente documento de posicionamiento de la American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD) recomienda utilizar con precaución los iDPP-4 en pacientes con IC mientras no se disponga de los resultados de ensayos clínicos a largo plazo que confirmen o desmientan este riesgo¹.

A continuación, se comentará la situación específica de la metformina, las glitazonas y los iDPP-4.

METFORMINA E INSUFICIENCIA CARDÍACA

La metformina está contraindicada en la IC que requiere tratamiento farmacológico en Europa, mientras que en EE. UU., a finales de 2006, la FDA le retiró la contraindicación, con lo que se modificó la ficha técnica. Este cambio se produjo al considerar diferentes estudios observacionales que ponen de relieve que el tratamiento con metformina es seguro en pacientes con IC⁵⁻⁸. En dos estudios observacionales realizados en Escocia (Tayside)⁶ y en EE. UU.⁵ en que se siguieron a estos pacientes durante al menos un año después del alta, se han observado una menor incidencia de hospitalizaciones (*odds ratio* [OR] de 0,87)⁶ y una menor mortalidad por todas las causas con OR de 0,70⁶ y 0,86⁵ en comparación con otros fármacos orales o insulina. Asimismo, en un estudio de casos y controles en el Reino Unido, el tratamiento con metformina en monoterapia o asociada a otros antidiabéticos se relacionó con una menor mortalidad (OR de 0,65 y 0,72, respectivamente)⁸. En este mismo estudio el uso de otros antidiabéticos o insulina no se asoció con incrementos de la mortalidad por todas las causas⁸.

Ante estos resultados, parece razonable mantener la metformina si el paciente está estable, tal y como ha reconocido la FDA, y suspenderla tem-

poralmente en las situaciones de reagudización o agravamiento de la IC. En Europa no se ha modificado la ficha técnica; no obstante, como ya se ha dicho antes, la ESC en su guía de práctica sobre IC reconoce que se utiliza ampliamente y de manera segura en estos pacientes⁸, por lo que únicamente señala que ha de suspenderse en caso de insuficiencia renal grave². En un reciente metaanálisis de estudios de cohortes en que se compararon diferentes antidiabéticos no insulínicos frente a la metformina, el riesgo relativo (RR) de IC con las sulfonilureas fue de 1,17 (5 estudios), y cuando se limitó a nuevos usuarios, de 1,22 (2 estudios), aunque no puede descartarse completamente el sesgo de indicación (seguramente se prescribió menos metformina en pacientes con IC más grave por considerarse contraindicada)⁹.

PIOGLITAZONAS E INSUFICIENCIA CARDÍACA

La aparición de IC o bien su agravamiento, aunque infrecuente, es un efecto colateral por la retención hidrosalina asociada al uso de glitazonas¹⁰⁻¹², especialmente en pacientes tratados con insulina. Por tanto, las glitazonas están contraindicadas en cualquier grado de IC (del I al IV de la clasificación de la NYHA)².

INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4 E INSUFICIENCIA CARDÍACA

En el estudio SAVOR-TIMI 53, la saxagliptina no incrementó el riesgo de eventos cardiovasculares combinados (RR: 1,0), que era el objetivo fundamental del estudio; sin embargo, se detectó un aumento en la frecuencia de hospitalizaciones por IC en el grupo tratado con saxagliptina (el 3,5 % frente al 2,8 %; *hazard ratio* de 1,27; $p = 0,007$)¹³⁻¹⁵. En el estudio EXAMINE, con alogliptina, se observó un pequeño incremento (un 3,1 % con alogliptina frente a un 2,9 % con placebo; OR: 1,07), aunque esta pequeña diferencia no fue estadísticamente significativa^{15,16}. Consecuentemente, el Comité de Seguridad de la FDA en EE. UU. ha concluido que se debería añadir el riesgo de hospitalización por IC en la ficha técnica de ambos fármacos¹⁷.

Un metaanálisis que incluía 94 estudios y a 85 224 pacientes también ha objetivado un incremento significativo del riesgo de hospitalización por IC (RR: 1,15), probablemente condicionado por el peso de los ensayos SAVOR-TIMI 53 y EXAMINE¹⁸. Más recientemente, se han dado a conocer los resultados del estudio TECOS con sitagliptina, en los cuales no se ha apreciado incremento del riesgo en esta variable secundaria, por lo que parece que no se trata de un efecto de clase¹⁹.

En el caso de la vildagliptina, la ficha técnica especifica que se debe evitar en pacientes con IC de clase III-IV de la NYHA por falta de experiencia²⁰. El estudio VIVID en pacientes con clase I-III mostró

que el tratamiento con vildagliptina frente a placebo no afectaba a la función ventricular izquierda ni empeoraba una IC preexistente; sin embargo, se produjeron más episodios cardíacos en pacientes con clase III²¹. Dado que existieron desequilibrios en el riesgo cardiovascular basal y el número de episodios fue bajo, se considera que los resultados no son concluyentes. No hay ensayos clínicos en pacientes con clase funcional IV de la NYHA²⁰.

En conclusión, y tal como se recoge en la ficha técnica, podemos decir que se debería evitar la saxagliptina

en los pacientes con IC de cualquier clase y la vildagliptina en las clases III-IV. En general también debemos ser prudentes al prescribirlos en pacientes con riesgo elevado de IC como cardiopatía isquémica avanzada, miocardiopatía hipertensiva o insuficiencia renal grave, especialmente si dichos pacientes son de edad avanzada.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase en la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+/-	No hay estudios que valoren específicamente el impacto de diferentes fármacos antidiabéticos en la morbilidad cardiovascular o complicaciones crónicas de la diabetes en pacientes con IC
1++	Las glitazonas pueden provocar retención hidrosalina, lo que puede desencadenar o agravar una IC
2+	Estudios observacionales avalan la seguridad del uso de la metformina en pacientes con IC de clase III y IV de la NYHA
3	La insulina puede provocar retención hidrosalina, por lo que puede desencadenar o agravar una IC
1++	Los pacientes con DM2 tratados con saxagliptina tienen un aumento significativo de hospitalizaciones por IC
1+/-	Los inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 aumentan los episodios de depleción hídrica, hipotensión y síncope, sobre todo en personas mayores y en tratamiento con diuréticos
1++	Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 se asocian a frecuentes efectos adversos gastrointestinales, pérdida de peso, retraso de la absorción de algunos medicamentos y a incremento de la frecuencia cardíaca
Grado de recomendación	Recomendación
D	Se sugieren objetivos de hemoglobina glucosilada menos estrictos (7,5-8,5 %) en los pacientes con DM2 e IC
A	Las glitazonas están contraindicadas en cualquier grado de IC
C	Se sugiere mantener la metformina en pacientes con DM2 y IC de clase III-IV de la NYHA siempre que estén estables, y se puede suspender en las fases de reagudización o agravamiento
D	La insulina puede provocar retención hidrosalina, por lo que en pacientes con IC se debe tener precaución al inicio del tratamiento y ajustar las dosis de los diuréticos si es preciso
A	Se recomienda no tratar con saxagliptina a pacientes con DM2 con cualquier grado de IC
B	Se recomienda no tratar con alogliptina o vildagliptina a pacientes con IC de clase III-IV de la NYHA
D	En el caso de los inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2, que podrían ser especialmente útiles en pacientes obesos, también debemos ser muy prudentes en pacientes tratados con tiazidas o diuréticos de asa por la posible depleción hídrica, hipotensión e incluso síncope, lo que sin duda limita su indicación en numerosos pacientes, especialmente los mayores de 75 años
✓	Se sugiere no utilizar un agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 en pacientes con IC por sus frecuentes efectos adversos gastrointestinales, pérdida de peso, retraso de la absorción de algunos medicamentos e incremento de la frecuencia cardíaca
DM2: diabetes mellitus tipo 2; IC: insuficiencia cardíaca; NYHA: New York Heart Association.	

BIBLIOGRAFÍA

1. 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(1):140-9.
2. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD – Summary. *Diab Vasc Dis Res* 2014;11(3):133-73.
3. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012;35:1897-900.
4. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
5. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005;111:583-90.
6. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005;28:2345-51.
7. Tahrani AA, Varughese GI, Scarpello JH, Hanna FW. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? *BMJ* 2007;335:508-12.
8. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsey JD, Bhagra S, Jhund PS, et al. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* 2010;33:1213-8.
9. Varas-Lorenzo C, Margulis AV, Pladevall M, Riera-Guardia N, Calingaert B, Hazell L, et al. The risk of heart failure associated with the use of noninsulin blood glucose-lowering drugs: systematic review and meta-analysis of published observational studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:129.
10. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004;27:256-63.
11. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. *Diabetes Care* 2007;30:2148-53.
12. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a aleatorised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
13. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369(1317):1326.
14. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
15. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014;130:1579-88.
16. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Pérez AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385(9982):2067-76.
17. FDA Panel Wants New DPP-4 Inhibitor Labels. Cardiovascular data warrant new risk information for saxagliptin and alogliptin, advisers say. [Nota de prensa: 14 de abril de 2015.] Disponible en: URL: <http://www.medpagetoday.com/PublicHealthPolicy/ClinicalTrials/50990>. Último acceso: mayo de 2015.
18. Savarese G, Perrone-Filardi P, D'Amore C, Vitale C, Trimarco B, Pani L, et al. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;181:239-44.
19. Merck announces the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) met primary endpoint. [Nota de prensa: 27 de abril de 2015.] Disponible en: URL: <http://www.mercknewsroom.com/news-release/prescription-medicine-news/merck-announces-trial-evaluating-cardiovascular-outcomes-sit>. Último acceso: mayo de 2015.
20. Ficha técnica de la vildagliptina. EMA. Disponible en: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf. Último acceso: mayo de 2015.
21. CV safety of vildagliptin in HF unclear. [Nota de prensa: 26 de mayo de 2013.] Disponible en: URL: <http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/HFC/39416>. Último acceso: mayo de 2015.

PREGUNTA 54

¿Se precisaría una atención diferente a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en función del sexo?

José Manuel Millaruelo Trillo

La respuesta sería afirmativa, sin lugar a dudas. Pero las conclusiones proceden de estudios casi siempre observacionales, casi siempre retrospectivos o de corte transversal, dado que, desde el punto de vista de la ética, no sería razonable plantearse una estrategia que buscase distintos resultados en función del sexo. Además, alguno de los aspectos se estudian con las herramientas de la investigación cualitativa, con una metodología diferente, aunque no por ello menos valiosa.

Ello hace que distintos autores se planteen una mayor valoración de estos aspectos diferenciales de cara a evitar una discriminación negativa en función del sexo¹⁻⁹.

Las causas pueden ser diversas, y señalamos entre ellas, poniendo algunos ejemplos, las siguientes:

- **Diferencias fisiológicas**, principalmente de la esfera endocrinológica u hormonal. Es bien sabido que la menopausia marca una frontera que separa el bajo riesgo de la edad fértil y el muy alto tras la menopausia. Los mecanismos hormonales implicados son complejos y evitaremos su descripción¹⁰.
- **Distinto patrón de los factores de riesgo cardiovascular y de su repercusión en la enfermedad cardiovascular**. La presencia de los diversos factores de riesgo cardiovascular es distinta en varones y mujeres y en distintas épocas de la vida. Asimismo, el peso de estos como agentes de la enfermedad arteriosclerótica es variable¹¹⁻¹³. Además, los fármacos (hipoglucemiantes o del ámbito cardiovascular) tienen efectos distintos, tanto en actividad terapéutica como en efectos secundarios. Tal vez el ejemplo del ácido acetilsalicílico sea el más paradigmático, y nos indicó que no tiene efecto protector para la cardiopatía isquémica. También se han encontrado diferencias en la respuesta a las estatinas¹⁴⁻¹⁷.
- **Aspectos psicosociológicos propios del sexo**, con repercusión en distintas facetas del manejo de la enfermedad. Se estudian, principalmente, las di-

ferencias en cuanto a la repercusión de la ansiedad y la depresión, pero también son importantes los aspectos económicos, si tenemos en cuenta que en todas las sociedades las mujeres suelen recibir menor salario por el mismo trabajo, trabajo que muchas veces les es negado, por lo que en muchas ocasiones solo pueden acceder al de menor cualificación. Asimismo, factores culturales pueden ser muy determinantes en algunas civilizaciones donde el papel de la mujer se considera irrelevante¹⁸⁻²⁹.

- **Actitud de los sanitarios y su repercusión**. Aunque de una manera no consciente ni buscada, distintos estudios indican que las mujeres presentan un peor control metabólico y de los factores de riesgo cardiovascular y que ello se asocia con un tratamiento menos intensivo por parte de los sanitarios. Es probable que en estos últimos años esta tendencia se haya cambiado, y comienzan a aparecer evidencias en este sentido³⁰⁻⁴². Podríamos incluir distintos aspectos sobre las consecuencias que ello acarrea^{43,44}. Ampliando el espectro a la enfermedad cardiovascular, de la que la diabetes mellitus (DM) es un aspecto fundamental por lo menos en la mitad de los casos, podemos hallar diferencias aún más importantes⁴⁵⁻⁴⁷.
- **Otros aspectos generales**. Es cierto que el ejemplo de la DM es solo uno más de la falta de consideración hacia el factor sexo desde la investigación hasta el diagnóstico y tratamiento de distintas patologías y que requerirá un esfuerzo educativo para evitar la discriminación que esto supone⁴⁸⁻⁵³.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

CONCLUSIÓN

Debería realizarse en DM un enfoque diferenciado en función del sexo, aunque hay varios obstáculos para ello: escasa participación de las mujeres en

los estudios cardiovasculares, desconocimiento del efecto específico que puedan presentar los clásicos factores de riesgo cardiovascular en ellas, dificultad en la valoración de los aspectos socioeconómicos

y psicológicos para el desarrollo o atención a la enfermedad y falta de concienciación sobre este tema por parte de los sanitarios y, posiblemente, de las propias pacientes.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2+/-	- Las mujeres diabéticas > 60 años presentan más hipertensión y mayor obesidad (es decir, después de la menopausia) - Las mujeres muestran un colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad mayor que los hombres - Los hombres diabéticos y con hipertensión arterial tienen un mayor riesgo de lesión renal que las mujeres (quizá debido a las diferencias de hormonas sexuales)
2+/-	- Las mujeres diabéticas evidencian un exceso de riesgo de cardiopatía coronaria dos veces superior en comparación con el de los hombres - El infarto de miocardio se produce antes y tiene una mayor mortalidad en mujeres diabéticas en comparación con los hombres - Las tasas de revascularización (angioplastia, la arteria coronaria, injerto de <i>bypass</i>, etc.) son más bajas en mujeres con DM en comparación con los hombres
2+/-	El riesgo de insuficiencia cardíaca incidente es mayor en las mujeres que en los hombres con DM2
2+/-	- Los hombres con accidente cerebrovascular tienen una mayor prevalencia de DM2 que las mujeres con ictus - La DM2 es un factor de riesgo más determinante para el accidente cerebrovascular en las mujeres en comparación con los hombres
2+/-	- La DM2 es un factor de riesgo más importante para el desarrollo de la claudicación en las mujeres en comparación con los hombres. - Las mujeres con enfermedad arterial periférica y DM2 responden peor a ejercicios de entrenamiento en comparación con las mujeres sin DM y los hombres con y sin DM - Se objetiva una disminución de la supervivencia a largo plazo en mujeres con DM2 sometidas a revascularización y un aumento de la mortalidad posquirúrgica respecto a los hombres diabéticos
2+/-	- Las mujeres tienen peores controles de hemoglobina glucosilada y presión arterial que los hombres. - En comparación con los hombres, las mujeres con DM2 muestran menores tasas de tratamiento en la terapia hipolipemiente (estatinas), menor uso de ácido acetilsalicílico y un menor uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y β-bloqueantes
2+/-	- Las mujeres en tratamiento con estatinas pueden tener una mayor probabilidad de desarrollar DM2, así como la aparición de mialgias - El aumento de la creatinina fosfocinasa o función anormal del hígado puede ser más frecuente en los hombres tratados
Grado de recomendación	Recomendación
D	Se sugiere realizar un mayor esfuerzo terapéutico en el control de los factores de riesgo macrovasculares y hemoglobina glucosilada en las mujeres con DM2 debido a las menores tasa de tratamiento y los peores controles que presentan en los distintos factores de riesgo cardiovascular (presión arterial, colesterol, etc.) respecto a los hombres con DM2
D	No existen estudios para recomendar un tratamiento específico de la hiperglucemia por la diferencia de sexo en cuanto a las personas con DM2
DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2.	

BIBLIOGRAFÍA

1. Guariguata L, Shaw J, Whiting D, Linnenkamp U. Determinants of gender differences in the prevalence of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;106:e14-6.
2. Wändell P, Carlsson A. Gender differences and time trends in incidence and prevalence of type 2 diabetes in Sweden—a model explaining the diabetes epidemic worldwide today? *Diabetes Res Clin Pract* 2014;106:e90-2.
3. Grant J, Hicks N, Taylor A, Chittleborough C. Gender-specific epidemiology of diabetes: a representative cross-sectional study. *Int J Equity Health* 2009;8:6.
4. Arnetz L, Rajamand N, Alvarsson M. Sex differences in type 2 diabetes: focus on disease course and outcomes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014;7:409-20.
5. Siddiqui M, Khan M, Carline T. Gender differences in living with diabetes mellitus. *Mat Soc Med* 2013;25:140-2.
6. Franconi F, Campesi I, Occhioni S, Tonolo G. Sex-gender differences in diabetes vascular complications and treatment. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2012;12:179-96.
7. De Melo M, De Sa E, Gucciardi E. Exploring differences in Canadian adult men and women with diabetes management: results from the Canadian Community Health Survey. *BMC Public Health* 2013;13:1089.
8. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Peltonen M, Katoh S, Tuomilehto J. The gender-specific impact of diabetes and myocardial infarction at baseline and during follow-up on mortality from all causes and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1413-8.
9. Witt D, Boucher J, Hayes S. The problem of diabetes and cardiovascular disease: include women in the solution. *Diabetes Spectrum* 2013;3:139-41.
10. Del Principe D, Ruggieri A. The relevance of estrogen/estrogen receptor system on the gender difference in cardiovascular risk. *Int J Cardiol* 2015;187:291-8.
11. Collier A, Ghosh S, Hair M, Waugh N. Gender differences and patterns of cardiovascular risk factors in type 1 and type 2 diabetes: a population-based analysis from a Scottish region. *Diabet Med* 2015;32:42-6.
12. Wannamethee G, Papacosta O, Lawlor D, Whincup P, Lowe G, Ebrahim S, et al. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study. *Diabetologia* 2012;55:80-7.
13. Grundtvig M, Hagen T, German M, Reikvam A. Sex-based differences in premature first myocardial infarction caused by smoking: twice as many years lost by women as by men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:174-9.
14. Kautzky-Willer L, Lin K, Mihaljevic R. Gender-based differences in glycaemic control and hypoglycaemia prevalence in patients with type 2 diabetes: results from patient-level pooled data of six randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:533-40.
15. Varlamov O, Bethea C, Roberts Ch. Sex-specific differences in lipid and glucose metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015;5:241.
16. Mombelli G, Bosisio R, Calabresi L. Gender-related lipid and/or lipoprotein responses to statins in subjects in primary and secondary prevention. *J Clin Lipidol* 2015;9(2):226-33.
17. Appelman Y, Van Rijn B, Ten Haaf M. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis* 2015;241(1):211-8.
18. Smith K, Béland M, Clyde M, Gariépy G, Pagé V, Badawi G, et al. Association of diabetes with anxiety: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* 2013;74:89-99.
19. Misra, R, Lager, J. Ethnic and gender differences in psychosocial factors, glycemic control and quality of life among adult type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2009;23:54-64.
20. Rossi M, Cristofaro A, Gentile S, Lucisano G, Manicardi V. Sex disparities in the quality of diabetes care: biological and cultural factors may play a different role for different outcomes. *Diabetes Care* 2013;36:3162-8.
21. Hara Y, Hisatomi M, Ito H. Effects of gender, age, family support, and treatment on perceived stress and coping of patients with type 2 diabetes mellitus. *Biopsychosoc Med* 2014;8:16.
22. Walker R, Gebregziabher M, Martin-Harris B. Independent effects of socioeconomic and psychological social determinants of health on self-care and outcomes in type 2 diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 2014;36:662-8.
23. Samad Z, Boyle S, Ersboll M, Vora A, Becker R. Sex differences in platelet reactivity and cardiovascular and psychological response to mental stress in patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1669-78.
24. López-González A, Bennasar M, Tauler P, Aguilo A, Tomàs M, Yáñez A. Desigualdades socioeconómicas y diferencias según sexo y edad en los factores de riesgo cardiovascular. *Gac Sanit* 2015;29:27-36.
25. Manierre M. Gaps in knowledge: tracking and explaining gender differences in health information seeking. *Soc Sci Med* 2015;128:151-8.
26. Mathew R, Gucciardi E, De Melo M, Barata P. Self-management experiences among men and women with type 2 diabetes mellitus: a qualitative analysis. *BMC Fam Pract* 2012;13:1-12.
27. Rosland A, Kieffer E, Israel B, Cofield M, Palmisano G, Sinco B. When is social support important? The association of family support and professional support with specific diabetes

- self-management behaviors. *J Gen Intern Med* 2008;23:1992-9.
28. Robertson T, Benzeval M, Whitley E, Popham F. The role of material, psychosocial and behavioral factors in mediating the association between socioeconomic position and allostatic load (measured by cardiovascular, metabolic and inflammatory markers). *Brain Behav Immun* 2015;45:41-9.
29. Walker R, Gebregziabher M, Martin-Harris B. Understanding the influence of psychological and socioeconomic factors on diabetes self-care using structured equation modelling. *Patient Educ Couns* 2015;98:34-40.
30. Gouni I, Berthold H, Mantzoros Ch, Ohm B, Krone W. Sex disparities in the treatment and control of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:1389-91.
31. Franzini L, Ardigo D, Cavalot F, Miccoli R, Rivellese A, Trovati M, et al. Women show worse control of type 2 diabetes and cardiovascular disease risk factors than men: results from the MIND.IT Study Group of the Italian Society of Diabetology. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:235-41.
32. Ljungman C, Kahan T, Schiöler L, Hjerpe P, Hasselström J, Wettermark B, et al. Gender differences in antihypertensive drug treatment: results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD). *J Am Soc Hypertens* 2014;8:882-90.
33. Billimek J, Malik S, Sorkin D, Schmalbach P, Ngo-Metzger Q, Greenfield S, et al. Understanding disparities in lipid management among patients with type 2 diabetes: gender differences in medication nonadherence after treatment intensification. *Womens Health Issues* 2015;25:6-12.
34. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, et al. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. *J Intern Med* 2013;274:176-91.
35. Strom J, Lynch C, Winchester R, Thomas L, Keith B, Egede L. Gender differences in composite control of cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:421-7.
36. Krämer H, Raum E, Rüter G, Schöttker B. Gender disparities in diabetes and coronary heart disease medication among patients with type 2 diabetes: results from the DIANA study. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:88.
37. Brännström J, Hamberg K, Molander L, Lövheim H, Gustafson Y. Gender disparities in the pharmacological treatment of cardiovascular disease and diabetes mellitus in the very old: an epidemiological, cross-sectional survey. *Drugs Aging* 2011;28:993-1005.
38. Bener A, Abdulmalik M, Al-Kazaz M, Sanya R, Buhmaid S, Al-Harthy M, et al. Does good clinical practice at the primary care improve the outcome care for diabetic patients? Gender differences. *Prim Care Diabetes* 2012;6:285-92.
39. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Echarri R. Gender differences in the management of diabetic patients with hypertension and chronic ischemic heart disease. *The Open Diabetes Journal* 2009;2:1-4.
40. Russo G, Pintauro B, Giorda C, Lucisano G, Nicolucci A, Cristofaro MR, et al. Age- and gender-related differences in LDL-cholesterol management in outpatients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol* 2015;2015:957105.
41. Ballotari P, Chiatamone S, Luberto F, Caroli S, Greci M, Giorgi Rossi P, et al. Sex differences in cardiovascular mortality in diabetics and nondiabetic subjects: a population-based study (Italy). *Int J Endocrinol* 2015;2015:914057.
42. Policardo L, Seghieri G, Francesconi P, Anichini R, Franconi F, Seghieri C, et al. Gender difference in diabetes-associated risk of first-ever and recurrent ischemic stroke. *J Diabetes Complications* 2015;29(5):713-7.
43. Miller T, Gilligan S, Herlache L. Sex differences in cardiovascular disease risk and exercise in type 2 diabetes. *J Investig Med* 2012;60:664-70.
44. Lee C, Joseph L, Colosimo A, Dasgupta K. Mortality in diabetes compared with previous cardiovascular disease: a gender-specific meta-analysis. *Diabetes Metab* 2012;38:420-7.
45. Barrett-Connor E. Gender differences and disparities in all-cause and coronary heart disease mortality: epidemiological aspects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:481-500.
46. Flink L, Mochari H, Mosca L. Gender differences in clinical outcomes among diabetics hospitalized for cardiovascular disease (CVD). *Am Heart J* 2013;165:972-8.
47. Roche M, Wang P. Sex differences in all-cause and cardiovascular mortality, hospitalization for individuals with and without diabetes, and patients with diabetes diagnosed early and late. *Diabetes Care* 2013;36:2582-90.
48. Celik H, Klinge I, Weijden T, Widdershoven G, Lagro-Janssen T. Gender sensitivity among general practitioners: results of a training programme. *BMC Med Educ* 2008;26(8):36.
49. Economou J. Gender bias in biomedical research. *Surgery* 2014;156:1061-5.
50. Mauvais-Jarvis F. Elucidating sex and gender differences in diabetes: a necessary step toward personalized medicine. *J Diabetes Complications* 2015;29(2):162-3.
51. Winham S, De Andrade M, Miller V. Genetics of cardiovascular disease: Importance of sex and ethnicity. *Atherosclerosis* 2015;241(1):219-28.
52. Schunk M, Reitmeir P, Schipf S, Völzke H, Meisinger C, Ladwig KH, et al. Health-related quality of life in women and men with type 2 diabetes: a comparison across treatment groups. *J Diabetes Complications* 2015;29(2):203-11.
53. Franconi F, Rosano G, Campesi I. Need for gender-specific pre-analytical testing: the dark side of the moon in laboratory testing. *Int J Cardiol* 2015;179:514-35.

PREGUNTA 55

¿Cómo debemos hacer el abordaje de la deshabituación tabáquica?

José Manuel Comas Samper

INTRODUCCIÓN

El consumo de tabaco constituye un importante factor de riesgo de enfermedad y muerte, además de ser la primera causa de enfermedad, invalidez y muerte evitable en España¹. Se ha demostrado que el tabaquismo puede desempeñar un importante papel en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)² y que los fumadores tienen entre un 30 y un 40 % más probabilidades de padecer una DM2 que los no fumadores, en íntima relación con el número de cigarrillos que fume una persona.

Una persona con diabetes mellitus (DM) que fuma tiene más probabilidades de tener dificultad para regular la insulina y controlar la enfermedad que las personas diabéticas que no fuman. El tabaquismo y la DM causan problemas vasculares que incrementan el riesgo de ceguera y amputación; además, los diabéticos que fuman tienen más probabilidades de padecer una insuficiencia renal que los diabéticos que no fuman. La DM es la séptima causa principal de muerte en EE. UU, unido a que los pacientes con DM2 fumadores o expuestos de forma indirecta al humo del cigarrillo presentan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, muerte prematura y complicaciones microvasculares asociadas a esa DM2³.

El abandono del tabaco siempre produce importantes beneficios para la salud, tanto si se han desarrollado o no enfermedades relacionadas con el tabaco⁴, y con la mejor relación coste-efectividad⁴: disminuye el riesgo de cáncer de pulmón y otros tipos de cáncer, de infarto agudo de miocardio, de accidente cerebrovascular y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica⁴ y se asocia con una mejoría de los parámetros metabólicos y con un descenso de la presión arterial y de la albuminuria en el plazo de un año⁵.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Europea han puesto en marcha políticas y

legislaciones para afrontar el fenómeno del tabaquismo orientadas a abordar la parcela sanitaria y preventiva. Ha disminuido la prevalencia del consumo de tabaco y la exposición al humo del tabaco, con un aumento significativo de las diferencias sociales en el consumo de tabaco⁶.

VOLUMEN DE LA EVIDENCIA

La mayoría de personas que han dejado de fumar lo han hecho por su cuenta, solas y sin más ayuda que su motivación y el apoyo de amigos o familiares. Muchas personas que han dejado de fumar no han podido hacerlo en el primer intento, pero lo han conseguido tras dos o tres intentos. Para algunas personas, el tratamiento sustitutivo con nicotina es una ayuda valiosa. Hay diversas terapias de apoyo que han ayudado a algunos fumadores a dejar de fumar⁷.

El consejo breve (oportuno, claro, firme y personalizado) para dejar de fumar, y además formulado por distintos profesionales, se recomienda en todos los pacientes y aumenta el volumen de abandonos, unido a su repetición en períodos largos de tiempo⁴. La United States Preventive Services Task Force recomienda hacer anamnesis sobre el consumo de tabaco a todos los adultos y facilitar intervenciones para conseguir el abandono del tabaco a los fumadores. En mujeres embarazadas se aconseja preguntar y ofrecer intervenciones con mayor intensidad y adaptadas a su situación⁸ y sugerir a todos los pacientes que no fumen ni utilicen productos con tabaco³. También recomienda que desde Atención Primaria se intervenga para prevenir el consumo de tabaco en niños y adolescentes en edad escolar, mediante la educación y las intervenciones breves⁹.

La evaluación constante y minuciosa del consumo de tabaco es esencial para evitar el hábito o alentar su abandono, incluyendo el consejo de dejar fumar y otras formas de tratamiento como un componente más de la asistencia médica habitual de la DM.

En el estudio realizado por Carter et al. relacionado con la mortalidad asociada al consumo de tabaco, se corrobora que las estimaciones anteriores realizadas sobre las muertes prematuras a causa del tabaquismo han subestimado considerablemente la carga del consumo de tabaco en la sociedad y se concluye que la lista de patologías relacionadas con el tabaquismo es mayor de lo que actualmente se reconoce¹⁰.

De acuerdo con las recomendaciones del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS)¹¹, se recomienda preguntar en cada visita por el consumo de tabaco a las personas mayores de 10 años y registrar el consumo en la historia clínica¹², la periodicidad mínima de esta búsqueda debe ser de una vez cada dos años. No se considera necesario reinterrogar a las personas mayores de 25 años en las que haya constancia en la historia clínica de que nunca han fumado. Todas las personas que fuman deben recibir un consejo claro y personalizado para el abandono del tabaco, debe ofrecérseles ayuda para dejar de fumar y se debe fijar un seguimiento mínimo durante las primeras semanas después de dejar de fumar¹².

Se recomienda intervenir sobre el consumo de tabaco mediante «la estrategia de las cinco aes»¹², basada en: anamnesis sistemática al paciente sobre el consumo de tabaco (*ask*: **preguntar**); instar al abandono del tabaco (*advise*: **aconsejar**); valorar la disponibilidad según el grado de adicción (test de Fagerström)¹³ y motivación (test de Richmond)¹⁴ para hacer un intento de dejar de fumar (*assess*: **evaluar**); apoyar a cada persona fumadora en el intento de abandono (*assist*: **ayudar**) y fijar visitas de seguimiento (*arrange*: **organizar**).

Es importante valorar como mínimo el consumo acumulado de tabaco debido al efecto acumulativo según el nivel de exposición al tabaco (índice de paquetes/año) y el riesgo asociado del desarrollo de enfermedades (cribado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes mayores de 40 años con síntomas e índice de paquetes/año > 10 paquetes/año)¹⁵, disponibilidad para el abandono (escala de Prochaska y DiClemente)¹⁶, grado de dependencia¹³ y de motivación¹⁴.

Las intervenciones y objetivos¹⁷ deberán ser diferentes según la fase de cambio en que se encuentre el fumador⁴:

- No desea abandonar el tabaco. Se debe entregar material informativo y expresarle la disponibilidad de ayuda permanente.
- Se plantea el abandono en los próximos seis meses. Se deben desarrollar estrategias motivacionales, beneficios y fomentar la autonomía del paciente.
- Se plantea abandonar en el próximo mes. En estos casos es básico realizar una intervención efectiva basada en la parcela psicosocial, que abarca sobre todo aspectos de tipo cognitivo y conductual¹⁸ (con especial atención al síndrome de abstinencia como principal causa de recaída), farmacológica y de seguimiento.

Se ha demostrado el coste-efectividad del apoyo terapéutico de tratar con fármacos^{4,19}, salvo que exista contraindicación: bien mediante indicación de terapia sustitutiva de nicotina (parches de 16 o 24 horas, caramelos o chicles de acción rápida) y de fármacos orales (bupropión y sobre todo vareniclina, con distintos mecanismos de acción)¹⁹, ya que se ha demostrado el beneficio de tratar con terapia combinada de nicotina, o bien mediante terapia simple de nicotina unida a fármacos orales (bupropión o vareniclina)²⁰, acordando con el paciente el tratamiento que se va a seguir.

La evidencia científica en relación con los cigarrillos electrónicos es todavía muy limitada, sobre todo en Europa. Se necesitan más datos para fortalecer la confianza en las estimaciones. Hay pruebas a partir de los resultados agrupados de dos ensayos de que los cigarrillos electrónicos con nicotina, comparados con los cigarrillos electrónicos placebo, ayudaron a los fumadores a dejar de fumar a largo plazo; también aumentó el número de personas que no abandonó en absoluto, pero que redujo a la mitad el consumo de cigarrillos. Lo anterior se corresponde con los resultados de los ensayos controlados con placebo de terapia sustitutiva de nicotina (Stead, 2012)²¹.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	El consumo de tabaco constituye un importante factor de riesgo de enfermedad y muerte, además de ser la primera causa de enfermedad, invalidez y muerte evitable en España
1+	El tabaquismo puede desempeñar un importante papel en el desarrollo y complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2
1+	El consejo breve (oportuno, claro, firme y personalizado) para dejar de fumar, y además formulado por distintos profesionales, se recomienda en todos los pacientes y aumenta el volumen de abandonos, unido a su repetición en períodos largos de tiempo

Tabla 1

Niveles de evidencia y grados de recomendación (continuación)

Nivel de evidencia	
1++	Se ha demostrado el coste-efectividad del apoyo terapéutico de tratar con fármacos
1+	Las intervenciones y objetivos deberán ser diferentes según la fase de cambio en que se encuentre el fumador
Grado de recomendación	
Recomendación	
A	El abandono del tabaco siempre produce importantes beneficios para la salud, tanto si se han desarrollado o no enfermedades relacionadas con el tabaco, y con la mejor relación coste-efectividad
A	Se recomienda hacer anamnesis sobre el consumo de tabaco a todos los adultos y facilitar intervenciones para conseguir el abandono del tabaco a los fumadores
B	Se aconseja que desde Atención Primaria se intervenga para prevenir el consumo de tabaco en niños y adolescentes en edad escolar mediante la educación y las intervenciones breves
A	Se recomienda preguntar en cada visita por el consumo de tabaco y registrar el consumo en la historia clínica
A	Se debe fijar un seguimiento mínimo durante las primeras semanas después de dejar de fumar
A	Si el fumador se plantea abandonar en el próximo mes, en estos casos es básico realizar una intervención efectiva, basada en la parcela psicosocial (de tipo cognitivo y conductual), farmacológica y de seguimiento

BIBLIOGRAFÍA

- Banegas JR, Díez L, Bañuelos B, González-Enríquez J, Villar F, Martín JM, et al. Mortalidad atribuible al consumo de tabaco en España en 2006. *Med Clin (Barc)* 2011;136:97-102.
- Jankowich M, Choudhary G, Taveira TH, Wu WC. Age-, race-, and gender-specific prevalence of diabetes among smokers. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:e101-5.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S20-30.
- Grupo de Respiratorio SAMFYC en colaboración con el Grupo de Abordaje al Tabaquismo SAMFYC. Tabaquismo. Abordaje en Atención Primaria. Guía de práctica clínica basada en la evidencia. Granada: SAMFYC; 2011.
- Voulgari C, Katsilambros Tentolouris N. Smoking cessation predicts amelioration of microalbuminuria in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective study. *Metabolism* 2011;60:1456-64.
- Plan de Salud 2013-2020 de Osakidetza. Disponible en: URL: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/plan_salud_2013_2020.pdf. Último acceso: 12 de febrero de 2016.
- Consejo Nacional de Prevención del Tabaquismo. Disponible en: URL: <http://www.cnpt.es/dejar-de-fumar.asp>. Último acceso: 12 de febrero de 2016.
- Agency for Healthcare Research and Quality. Guide to Clinical Preventive Services, 2014. Recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force. 2014. Disponible en: URL: <http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines>. Último acceso: 14 de enero de 2016.
- Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Primary care interventions to prevent tobacco use in children and adolescents: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2013;159(8):552-7.
- Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, Freedman ND, Hartge P, Lewis CE, et al. Smoking and mortality—beyond established causes. *N Engl J Med* 2015;372:631-40.
- Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med* 2008;35:158-76.
- Grupo de Educación Sanitaria y Promoción de la Salud del PAPPS. Recomendaciones sobre el estilo de vida. *Aten Primaria* 2014;46(Supl 4): S16-23.
- Fagerström KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav* 1978;3(3-4):235-41.
- Richmond RL, Kehoe LA, Webster IW. Multivariate models for predicting abstinence following intervention stop smoking by general practitioners. *Addiction* 1993;88:1127-35.

15. Ministerio de Sanidad y Política Social. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. 2009. Disponible en: URL: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaEPOCSNS.pdf>. Último acceso: mayo de 2015.
16. Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change. Applications to addictive behaviors. *Am Psychol* 1992;47(9):1102-14.
17. National Institute for Health and Care Excellence. Brief interventions in health and communitycare. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ph1/chapter/1-Recommendations>. Último acceso: 14 de enero de 2016.
18. Stead LF, Koilpillai P, Lancaster T. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD009670.
19. Hollands GJ, McDermott MS, Lindson-Hawley N, Vogt F, Farley A, Aveyard P. Interventions to increase adherence to medications for tobacco dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2: CD009164.
20. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009329.
21. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD010216.

PREGUNTA 56

¿Cuál es la eficacia de las intervenciones para perder peso?

Francisco Javier Ortega Ríos

La obesidad se debe considerar un estado de enfermedad crónica. En la actualidad solo una minoría de médicos presta estos cuidados¹. Hoy día, el 67 % de la población de EE. UU. presenta sobrepeso u obesidad, y en la mayoría de los países de Europa los rangos de prevalencia se sitúan en un 40-50 %². Los profesionales de Atención Primaria desempeñan un papel crítico en iniciar y seguir el tratamiento de la obesidad^{3,4}. Las guías de práctica clínica recomiendan una reducción de peso para mantener un peso deseable (índice de masa corporal de 19-25 kg/m²)⁵. En pacientes obesos y con sobrepeso, se aconseja una pérdida del 5-7 % del peso que sea gradual (0,5-1 kg por semana)⁶.

INTERVENCIONES PARA PERDER PESO

Cambios en el estilo de vida

La modificación del estilo de vida, que engloba dieta, actividad física y terapia conductual, puede usarse para facilitar la pérdida de peso en conjunción con varios enfoques dietéticos distintos. Estos incluyen dietas bajas en hidratos de carbono, bajas en grasas, de bajo índice glucémico y dieta mediterránea⁷ (revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados. Nivel de evidencia 1+ según el SIGN [Scottish Intercollegiate Guidelines Network] [RS de ECA 1+]).

Se requieren programas intensivos sobre el estilo de vida con seguimiento frecuente. No hay evidencia clara sobre un patrón de ingesta ideal o la distribución óptima de macronutrientes. Varios patrones alimentarios han mostrado ser efectivos en el manejo de la diabetes mellitus, incluyendo el estilo mediterráneo⁸ (RS de ECA 1+).

Las intervenciones dietéticas (dietas bajas o muy bajas en calorías), el fomento de la actividad física y las terapias conductuales logran una modesta reducción de peso. Los programas de conducta combinados de

control de peso junto con dieta y actividad física son más eficaces⁹ (RS de ECA 1+).

Las dietas con bajo contenido en grasa frente a otras con reducciones moderadas de grasa o reducciones de la cantidad de hidratos de carbono producen una mayor disminución de peso¹⁰ (RS de ECA 1+).

Dietas hipocalóricas con hidratos de carbono entre el 55 y el 60 % de las calorías y alto contenido en fibra (> 20 g/día) facilitan la pérdida moderada de peso y mejoran la glucemia y los lípidos¹¹ (RS de ECA 1+).

Hay publicadas más de 1000 dietas para perder peso, con gran presencia en la prensa y en los medios de comunicación sin una base regular. La mejor dieta para mantenimiento a largo plazo de un peso corporal saludable es aquella que el paciente sigue e incorpora en su vida diaria¹² (opinión de experto 4).

El ejercicio es efectivo para perder peso, particularmente cuando se combina con dieta¹³ (RS de ECA 1+).

Los reemplazos de comida y las dietas altas en proteínas se asocian con mejoría en el mantenimiento de la pérdida de peso después de un período de dieta muy baja o baja en calorías¹⁴ (RS de ECA 1+).

Tratamiento farmacológico

Actualmente, los fármacos disponibles en EE. UU. para el tratamiento de la obesidad son: fentermina, orlistat, lorcaserina y fentermina/topiramato de liberación sostenida. Promueven de manera modestamente efectiva la pérdida de peso^{15,16} (RS de ECA 1+). Ninguno está aprobado en España.

Las medicaciones aprobadas para el tratamiento a largo plazo de la obesidad, cuando se usan junto con intervención sobre el estilo de vida, conducen a una mayor pérdida de peso de promedio¹⁷ (RS de ECA 1+).

Tratamiento quirúrgico

Las técnicas quirúrgicas más efectivas para el tratamiento de la obesidad son: banda gástrica laparoscópica ajustable, manga gástrica laparoscópica y *bypass* gástrico en Y de Roux¹⁵ (RS de ECA 1+).

La cirugía bariátrica lleva a una gran pérdida de peso y elevadas tasas de remisión de la diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico. Sin embargo, los resultados están limitados a dos años de seguimiento y se basan en un pequeño número de estudios e individuos¹⁸ (RS de ECA 1+).

Ha surgido un creciente interés por la gastrectomía en manga laparoscópica¹⁹ (RS de ECA 1+).

La cirugía consigue gran mejoría en perder peso y en las comorbilidades asociadas, independientemente del tipo de procedimiento. Sus efectos a largo plazo siguen sin estar claros²⁰ (RS de ECA 1+).

El *bypass* gástrico tiene mejores resultados que los procedimientos de banda gástrica para la pérdida de peso a largo plazo, control y remisión de la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión e hiperlipidemia. Mirando los resultados a largo plazo, existe una evidencia insuficiente sobre las resecciones gástricas en manga²¹ (RS de ECA 1+).

Otras intervenciones

Se han utilizado numerosos medios alternativos para el tratamiento de la obesidad, que incluyen: acupuntura, medicina herbal china (extractos de té verde y alimentos con efedra), bioactivos naturales (probióticos, prebióticos y péptidos bioactivos), intervenciones asistidas por ordenador, etc., que no han demostrado una evidencia científica suficiente para ser recomendados de manera general (opinión de expertos 4).

RECOMENDACIONES

Basadas en las últimas directrices de la **American Diabetes Association (ADA)**⁸, la **Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)**²², el **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**²³, la **United States Preventive Services Task Force (USPSTF)**²⁴, la **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**²⁵ y el **American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines/The Obesity Society (AHA/ACC/TOS)**¹⁵.

Grados de recomendación

Véase la tabla 1.

Tabla 1

Grados de recomendación

Cambios en el estilo de vida	
A	Se recomienda promover la pérdida de peso en los adultos con sobrepeso u obesos con DM2 o en riesgo de DM, reduciendo el consumo de energía y manteniendo una alimentación saludable
A	Para lograr una modesta pérdida de peso, se aconsejan intervenciones intensivas sobre el estilo de vida (actividad física, cambios en la dieta y componentes conductuales) con apoyo continuo
A	Se debe prescribir una dieta como parte integral de la intervención sobre el estilo de vida, utilizando: • Dieta de 1200-1500 kcal/día para la mujer o 1500-1800 kcal/día para hombres • Déficit de energía de 500 a 750 kcal/día • Dieta basada en la evidencia que restringe ciertos tipos de alimentos (comidas altas en hidratos de carbono, bajas en fibra o elevadas en grasas) para producir un déficit energético por reducción de la ingesta de comida
A	Se ha de prescribir una dieta restringida en calorías basada en las preferencias del paciente y en el estado de salud. Es preferible remitirlo a un dietista profesional para recibir consejo
A	Se ha de sugerir al paciente participar en un exhaustivo programa de estilo de vida con duración mayor de seis meses, a través de la utilización de estrategias sobre el comportamiento
A	Se puede utilizar una dieta muy baja en calorías (< 800 kcal/día) solo en circunstancias limitadas y bajo supervisión médica
A	Se debe asesorar a las personas que han perdido peso para participar a largo plazo (≥ 1 año) en un programa integral de mantenimiento, con un intervencionista capacitado
A	Para los adultos que son obesos (IMC: 30-39,9 kg/m ²) y tienen un riesgo alto de DM2, se recomienda que los profesionales ofrezcan intervenciones conductuales estructuradas (programas intensivos de modificación de conducta que implican varias sesiones a lo largo de semanas o meses)
A	Las estrategias de cambio de comportamiento con intervenciones con varios componentes (incremento de la actividad física, descenso de la inactividad, mejora de la comida y calidad de la dieta reduciendo la ingesta calórica) son de elección. El tratamiento farmacológico debe considerarse solo después de iniciar y evaluar la dieta, el ejercicio y los enfoques conductuales
A	En ausencia de contraindicaciones, debe alentarse a todos los adultos con DM2 a llevar a cabo ejercicio de resistencia al menos 2 veces por semana

Cambios en el estilo de vida	
B	Todos los individuos, incluidos aquellos con DM2, deben ser alentados a reducir el sedentarismo
Tratamiento farmacológico	
D	No existe evidencia suficiente para recomendar tratamiento farmacológico para la obesidad en España, ya que no existen preparados autorizados con dicha indicación
Tratamiento quirúrgico	
B	La cirugía bariátrica debe considerarse para adultos con un IMC > 35 kg/m ² y DM2, especialmente si la DM o las comorbilidades asociadas son de difícil control con estilo de vida y fármacos
B	Los pacientes con DM2 que han sufrido cirugía bariátrica necesitan soporte en el estilo de vida a lo largo de su vida y monitorización médica
D	Aunque pequeños estudios han mostrado beneficios glucémicos de la cirugía bariátrica en pacientes con DM2 e IMC entre 30 y 35 kg/m ² , actualmente hay insuficiente evidencia para generalizar la recomendación de cirugía en pacientes con IMC < 35 kg/m ²
Otras intervenciones	
D	No existe evidencia científica suficiente para recomendar de manera general tratamientos basados en acupuntura o fitoterapia para el manejo de la obesidad

DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; IMC: índice de masa corporal.

BIBLIOGRAFÍA

- Kushner RF. Weight loss strategies for treatment of obesity. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;856:465-72.
- World Health Organization. WHO global database on body mass index. Disponible en: URL: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>. Último acceso: mayo de 2015.
- Bray G, Look M, Ryan D. Treatment of the obese patient in primary care: targeting and meeting goals and expectations. *Postgrad Med* 2013;125(5):67-77.
- Kushner RF, Ryan DH. Assessment and lifestyle management of patients with obesity: clinical recommendations from systematic reviews. *JAMA* 2014;312(9):943-52.
- NICE. Clinical guideline. Management of type 2 diabetes: management of blood glucose. London: National Institute for Clinical Excellence; 2002.
- IDF Clinical Guidelines Task Force. Guía global para la diabetes tipo 2. Bruxelles: International Diabetes Federation; 2006.
- Vetter ML, Amaro A, Volger S. Nutritional management of type 2 diabetes mellitus and obesity and pharmacologic therapies to facilitate weight loss. *Postgrad Med* 2014;126(1):139-52.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S4.
- Johns DJ, Hartmann-Boyce J, Jebb SA, Aveyard P; Behavioural Weight Management Review Group. Diet or exercise interventions vs combined behavioral weight management programs: a systematic review and meta-analysis of direct comparisons. *J Acad Nutr Diet* 2014;114(10):1557-68.
- Nield L, Moore H, Hooper L, Cruickshank J, Vyas A, Whittaker V, et al. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD004097.
- Anderson JW, Randles KM, Kendall CWC, Jenkins DJA. Carbohydrate and fiber recommendations for individuals with diabetes: a quantitative assessment and meta-analysis of the evidence. *J Am Coll Nutr* 2004;23(1):5-17.
- Matrese LE, Pories WJ. Adult weight loss diets: metabolic effects and outcomes. *Nutr Clin Pract* 2014; 29(6):759-67.
- Shaw KA, Gennat HC, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD003817.
- Johansson K, Neovius M, Hemmingsson E. Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014;99:14-23.
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S102-38.
- Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al.; Endocrine

Society. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(2):342-62.

17. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA* 2014;311(1):74-86.
18. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013;347:f5934.
19. Lo Menzo E, Szomstein S, Rosenthal RJ. Changing trends in bariatric surgery. *Scand J Surg* 2015;104(1):18-23.
20. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD003641.
21. Puzziferri N, Roshek TB 3rd, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA* 2014;312(9):934-42.
22. Brauer P, Connor Gorber S, Shaw E, Singh H, Bell N, Shane AR, et al.; Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations for prevention of weight gain and use of behavioural and pharmacologic interventions to manage overweight and obesity in adults in primary care. *CMAJ* 2015;187(3):184-95.
23. National Institute for Health and Clinical Excellence. Obesity: the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. NICE clinical guideline 43. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/CG43>. Último acceso: mayo de 2015.
24. LeFevre ML. Behavioral counseling to promote a healthful diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;161:587-93.
25. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of obesity: a national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2010. Disponible en: URL: www.sign.ac.uk/pdf/sign115.pdf. Último acceso: mayo de 2015.

PREGUNTA 57

¿Existe relación entre el hígado graso y la diabetes mellitus tipo 2?

Pilar Buil Cosiales

INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico (NAFLD) incluye desde la esteatosis hepática simple (NAFL) hasta la esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Esta última puede evolucionar a cirrosis o cáncer hepático.

Se caracteriza por la acumulación de grasa dentro del hepatocito (más de un 5 % del peso del hígado) en varones que consumen menos de 20 gramos o mujeres que consumen menos de 10 gramos de alcohol al día.

Habitualmente, es un hallazgo casual de transaminasas elevadas en un paciente con síndrome metabólico, o en una prueba de imagen solicitada por otro motivo. La normalidad de cualquiera de ellas no descarta el diagnóstico.

El diagnóstico es anatomopatológico, pero se admite el diagnóstico clínico con los siguientes criterios: evidencia de infiltración grasa en el hígado con una técnica de imagen (ecografía o resonancia magnética) o histológica tras excluir el consumo excesivo de alcohol y otras causas de esteatosis (medicamentosas, infecciosas, autoinmunes, hemocromatosis, tiroidea, enfermedad celíaca, etc.).

Se reconoce una relación entre el NAFLD y la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Por una parte, la prevalencia de NAFLD es del 20 % en la población general dependiendo de los métodos diagnósticos utilizados y la población estudiada, y del 50 al 75 % en diabéticos^{1,2}. Por otro lado, la prevalencia de DM2 entre los pacientes con NAFLD oscila entre el 30 y el 80 %, claramente superior a la de la población general³.

Un metaanálisis publicado en 2011 que incluyó un total de 15 estudios prospectivos con diagnóstico enzimático, ecográfico o histológico encontró al comparar el quintil superior con el inferior una

odds ratio (OR) de DM2 incidente de 1,95 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,63-2,33) para transaminasa glutámico oxalacética (GOT) y de 2,71 (IC del 95 %: 2,30-3,20) para gamma glutamil transpeptidasa (GGT) de 3,51 (IC del 95 %: 2,28 a 5,41) con el diagnóstico ecográfico o histológico tras ajustar por múltiples factores de riesgo⁴. Por ello parece que, cronológicamente, los depósitos de grasa en el hígado preceden al desarrollo de la DM2, aunque no se conoce claramente el mecanismo⁵. El acúmulo de grasa en el hígado por una disminución de la capacidad del tejido subcutáneo de almacenar grasa o por haber saturado su capacidad de almacenar podría explicar este exceso de grasa en el hígado, y la grasa ectópica interfiere con el metabolismo de la insulina, con lo que provoca hiperglucemia⁶. En el otro sentido, la resistencia a la insulina parece desempeñar también un importante papel en el desarrollo de la esteatosis hepática: la hiperinsulinemia eleva los niveles de ácidos grasos y estos aumentan la producción de triglicéridos; además, la hiperinsulinemia crónica incrementa la lipogénesis hepática y ambos factores promueven los depósitos grasos en el hígado⁷. Un estudio prospectivo con ecografías encontró una OR de 4 para las mujeres (IC del 95 %: 2,36-6,08) y de 11,20 para los hombres (IC del 95 %: 4,85-25,87) de desarrollar esteatosis en aquellos pacientes con síndrome metabólico⁸.

Por otro lado, los pacientes con DM2 y NAFLD tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que los que no tienen NAFLD. En un estudio con casi 3000 pacientes ambulatorios con DM2, la presencia de enfermedad cardiovascular fue superior en los pacientes con NAFLD que en aquellos que no lo tenían ($p < 0,001$)⁹, y la enfermedad cardiovascular fue la principal causa de muerte en estos pacientes (incluso en los pacientes con NASH)⁴.

Dada la baja sensibilidad de la analítica y el alto coste del diagnóstico por imagen, se han propues-

to varios índices para que nos ayuden a sospechar un NAFLD en pacientes con DM2 con un Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve (AUROC) de 0,85 tanto para el *Fatty Liver Index* como para el *Liver Fat Score*. Este último incluye en su cálculo la presencia de síndrome metabólico o DM2.

La historia natural del NAFLD depende del estadio. Mientras que la NAFL generalmente es benigna, la NASH puede evolucionar a cirrosis y cáncer hepático. Un 25-30 % evoluciona de una a otra. La DM2, de nuevo, se asocia con una mayor progresión de la enfermedad a NASH, cirrosis hepática y cáncer hepático. Un análisis multivariante encontró que la DM2 está independientemente asociada a la cirrosis criptogénica y el cáncer hepático con una OR de 3,67 (IC del 95 %: 1,2-11,3)¹¹. La única forma de conocer si existe fibrosis es la biopsia hepática, pero es un procedimiento caro y cruento con importante morbilidad y mortalidad. Se intenta encontrar criterios que identifiquen a aquellos individuos con mayor riesgo. El síndrome metabólico, presente en muchos pacientes con DM2, es el mayor predictor de evolución a cirrosis, y la mayoría de los autores^{11,12} lo valoran como una indicación de biopsia cuando las transaminasas altas son persistentes. Se han estudiado otros métodos, como el *NAFLD Fibrosis Score* basado en la edad, Body Mass Index (BMI), hiperglucemia, recuento de plaquetas, albúmina, razón GOT/transaminasa glutámico-piruvica. Un metaanálisis de 13 estudios con 3064 pacientes encontró un AUROC de 0,854. Un estudio reciente¹³ comparó este índice con uno nuevo en pacientes con diabetes mellitus (DM) y halló mejores resultados (AUROC de 0,80 frente a 0,76; $p < 0,05$).

Aumentan las evidencias de la relación entre el NAFLD y la resistencia a la insulina en varios estudios realizados con medidas dietéticas y con fármacos sensibilizadores a la insulina.

Un metaanálisis sobre el tratamiento del NAFLD encontró ocho ensayos clínicos; de ellos, cuatro con histología. Se concluyó que una pérdida de peso del 5 % disminuye el riesgo de esteatosis y un 7 % el grado de actividad, pero sin cambios en la fibrosis. El ejercicio físico solo mejoró la esteatosis en la resonancia magnética, pero en el único estudio con biopsia no mejoró la histología¹⁴.

Un metaanálisis de cuatro ensayos clínicos que comparaban pioglitazonas con placebo y que incluía a casi 350 pacientes concluyó que esta disminuye la esteatosis con una OR de 3,39 (IC del 95 %: 2,19-5,25) y la inflamación con una OR de 2,58 (IC del 95 %: 1,68-3,97), pero no la fibrosis (OR: 1,57 [IC del 95 %: 0,98-2,51]). Solo uno de estos estudios incluía a pacientes con DM2 o intolerancia a la insulina¹⁵.

La metformina no parece alterar el curso del NAFLD.

Las guías de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) no recomiendan el cribado de esta patología aunque tengamos otra enfermedad asociada como la DM2 y la obesidad, debido a la poca fiabilidad del método diagnóstico y a la incertidumbre de los tratamientos, así como al escaso conocimiento de las ventajas que un diagnóstico precoz pueda proporcionar¹².

VOLUMEN DE LA EVIDENCIA

Hay un volumen importante de estudios transversales que relacionan la DM2 con el NAFLD.

También hay bastantes estudios prospectivos que avalan que el NAFLD es un factor de riesgo de DM2: una revisión narrativa¹⁶ y un metaanálisis recogen la mayoría de ellos⁴ y su relación en su evolución, tanto con mayor riesgo cardiovascular en los pacientes con DM y NAFLD⁹ como en una peor evolución del NAFLD en los pacientes diabéticos¹¹.

La American Diabetes Association (ADA) recoge esta entidad como una comorbilidad de la DM¹⁷.

Se han realizado pocos ensayos clínicos de tratamiento, tanto con intervención en cambio de estilos de vida como con fármacos, y muy raramente se han efectuado biopsias antes y después del tratamiento; además, los estudios que hay son en su mayoría de pequeño tamaño y de corta duración. No están realizados específicamente en pacientes diabéticos.

No hay estudios que evalúen las ventajas de un diagnóstico precoz.

APLICABILIDAD

De acuerdo con la evidencia y las recomendaciones de los expertos, aunque no debemos realizar el cribado en pacientes con DM2, sí debemos estar atentos a cualquier dato que nos haga sospechar que el paciente tenga NAFLD a fin de intensificar nuestro tratamiento, ya que conocemos que la DM2 es un factor predictor de mala evolución tanto de NAFLD a NASH como de esta a cirrosis o cáncer hepático.

CONSISTENCIA

La relación entre el NAFLD y la DM2 es bastante consistente en todos los estudios.

Los estudios de tratamiento son de pequeño tamaño y de corto seguimiento.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	La pérdida de peso generalmente reduce la esteatosis hepática
1–	Se precisa una pérdida de alrededor del 5 % para mejorar la esteatosis, pero parece necesitarse una pérdida de alrededor del 10 % para mejorar la necrosis
2+	El ejercicio solo puede reducir la esteatosis, pero desconocemos el efecto sobre la histología hepática
2++	Existe una relación bidireccional entre la DM y el NAFLD
2+	La DM aumenta el riesgo de evolución de NAFLD a NASH, cirrosis o cáncer hepático
1+	La pioglitazona mejora la evolución de la NASH
Grado de recomendación	Recomendación
B	No se recomienda el cribado para esta patología, aunque tengamos otra enfermedad asociada como la DM tipo 2 y la obesidad ¹²
B	No se aconseja la realización de biopsias hepáticas de forma sistemática
C	Se sugiere valorar la biopsia hepática en pacientes con síndrome metabólico y con DM con <i>Fibrosis Score</i> entre el 0,023 y el 0,85 % ¹³
A	Se recomienda una pérdida de peso de al menos un 5 % ¹²
C	Se puede recomendar la pioglitazona en aquellos pacientes que no presenten contraindicaciones para esta

DM: diabetes mellitus; NAFLD: hígado graso no alcohólico; NASH: esteatohepatitis no alcohólica.

BIBLIOGRAFÍA

- Vernon G, Baranova A, Younossi M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274-85.
- Leite N, Villela-Nogueira A, Cardoso CR, Sales GF. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: from physiopathological interplay to diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2014;20:8377-92.
- Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, Boparai N, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(3):262-5.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive test for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-49.
- Byrne C, Targher G. Ectopic fat, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease. Implications for cardiovascular disease. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2014;34:1155-61.
- Sattar N, Gill J. Type 2 diabetes as a disease of ectopic fat? *BMC Med* 2014;12:123.
- Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005;172(7):899-905.
- Hamaguchi K, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005;143:722-8.
- Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini B, Brunello F, Carucci, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123:134-40.
- Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30(5):1212-8.
- Machado M, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know. *World J Gastroenterol* 2014;10:12956-80.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine J E, Diehl A M, Brunt E, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association. *AASLD Practice Guideline. Hepatology* 2012;55:2005-23.
- Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, Kleiner D, Brunt EM, Wilson L, et al. Clinical model for NASH and advanced fibrosis in adult patients with diabetes and NAFLD: guidelines for referral in NAFLD. *Diabetes Care* 2015;38:1347-55.
- Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatment on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD):

a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Diabetologia* 2012;55:885-904.

15. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:66-75.
16. Targher G, Byrne C. Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:483-95.
17. American Diabetes Association. Initial evaluation and diabetes management planning. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S17-9.

PREGUNTA 58

¿Cómo abordar el tratamiento de la diabetes en población inmigrante?

Josep Franch Nadal

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (glucemia y resto de factores de riesgo) se ha mostrado eficaz en la reducción de la morbilidad asociada a la enfermedad. Diversos estudios han demostrado la necesidad de individualizar no solo los objetivos de control, sino también las políticas de abordaje de la enfermedad y su tratamiento¹⁻³.

Las diferencias étnicas no solo se deben a aspectos fisiopatológicos intrínsecos a la raza, sino también a diferencias culturales y religiosas. A este hecho hay que añadir las barreras idiomáticas y las diferencias sociales y económicas asociadas a la inmigración.

VOLUMEN DE LA EVIDENCIA

En las guías de práctica clínica consultadas se han encontrado frecuentes referencias a la etnia como motivo del cribado de la enfermedad o la valoración de los factores de riesgo asociados, pero hay pocas menciones específicas a diferencias en el abordaje de la diabetes en función de las características étnicas o de la inmigración.

La mayor parte de la evidencia obtenida surge de algunos ensayos clínicos y estudios observacionales enfocados a la educación diabetológica. Se han encontrado cinco revisiones sistemáticas centradas en los resultados obtenidos por intervenciones educativas adaptadas culturalmente a determinadas minorías étnicas, con resultados dispares⁴⁻⁸.

En el año 2012 se publicó una nueva revisión sistemática destinada a cuantificar el impacto de las intervenciones culturalmente competentes (mediador cultural) para mejorar los resultados relacionados con la diabetes en los grupos de minorías étnicas⁹. En dicha revisión se analizó un total

320 estudios, de los que se acabaron incluyendo solo 11, y mediante un test se valoró el grado de competencia cultural de las distintas intervenciones. Se concluyó que, cuando las intervenciones se han definido bien para la población objeto, son altamente efectivas tanto para alcanzar objetivos clínicos (reducción de la hemoglobina glucosilada, índice de masa corporal, etc.) como psicosociales, de utilización de los servicios médicos, estilos de vida y de satisfacción por parte de los pacientes. No obstante, los estudios difieren en el tipo de resultados obtenidos por cada uno de ellos. Se requiere investigación adicional de buena calidad para determinar el coste-efectividad de estas intervenciones.

Por otro lado, existen algunos ensayos clínicos y revisiones que demuestran diversa eficacia y distintos efectos secundarios de determinadas familias farmacológicas antidiabéticas en distintas minorías étnicas. Así, por ejemplo:

- La metformina demostró diferente eficacia en la prevención de la diabetes mellitus tipo 2 según el grupo étnico en el estudio DPP, aunque su interpretación es difícil¹⁰.
- Las glitazonas se mostraron más eficaces en población indoasiática¹¹.
- Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 se muestran más eficaces en poblaciones asiáticas¹².
- Se ha observado una diferencia en la respuesta metabólica a los tipos y pautas de distintas insulinas en función de la etnia (diferencias entre latinos, asiáticos y africanos), también de difícil interpretación¹³.
- En los resultados del tratamiento del sobrepeso/obesidad, tanto mediante modificaciones de los estilos de vida¹⁴ como con tratamiento farmacológico¹⁵, existen diferencias étnicas, aunque sin llegar a resultados concluyentes. Los pacientes caucásicos se benefician más de la cirugía bariátrica que los africanos¹⁶.

APLICABILIDAD

A pesar de que el fenómeno inmigratorio es habitual en todo el mundo, existen importantes diferencias en cuanto a resultados en salud en función de las distintas características no solo de la raza o de las particularidades culturales y socioeconómicas del grupo inmigrante, sino también de la idiosincrasia de cada persona. Por tanto, la generalización de las recomendaciones en función del grupo étnico al que pertenezca el paciente no parece recomendable. Sin embargo, en la población inmigrante suelen existir algunos nexos comunes culturales y sociales que es preciso conocer para conseguir una eficaz individualización del tratamiento.

Los estudios y las revisiones analizan fundamentalmente el papel de las etnias, sin prácticamente evaluar el fenómeno inmigratorio.

La evidencia que se ha encontrado muestra diferencias en la eficacia de las intervenciones educativas o el uso de determinados fármacos en algunos grupos étnicos, pero no valora aspectos individuales/inmigratorios, por lo que estos resultados se deben adaptar a la realidad asistencial individual para que su aplicabilidad a la práctica diaria sea satisfactoria.

CONSISTENCIA

Las revisiones y metaanálisis consultados mayoritariamente coinciden en destacar diferencias en el control metabólico, la respuesta al tratamiento y otros indicadores de calidad asistencial en función del grupo étnico, pero no concuerdan en el sentido de estas diferencias ni en su posible explicación.

CALIDAD

La calidad de los estudios es media.

Las recomendaciones se establecen a partir de revisiones sistemáticas, metaanálisis y algunos ensayos clínicos, pero son datos poco consistentes y, frecuentemente, sin interpretaciones causales.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

JUSTIFICACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

Los metaanálisis, revisiones y estudios analizados recomiendan un abordaje diferente de la diabetes mellitus tipo 2 en minorías étnicas/poblaciones inmigrantes atendiendo a las diferencias culturales, religiosas y socioeconómicas. Esta afirmación es especialmente cierta en aspectos relacionados con la educación diabetológica, que pueden traducirse en mejora de indicadores clínicos y de gestión. La falta de uniformidad en los resultados obtenidos y las dudas en su interpretación probablemente se deban a la necesidad de individualizar cada intervención y, por tanto, a la dificultad de generalizar las recomendaciones.

Desde un punto de vista fisiopatológico, en los grupos étnicos con mayor probabilidad de presentar una resistencia a la insulina (indoasiáticos), los fármacos como las glitazonas o los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 se han mostrado más eficaces que en poblaciones caucásicas, pero estos resultados deben individualizarse en la práctica diaria.

Tabla
1

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1–	Las características culturales, religiosas, sociales y económicas influyen en los resultados en salud de los pacientes diabéticos
2++	Los programas de educación diabetológica aplicados a la población inmigrante se acompañan de cambios en variables clínicas, psicosociales, de utilización de los servicios médicos, modificaciones de los estilos de vida y de satisfacción por parte de los pacientes
1+	Los fármacos sensibilizadores a la insulina parecen ser más eficaces en poblaciones indoasiáticas que en caucásicas
Grado de recomendación	Recomendación
B	Se recomienda conocer las creencias, actitudes y la realidad socioeconómica de cada persona inmigrante para poder individualizar el tratamiento en función de sus características étnicas y socioculturales
B	Se aconseja que el diseño de las intervenciones de educación diabetológica sean culturalmente competentes con la participación de un mediador cultural
B	En poblaciones de origen indoasiático se sugiere priorizar el empleo de fármacos sensibilizadores a la insulina frente al uso de fármacos secretagogos en el caso de biterapia

BIBLIOGRAFÍA

1. Davis TM, Cull CA, Holman RR; U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Relationship between ethnicity and glycemic control, lipid profiles, and blood pressure during the first 9 years of type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 55). *Diabetes Care* 2001;24(7):1167-74.
2. Beach MC, Gary TL, Price EG, Robinson K, Gozu A, Palacio A, et al. Improving health care quality for racial/ethnic minorities: a systematic review of the best evidence regarding provider and organization interventions. *BMC Public Health* 2006;6:104.
3. Peek ME, Ferguson M, Bergeron N, Maltby D, Chin MH. Integrated community-healthcare diabetes interventions to reduce disparities. *Curr Diab Rep* 2014;14(3):467.
4. Saxena S, Misra T, Car J, Netuveli G, Smith R, Majeed A. Systematic review of primary healthcare interventions to improve diabetes outcomes in minority ethnic groups. *J Ambul Care Manage* 2007;30(3):218-30.
5. Whittemore R. Culturally competent interventions for Hispanic adults with type 2 diabetes: a systematic review. *J Transcult Nurs* 2007;18(2):157-66.
6. Alam R, Singleton L, Sturt J. Strategies and effectiveness of diabetes self-management education interventions for Bangladeshis. *Diversity Health Social Care* 2008;5(4):269-79.
7. Khunti K, Camosso-Stepinovic J, Carey M, Davies M, Stone M. Educational interventions for migrant South Asians with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2008;25(8):985-92.
8. Hawthorne K, Robles Y, Cannings-John R, Edwards AG. Culturally appropriate health education for type 2 diabetes in ethnic minority groups: a systematic and narrative review of randomized controlled trials. *Diabet Med* 2010;27(6):613-23.
9. Zeh P, Sandhu HK, Cannaby AM, Sturt JA. The impact of culturally competent diabetes care interventions for improving diabetes-related outcomes in ethnic minority groups: a systematic review. *Diabet Med* 2012;29(10):1237-52.
10. Orchard TJ, Tempresa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142(8):611-9.
11. Louisa M, Takeuchi M, Takeuchi M, Nafrialdi, Setiabudy R. A meta-analysis on treatment effects of thiazolidinediones for type 2 diabetes mellitus in Asian populations. *Acta Med Indones* 2011;43(1):39-52.
12. Kim YG, Hahn S, Oh TJ, Park KS, Cho YM. Differences in the HbA1c-lowering efficacy of glucagon-like peptide-1 analogues between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(10):900-9.
13. Davidson JA, Lacaya LB, Jiang H, Heilmann CR, Scism-Bacon JL, Gates JR, et al. Impact of race/ethnicity on the efficacy and safety of commonly used insulin regimens: a post hoc analysis of clinical trials in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2010;16(5):818-28. doi: 10.4158/EP09285.
14. Osei-Assibey G, Kyrou I, Adi Y, Kumar S, Matyka K. Dietary and lifestyle interventions for weight management in adults from minority ethnic/non-White groups: a systematic review. *Obes Rev* 2010;11(11):769-76.
15. Osei-Assibey G, Adi Y, Kyrou I, Kumar S, Matyka K. Pharmacotherapy for overweight/obesity in ethnic minorities and White Caucasians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(5):385-93.
16. Admiraal WM, Celik F, Gerdes VE, Dallal RM, Hoekstra JB, Holleman F. Ethnic differences in weight loss and diabetes remission after bariatric surgery: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2012;35(9):1951-8.

DIABETES GESTACIONAL

- Pregunta 59.** ¿Cuáles son los criterios de diabetes mellitus gestacional?
- Pregunta 60.** ¿Cuál es el tratamiento más adecuado para las pacientes con diabetes mellitus gestacional?
- Pregunta 61.** ¿Cuáles son los objetivos de control en las pacientes con diabetes mellitus gestacional?

PREGUNTA 59

¿Cuáles son los criterios de diabetes mellitus gestacional?

María del Carmen Gómez García
Luis Ávila Lachica

Clásicamente, se considera diabetes mellitus gestacional (DMG) cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se diagnostica por primera vez durante el embarazo, independientemente de que pudiera existir previamente, de las semanas de gestación, de que requiriera insulina o que persista tras el parto^{1,2}.

Sin embargo, debido fundamentalmente a la actual epidemia de obesidad y al incremento en la incidencia de DM (DM) en mujeres en edad fértil, existe un aumento de mujeres embarazadas con DM tipo 2 (DM2) no diagnosticada. De este modo, la American Diabetes Association (ADA) recomienda, en mujeres con factores de riesgo para DM2 embarazadas, realizar en su primera visita prenatal un cribado de DM2 utilizando los criterios diagnósticos estándares de DM2³.

Se considerarán mujeres con alto riesgo de padecer DM aquellas con sobrepeso (índice de masa corporal $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) que, además, presenten alguno de los siguientes factores:

- Inactividad física.

- Historia de DM en familiares de primer grado.
- Pertenencia a un grupo étnico de alta prevalencia de DM.
- Antecedentes de alteraciones del metabolismo de la glucosa o DMG previa.
- Antecedentes obstétricos desfavorables (abortos de repetición, macrosomía).
- Hipertensión arterial.
- Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad bajo ($< 35 \text{ mg/dl}$) o triglicéridos altos ($> 250 \text{ mg/dl}$).
- Poliquistosis ovárica o alteraciones asociadas a resistencia a la insulina.
- Historia de enfermedad cardiovascular.

El cribado, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la DMG es hoy en día un tema controvertido, entre otros factores porque no existe unanimidad de criterios ni para el cribado ni para el diagnóstico (tabla 1).

Asimismo, una reciente revisión de la Cochrane encontró poca evidencia sobre el efecto del cribado de DMG en los resultados de salud materna e infantil,

Tabla 1 Criterios diagnósticos de diabetes gestacional

	ADA (2015)		
	OMS (2014) CDA (2014)	Cribado: SOG de 50 g $\geq 140 \text{ mg/dl}$	
	Diagnóstico: SOG de 75 g	Diagnóstico: SOG de 100 g	
		Carpenter y Coustan	NDDG (1979)
Basal	$\geq 92 \text{ mg/dl}$	$\geq 95 \text{ mg/dl}$	$\geq 105 \text{ mg/dl}$
1 hora	$\geq 180 \text{ mg/dl}^*$	$\geq 180 \text{ mg/dl}$	$\geq 190 \text{ mg/dl}$
2 horas	$\geq 153 \text{ mg/dl}$	$\geq 155 \text{ mg/dl}$	$\geq 165 \text{ mg/dl}$
3 horas		$\geq 140 \text{ mg/dl}$	$\geq 145 \text{ mg/dl}$
	$\geq 1 \text{ punto}$	$\geq 2 \text{ puntos}$	

ADA: American Diabetes Association; CDA: Canadian Diabetes Association; NDDG: National Diabetes Data Group; OMS: Organización Mundial de la Salud; SOG: sobrecarga oral de glucosa.

* La OMS no reconoce el diagnóstico de diabetes gestacional con solo este punto.

señalando que es difícil de interpretar cómo el aumento en los diagnósticos y su posterior manejo se traducen en resultados de salud materna e infantil⁴.

Hasta ahora no existía ningún estudio concluyente que relacionara los niveles de hiperglucemia materna con la morbilidad materna y fetal, debido en parte a factores de confusión tales como la obesidad, edad de la madre o las complicaciones médicas asociadas. El estudio Hyperglycemia and Pregnancy Outcomes (HAPO)⁵ evidencia una fuerte asociación lineal y continua entre los niveles de glucosa materna (incluso por debajo de los considerados diagnósticos de DM) con malos resultados maternos (preeclampsia), fetales (macrosomía) y perinatales (distocia de hombros e hipoglucemia en el recién nacido), sin que exista un umbral de riesgo para la mayoría de las complicaciones.

Según este estudio, la International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)⁶ establece recomendaciones específicas para el cribado y diagnóstico de trastornos hiperglucémicos en el embarazo. La ADA, en 2015, establece que el diagnóstico de DMG se puede realizar mediante dos estrategias, en la semana 24-28 de gestación⁷ (tabla 1):

- Un solo paso, con sobrecarga oral de glucosa (SOG) de 75 g en ayunas y determinación basal, a la hora y 2 horas; si al menos uno de los valores es ≥ 92 , 180 o 153 mg/dl, respectivamente, se considera diagnóstico de DMG.
- Dos pasos: en primer lugar, cribado mediante SOG con 50 g (no precisa ayuno); si el cribado es positivo (glucemia a la hora ≥ 140 mg/dl), se realizará un test diagnóstico mediante SOG con 100 g, con los criterios diagnósticos que se reflejan en la tabla 1, bien los de Carpenter y Coustan⁸ o los del National Diabetes Data Group (NDDG)⁹.

Se estima que con la primera estrategia se duplicaría o triplicaría el diagnóstico de DMG (del 5-6 al 15-20 %, aproximadamente), con lo que ello supondría a efectos de sobretratamiento y costes, pero la intención es optimizar los resultados de la gestación, y la misma ADA señala que el 80-90 % sería controlado exclusivamente con cambios en estilo de vida³.

Hasta ahora, la Organización Mundial de la Salud (OMS) establecía el diagnóstico de DMG con SOG de 75 g y determinación de glucemia basal y a las 2 horas. Si la glucemia era ≥ 126 o 140 mg/dl, respectivamente, se consideraba diagnóstico². Estas son las recomendaciones actuales del National Institute for Health and Care Excellence (NICE)¹⁰. Sin embargo, con el objetivo de unificar criterios, la OMS en 2014 acepta las recomendaciones de la IADPSG y aconseja realizar el diagnóstico de DMG con SOG de 75 g con los valores diagnósticos que se reflejan en la tabla 1¹¹.

La guía de la Canadian Diabetes Association (CDA) establece también cribado universal para DMG en

la semana 24-28 de gestación, y el diagnóstico se puede hacer de dos formas¹²:

- Diagnóstico directamente con SOG de 75 g. Si al menos uno de los valores es ≥ 92 , 180 o 153 mg/dl, basal, a la hora y a las 2 horas, respectivamente, se considera diagnóstico de DMG.
- Estrategia de dos pasos: mediante SOG con 50 g; si el cribado es positivo (glucemia a la hora ≥ 140 mg/dl), se realizará un test diagnóstico mediante SOG con 75 g (tabla 1). Señalan este método como el de elección.

Si la glucemia tras SOG con 50 g ≥ 200 mg/dl, se considera diagnóstico de DMG, con lo que no se requiere una nueva SOG.

En una revisión de la Cochrane, no se observaron diferencias significativas en los resultados entre las mujeres que recibieron SOG con 75 g y se les diagnosticó mediante criterios basados en la OMS (1999) y las que obtuvieron el diagnóstico según los criterios de la ADA (1979). Los resultados incluyeron: diagnóstico de DMG (riesgo relativo [RR]: 1,47; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,66-3,25), parto por cesárea (RR: 1,07; IC del 95 %: 0,85-1,35), macrosomía (RR: 0,73; IC del 95 %: 0,19-2,79), muerte fetal (RR: 0,49; IC del 95 %: 0,02-11,68) y parto instrumental (RR: 0,21; IC del 95 %: 0,01-3,94). Los revisores concluyen que la evidencia es insuficiente para establecer qué estrategia es la mejor para el diagnóstico de la DMG¹³.

Las recomendaciones contradictorias de los grupos de expertos subrayan el hecho de que hay datos que apoyan cada estrategia. La decisión ha de tener en cuenta factores que aún no se han medido, tales como la estimación del coste-beneficio, infraestructuras disponibles, etc.¹⁴.

El Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE)¹⁵, en espera de evaluar el impacto real de los nuevos criterios, recomienda establecer el diagnóstico de DMG en dos etapas. En primer lugar, realizar un test de cribado con SOG de 50 g (sin ayuno previo) a todas las gestantes en la 24-28 semana de gestación (cribado universal) y en el primer trimestre a las de alto riesgo de DM. Un valor ≥ 190 mg/dl se considera diagnóstico de DMG. Si la glucemia ≥ 140 mg/dl, se considera cribado positivo y, por tanto, indicación de un test diagnóstico mediante SOG con 100 g, con los criterios del NDDG¹⁶ (tabla 1). Si solo un valor está alterado, deberá repetirse la SOG en tres semanas.

CONTROL POSPARTO

Debido a que la DMG es un factor de riesgo para el desarrollo de DM2, por consenso se recomienda reevaluar a la paciente a las 6-12 semanas posparto, o al cese de la lactancia materna. La incidencia acumulativa de la DM2 aumenta marcadamente en los cinco primeros años posparto y alcanza una meseta a partir de los 10 años. La ADA aconseja la reevaluación con los

criterios diagnósticos de DM2, cada uno a tres años a partir de entonces. Si el valor de la glucemia es normal y no existen otros factores de riesgo para el desarrollo de DM, la reevaluación debería hacerse al menos cada tres años⁶.

El NICE establece que a las mujeres a las que se les diagnosticó DMG se les debe ofrecer consejos de estilo de vida (incluyendo el control del peso, la dieta y el ejercicio) y, en la semana 6 después del parto, una

medición de glucosa plasmática en ayunas (no una SOG) que se repetirá anualmente⁹.

La guía de la CDA¹² y el GEDE¹⁵ recomiendan la reevaluación mediante SOG de 75 g.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación	
Nivel de evidencia	
2++	El diagnóstico de DMG tiene efectos negativos sobre la madre (preeclampsia y aumento del número de cesáreas) y sobre el feto, por el riesgo de macrosomía y distocia de hombros
2+	Existe una fuerte asociación continua entre los niveles elevados de glucosa materna (incluso por debajo de los considerados diagnósticos de DM) con malos resultados maternos, fetales y perinatales
Grado de recomendación	Recomendación
B	Se recomienda realizar un cribado de DM2 en la primera visita prenatal en aquellas mujeres con factores de riesgo de DM utilizando los criterios diagnósticos de DM2
B	Se aconseja realizar un cribado de DMG a todas las gestantes sin DM conocida en la 24-28 semana de gestación (cribado universal)
✓	Reevaluación de todas las mujeres con DMG a las 6-12 semanas tras el parto
DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DMG: diabetes mellitus gestacional.	

BIBLIOGRAFÍA

- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183-97.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO/NCD/NCS/99. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1999.
- American Diabetes Association. Position statement. Standards of medical care in diabetes 2011. Diabetes Care 2011;34(Suppl 1):S11-61.
- Tieu J, McPhee AJ, Crowther CA, Middleton P. Screening and subsequent management for gestational diabetes for improving maternal and infant health. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb 11;2:CD007222.
- HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358:1991-2002.
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010;33:676-82.
- American Diabetes Association. Position statement. Classification and Diagnosis of Diabetes 2015. Diabetes Care 2015;38(Suppl 1):S8-16.
- Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1982;144:768-73.
- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979;28:1039-57.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Diabetes in pregnancy management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. London: RCOG Press; 2008.
- Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. Diabetes Res Clin Pract 2014;103:341-63.
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Thompson D, Berger H, Feig D, Gagnon R, Kader T, et al. Diabetes and pregnancy. Can J Diabetes 2013;37(Suppl 1):S168-83.
- Farrar D, Duley L, Medley N, Lawlor DA. Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. Cochrane Database Syst Rev 2015;1:CD007122.

14. Cundy T, Ackermann E, Ryan EA. Gestational diabetes: new criteria may triple the prevalence but effect on outcomes is unclear. *BMJ* 2014;348:g1567.
15. Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE). Documento de consenso. Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo. *Av Diabetol* 2006;22:73-87.
16. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.

PREGUNTA 60

¿Cuál es el tratamiento más adecuado para las pacientes con diabetes mellitus gestacional?

Luis Ávila Lachica

María del Carmen Gómez García

El tratamiento de la diabetes mellitus gestacional (DMG) es eficaz en la reducción de macrosomía, fetos grandes para la edad gestacional y distocia de hombros. Asimismo, algunos metaanálisis demuestran eficacia sobre un combinado de muerte perinatal, distocia de hombros, fracturas y parálisis facial durante el parto en el feto, y preeclampsia e hipertensión gestacional en la madre. La reducción del riesgo para estas complicaciones fetales es elevada, el número necesario que se ha de tratar es bajo y la calidad de la evidencia es suficiente para justificar el tratamiento de la DMG^{1,2}.

A las mujeres con DMG se les debe informar de que un buen control de la glucemia durante el embarazo reduce el riesgo de macrosomía fetal, traumatismo durante el parto, la inducción del parto o cesárea, hipoglucemia neonatal y muerte perinatal. Sin embargo, recientes metaanálisis solo respaldan estos datos para macrosomía y existe evidencia débil en traumatismo como parte de un resultado combinado; no se demuestra efecto sobre hipoglucemias ni cesáreas^{3,4}, indicando además que el tratamiento se asocia a un mayor gasto en consultas⁵, y solo un metaanálisis ha demostrado que el tratamiento intensivo mejora la mortalidad perinatal⁶.

Los consejos en estilos de vida con dieta y ejercicio son la primera estrategia en el tratamiento de la DMG. La mayoría de estas mujeres (82-93 %) responde a cambios en estilos de vida. Solo si la dieta y el ejercicio no pueden mantener niveles deseados de glucemia durante un período de 1-2 semanas, se debe considerar el tratamiento hipoglucemiante con terapia oral o con insulina. El tratamiento hipoglucemiante debe considerarse también si la ecografía sugiere macrosomía fetal incipiente (circunferencia abdominal por encima del percentil 70)^{2,7} teniendo en cuenta que la guía por ecografía aumenta el número de mujeres que requieren insulinización.

Como durante el primer trimestre de gestación las necesidades energéticas no están aumentadas, solo

en el segundo y tercer trimestre se recomienda incrementar 300 kcal/día la ingestión calórica previa al embarazo. La distribución calórica y el número de ingestas a lo largo del día debe fraccionarse, con objeto de evitar hipoglucemias y cetogénesis. Aunque las principales guías aconsejan, siempre que sea posible, hidratos de carbono con bajo índice glucémico, recientes metaanálisis no confirman su utilidad⁸. Las guías recomiendan también proteínas magras, incluyendo el pescado azul, y un equilibrio de grasas poliinsaturadas y monoinsaturadas. En mujeres obesas solo es necesario aumentar 100 kcal/día. Si el índice de masa corporal antes del embarazo estaba por encima de 27 kg/m², para evitar el aumento de peso en la embarazada se debe restringir la ingesta calórica (≤ 25 kcal/kg/día) y hacer ejercicio moderado (al menos 30 minutos diarios), aunque esto no tiene efecto demostrado sobre el desarrollo gestacional^{2,9}.

La terapia hipoglucemiante incluye insulina regular, de acción rápida, análogos de la insulina aspart y lispro o agentes hipoglucémicos orales como metformina y glibenclamida. La Agencia Europea de Medicamentos también considera el uso de análogos lentos. La metformina y la glibenclamida están clasificadas como categoría B para su uso en el embarazo por la Food and Drug Administration. En España, los hipoglucemiantes orales no tienen autorización para su uso durante la gestación ni lactancia.

La insulina es el fármaco de elección. En el quinto International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus, se estableció que solo se administrará insulina cuando fracase el tratamiento dietético, y, en general, dos semanas son suficientes para determinar el éxito o el fracaso. Si dos o más valores en días diferentes son superiores a los objetivos de control, se indicará tratamiento con insulina^{3,10}.

El Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) demostró que la hiperglucemia materna, con cifras incluso inferiores al valor utiliza-

do para definir DMG, está relacionada con importantes trastornos clínicos perinatales y comprobó que el tratamiento con insulina, en comparación con un grupo de control sin intervención terapéutica, disminuyó la morbilidad y la mortalidad perinatal¹¹.

Una pauta inicial podría ser: 0,2-0,3 UI/kg de insulina regular en 1 o 2 dosis al día, suplementando con análogos rápidos en caso necesario. Hoy en día están autorizadas la insulinas regular y los análogos rápidos para el control de las hiperglucemias posprandiales. La insulina lispro y aspart reducen las excursiones de glucosa posprandial y los episodios de hipoglucemia en comparación con la insulina regular, sin diferencia en los resultados materno-fetales¹². Un metaanálisis canadiense refleja que no son superiores los análogos basales y rápidos para el control glucémico e hipoglucemias¹³.

Con respecto a los antidiabéticos orales, existen ensayos clínicos de glibenclamida con resultados perinatales y control metabólico similares a los del grupo con insulina, pero con menor incidencia de hipoglucemias¹⁴.

Un metaanálisis con 5 ensayos clínicos aleatorizados y 1270 participantes, en los que se comparaba metformina frente a insulina, concluye que la metformina es comparable a la insulina en el control glucémico y, además, en el grupo de la metformina, el promedio de ganancia de peso fue menor

($p = 0,003$) y la incidencia de hipertensión también fue menor ($p = 0,02$), así como la edad gestacional promedio en el momento del parto ($p = 0,02$). Sin embargo, hubo mayor incidencia de partos prematuros ($p = 0,01$)¹⁵.

Un reciente metaanálisis que compara la glibenclamida, la metformina y la insulina concluye que la glibenclamida es claramente inferior a la insulina y la metformina, mientras que la metformina (más insulina cuando sea necesario) resulta algo mejor que la insulina. La glibenclamida se asocia con mayor peso al nacer, más incidencia de macrosomía e hipoglucemia neonatal. De acuerdo con este metaanálisis, la glibenclamida no debe utilizarse para el tratamiento de la DMG si la insulina o la metformina están disponibles. Para la metformina los resultados maternos fueron mejores en términos de aumento de peso e hipertensión inducida por el embarazo, pero desigual para los resultados fetales: más nacimientos prematuros, pero hipoglucemia neonatal menos grave. La metformina, sin embargo, se asoció con una mayor tasa de fracaso del tratamiento y, además, la seguridad a largo plazo sigue siendo desconocida¹⁶.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2++	El diagnóstico y tratamiento de la DMG mejora los resultados fetales y maternos
2+	La mayoría de las mujeres con DMG responden a cambios en estilos de vida
✓	La distribución calórica y el número de ingestas a lo largo del día debe de fraccionarse, con objeto de evitar hipoglucemias y cetogénesis
2	La hiperglucemia materna está relacionada con importantes trastornos clínicos perinatales, y el tratamiento con metformina, insulina o ambos, cuando con dieta no se consiguen objetivos de control, disminuye la morbimortalidad perinatal
Grado de recomendación	
A	La primera medida de tratamiento en la DMG es dieta y ejercicio
A	Si fracasan las medidas higienicodietéticas, la insulina es el fármaco de elección. Podría también utilizarse metformina, o ambos, aunque en España la metformina no tiene autorización para su uso en la DMG
DMG: diabetes mellitus gestacional.	

BIBLIOGRAFÍA

1. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:341-63.
2. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Diabetes in pregnancy management of diabetes and its complications* from preconception to the postnatal period. London: RCOG Press; 2008.
3. Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*;9(3):e92485.
4. Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, et al. Effects of treatment in women with

gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340(1):c1395.

5. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med* 2013;159(2):123-9.
6. Syed M, Javed H, Yakoob MY, Bhutta ZA. Effect of screening and management of diabetes during pregnancy on stillbirths. *BMC Public Health* 2011;11(Suppl 3):S2.
7. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Thompson D, Berger H, Feig D, Gagnon R, Kader T, et al. Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S168-83.
8. Moses RG, Casey SA, Quinn EG, Cleary JM, Tapsell LC, Milosavljevic M, et al. Pregnancy and Glycemic Index Outcomes study: effects of low glycemic index compared with conventional dietary advice on selected pregnancy outcomes. *Am J Clin Nutr* 2014;99(3):517-23.
9. Yin Y, Li X, Tao T, Luo B, Liao S. Physical activity during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2014 Feb;48(4):290-5.
10. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, De Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 2):S251-60.
11. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al.; for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86.
12. Pettitt DJ. Comparison of an insulin analog, insulin aspart, and regular human insulin with no insulin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:183-6.
13. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:385-97.
14. Langer O, Convoy DL, Berkus MD, Xenakis EM, González O. A comparison of glyburide and insulin in woman with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134-8.
15. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e64585.
16. Balsell M, García-Patterson A, Solá I, Roqué M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamida, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h102.

PREGUNTA 61

¿Cuáles son los objetivos de control en las pacientes con diabetes mellitus gestacional?

Luis Ávila Lachica
María del Carmen Gómez García

La definición de un control glucémico óptimo en diabetes mellitus gestacional (DMG) sigue siendo controvertida.

El Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) demostró que la hiperglucemia materna, con cifras incluso inferiores al valor utilizado para definir DMG, está relacionada con importantes trastornos clínicos perinatales. Por otra parte, la macrosomía fetal ocurre incluso con un excelente control glucémico¹.

El estudio HAPO también demostró que, a pesar de no existir umbral glucémico para el aumento de riesgo de fetos macrosómicos y complicaciones perinatales, es importante mantener controladas las glucemias en la gestante por existir una relación lineal entre niveles de glucemia y complicaciones materno-fetales, por lo que es necesaria la práctica de autocontroles de la glucemia capilar tanto preprandiales como, especialmente, posprandiales².

Los objetivos de control glucémico para la American Diabetes Association (ADA)³ se basan en las recomendaciones del quinto International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus⁴, y son los que se reflejan en la tabla 1. Estos también son compartidos por la Canadian Diabetes Association (CDA)⁵ y por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE)⁶.

Para el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) los objetivos en la automonitorización glucémica deben individualizarse. Si se trata de una seguridad alcanzable, sin riesgo de hipoglucemias, la glucemia basal debe mantenerse < 90 mg/dl y 1 hora posprandial por debajo de 140 mg/dl. Aunque el pico máximo de glucemia posprandial se produce alrededor de los 90 minutos tras la ingesta, existe variabilidad individual (en la obesidad, por ejemplo, este aparece atrasado). La hemoglobina glucosilada no debe utilizarse rutinariamente para evaluar el control glucémico en el segundo y tercer trimestre del embarazo. Las mujeres tratadas con insulina deberían realizar un control de glucemia antes de ir a la cama⁷.

Existe la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados para confirmar un control glucémico óptimo que minimice los efectos deletéreos tanto en la gestante como en el neonato⁸. Hasta la armonización de estas directrices, la ADA recomienda individualizar y establecer objetivos basados en la experiencia clínica.

Con respecto a la presión arterial, los objetivos para la DMG son 110-129 mmHg de presión arterial sistólica y 65-79 mmHg de diastólica. Cifras inferiores se asocian a retrasos en el crecimiento fetal. Los fármacos antihipertensivos de elección son la metildopa, el labetalol, el diltiazem, la clonidina y la prazosina. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas del receptor

Tabla 1
Objetivos de control glucémicos (mg/dl)

	Glucemia basal	1 hora posprandial	2 horas posprandial
ADA, CDA	< 95	< 140	< 120
NICE	< 90	< 140	
ADA: American Diabetes Association; CDA: Canadian Diabetes Association; NICE: National Institute for Health and Care Excellence.			

de la angiotensina 2 están contraindicados, y no se aconsejan los diuréticos porque la depleción del volumen plasmático podría reducir la perfusión uteroplacentaria⁹.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 2.

Tabla 2 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2+	No existe un punto umbral de glucemia a partir del cual aumenten las complicaciones materno-fetales
Grado de recomendación	Recomendación
✓*	Los objetivos en la automonitorización glucémica deben individualizarse. Si se trata de una seguridad alcanzable, la glucemia basal debe mantenerse < 90-95 mg/dl y 1 hora posprandial por debajo de 140 mg/dl
✓*	Hay que evitar hipoglucemias y cetonurias
✓*	Los objetivos para la presión arterial en la DMG son 110-129 mmHg de presión arterial sistólica y 65-79 mmHg de diastólica
✓*	Es importante promover de forma precoz la lactancia materna

BIBLIOGRAFÍA

1. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al.; for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352: 2477-86.
2. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
3. American Diabetes Association. Position statement. Management of diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 2015;38:S77-9.
4. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, De Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 2):S251-60.
5. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Thompson D, Berger H, Feig D, Gagnon R, Kader T, et al. Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S168-83.
6. Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE). Documento de consenso. Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo. *Av Diabetol* 2006;22:73-87.
7. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Diabetes in pregnancy management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. London: RCOG Press; 2008.
8. Hernández TL. Glycemic targets in pregnancies affected by diabetes: historical perspective and future directions. *Curr Diab Rep* 2014;15:565.
9. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996;335:257-65.



ANEXO

**TABLAS DE NIVELES DE EVIDENCIA
Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN**

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN

	Niveles de evidencia
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos
1–	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohorte o de casos y controles. Estudios de cohorte o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal
2+	Estudios de cohorte o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2–	Estudios de cohorte o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como informes de casos, series de casos o estudios descriptivos
4	Opinión de expertos
	Grados de recomendación
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos
B	Un volumen de evidencia compuesto por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia compuesto por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2++
D	Evidencia de nivel 3 o 4; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+
	Buena práctica clínica
✓*	Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor
*En ocasiones el grupo elaborador se percató de algún aspecto práctico importante sobre el que se quiere hacer énfasis, para el cual no existe, probablemente, ninguna evidencia que lo soporte. En general estos casos son sobre algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos se valoran como puntos de buena práctica clínica y se representan con el símbolo ✓.	

Niveles de evidencia	Tipo de evidencia
Ia	Revisión sistemática con homogeneidad de estudios de nivel 1
Ib	Estudios de nivel 1
II	Estudios de nivel 2
	Revisión sistemática de estudios de nivel 2
III	Estudios de nivel 3
	Revisión sistemática de estudios de nivel 3
IV	Consensos, opiniones de expertos sin valoración crítica explícita
Estudios de nivel 1	Cumplen:
	• Comparación enmascarada con una prueba de referencia («patrón de oro») válida • Espectro adecuado de pacientes
Estudios de nivel 2	• Presentan solo uno de estos sesgos: • Población no representativa (la muestra no refleja la población donde se aplicará la prueba) • Comparación con el patrón de referencia («patrón de oro») inadecuado (la prueba que se ha de evaluar forma parte del patrón de oro o el resultado de la prueba que se ha de evaluar influye en la realización del patrón de oro) • Comparación no enmascarada • Estudios casos control
Estudios de nivel 3	Presentan dos o más de los criterios descritos en los estudios de nivel 2

Recomendación	Evidencia
A	Ia o Ib
B	II
C	III
D	IV

