

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Volumen 02 - Número 03 - 2011
Periodicidad trimestral



01 Editorial
Epidemiología de la diabetes
mellitus

Josep Franch Nadal

Página 106

02 Antidiabéticos orales
e hipoglucemias

Manel Mata Cases

Página 111

03 Recetando ejercicio físico
en el paciente con diabetes
tipo 2

Serafin Murillo García

Página 125

04 Diabetes y Ramadán: caso
clínico

M.ª Florencia Patitucci Gómez

Página 132

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

Mateu Seguí Díaz

Página 139

06 ¿Qué pasó hasta el siglo XVI?

Juan Carlos Álvarez Torices

Página 153

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



Director:
Pedro Muñoz Cacho

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

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

Web redGDPS:
www.redgdps.org



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

Depósito legal:
ISSN: 2013-7923

© Copyright 2011: De los autores.
© Copyright de la edición 2011. EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L. Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

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

Como ilustración general de la temática tratada en esta publicación, la imagen de portada muestra adipocitos rellenos de lípidos vistos por microscopía electrónica.

SUMARIO:

EDITORIAL

Epidemiología de la diabetes mellitus 106
Josep Franch Nadal

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Antidiabéticos orales e hipoglucemias 111
Manel Mata Cases

HABILIDADES PRÁCTICAS

Recetando ejercicio físico en el paciente con diabetes tipo 2 125
Serafín Murillo García

CASO CLÍNICO

Diabetes y Ramadán: caso clínico 132
M.ª Florencia Patitucci Gómez

BIBLIOGRAFÍA

Recopilación de comentarios de artículos del blog de la redGDPS:
<http://redgedaps.blogspot.com> 139
Mateu Seguí Díaz

HISTORIA DE LA DIABETES

¿Qué pasó hasta el siglo XVI? 153
Juan Carlos Álvarez Torices

Epidemiología de la diabetes mellitus

Josep Franch Nadal

Médico de familia. Área Básica de Salud Raval Sud.
Barcelona

«La diabetes es una enfermedad espantosa, pero, por fortuna, no muy frecuente, que se caracteriza por la fusión de la carne y de los miembros y su paso a la orina. El enfermo orina incesantemente; es como si se le abriera un acueducto. Cuando la enfermedad está totalmente establecida, la vida es corta y desagradable. La sed es insaciable y el desgraciado enfermo no cesa de hacer aguas. Si se abstiene de beber, su boca se seca, su cuerpo se requema y sus entrañas se abrasan. Pronto se presentan náuseas, la sed se hace más intensa y en un plazo no lejano el enfermo expira.»
Areteo de Capadocia

Desde Areteo hasta nuestros días, la palabra «diabetes» es sinónimo de preocupación, de prohibiciones, de problemas, de miedo; tanto para la población general como para los profesionales sanitarios. Es la patología metabólica crónica de mayor prevalencia y constituye un problema sanitario cada vez más frecuente y de enorme impacto. Según la International Diabetes Federation (IDF)¹, las cifras son concluyentes: la diabetes afecta a más de 280 millones de personas en el mundo, cada 10 segundos dos personas desarrollan una diabetes, cada 10 segundos se muere una persona por la diabetes o sus complicaciones, la diabetes es la responsable de que cada minuto se amputen dos extremidades y es la causa más importante de ceguera y de insuficiencia renal en el mundo occidental. La diabetes multiplica enormemente el coste sanitario; en el 2010 se gastaron aproximadamente 425 billones de dólares por este motivo en el mundo. Estas cifras son impresionantes, ¿verdad? Pero son sólo números.

El gran problema es el progresivo incremento de la prevalencia de la enfermedad, que estamos sufriendo de manera global, hasta convertirla en la epidemia del siglo XXI. Según la misma IDF, la prevalencia mundial actual de diabetes es del 6,6% (aunque evidentemente es mucho más alta debido al infradiagnóstico, especialmente en algunas regiones). Las

previsiones para el 2030 son de un espectacular aumento en todo el mundo (54%), que en África y el Oriente Medio será superior al 90% (figura 1).

Datos mucho más recientes (y probablemente más reales) de Danei et al.² analizan la evolución de la prevalencia de diabetes mellitus (DM) ajustada por edad a partir de datos de los países donde existen estudios fiables: en 1980 la prevalencia mundial de DM era del 8,3% para los hombres y del 7,5% para las mujeres. En el 2008 estas cifras se habían incrementado hasta el 9,8% en hombres (+18%) y el 9,2% en mujeres (+23%).

En España, en la década de los noventa se iniciaron los estudios poblacionales destinados a establecer la prevalencia y los factores de riesgo de la DM tipo 2 (DM2) en nuestro país. Unas magníficas revisiones sobre estos trabajos se pueden encontrar en los artículos de Goday³ y Valdes⁴, donde también se observa la tendencia creciente desde el primer estudio en León en 1992 (prevalencia del 5,6%) hasta los últimos del 2006 con prevalencias entre el 13 y el 14,8%.

Figura 1: Las siete regiones definidas por la International Diabetes Federation y la proyección del número de personas adultas (20-79 años) con diabetes en el período 2010-2030



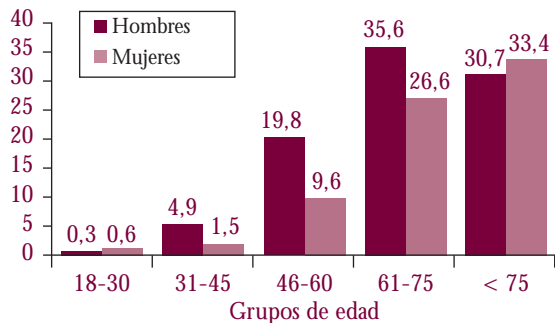
En el 2007 la Sociedad Española de Diabetes y el CIBERDEM pusieron en marcha un gran estudio epidemiológico nacional sobre más de 5.000 personas, metodológicamente muy correcto, que está empezando a responder a muchas de las dudas que teníamos. Se trata del estudio di@bet.es⁵.

Así, por ejemplo, sabemos que la prevalencia de DM2 entre la población mayor de 18 años en España es del 13,8% (intervalo de confianza del 95%: 12,8-14,7%) (figura 2) y que la prevalencia de «prediabetes» es del 14,8%.

Sabemos, asimismo, que el 33,7% de las DM2 permanecen ignoradas, con una alarmante relación DM conocida/ignorada de aproximadamente 2/1 (figura 3), a pesar de la más que aceptable situación sanitaria de nuestro país.

En este estudio los principales factores de riesgo para desarrollar una diabetes fueron la edad, el sexo masculino, los niveles educacionales bajos, la historia familiar de DM, la presencia de hipertensión arterial y la obesidad, especialmente la de predominio abdominal; *odds ratio*: 2,20 (figura 4).

Figura 2: Prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 en los distintos grupos de edad



Era muy importante saber dónde estábamos en el tema de la epidemiología de la DM en nuestro país, porque es imprescindible poner en marcha medidas sanitarias que intenten frenar el impacto de esta epidemia.

Figura 3: Relación de la diabetes mellitus conocida/ignorada en los distintos grupos de edad

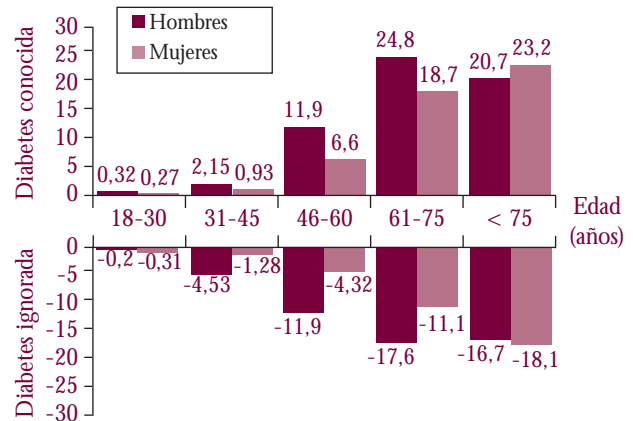
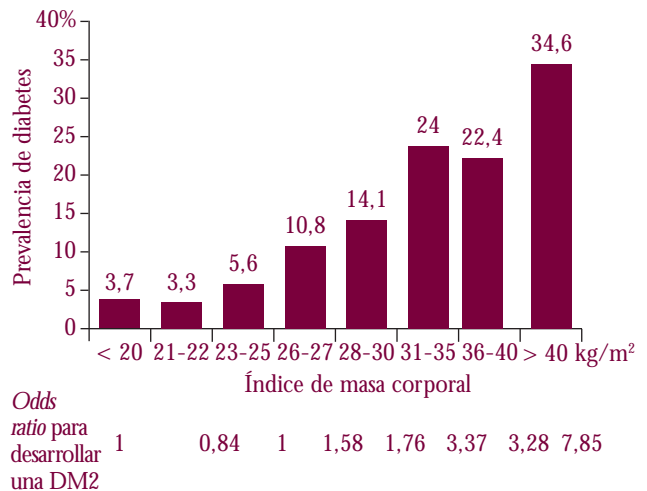


Figura 4: Papel de la obesidad como factor de riesgo para desarrollar una diabetes mellitus tipo 2 (DM2)



BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. Diabetes atlas. 4 ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2009.
2. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011; DOI:10.1016/S0140-6736(11)60679-X.
3. Goday A. Epidemiology of diabetes and its non-coronary complications. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:657-70.
4. Valdes S, Rojo G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin (Barc)* 2007;129:352-5.
5. Soriguer F, Goday A, Boch A, Bordiú E, Calle A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain. *Di@bet.es Study*. *Diabetologia*. En prensa 2011.

Antidiabéticos orales e hipoglucemia

Manel Mata Cases

Centro de Atención Primaria La Mina. Sant Adrià de Besòs (Barcelona). Coordinador del Grup d'Estudi de la Diabetis en Atenció Primària (GEDAPS) de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFIC). Miembro de la Red GDPS

INTRODUCCIÓN

Actualmente se considera que la hipoglucemia es uno de los principales factores limitantes para lograr los objetivos de control glucémico dirigidos a prevenir las complicaciones crónicas de la diabetes¹⁻³. La gravedad de los episodios es muy variable y va desde pequeñas alteraciones de conducta o temblor hasta la pérdida de conciencia, y puede afectar notablemente a la calidad de vida y la productividad de las personas con diabetes³⁻⁵. La presencia de episodios hipoglucémicos frecuentes es un factor de riesgo para desarrollar hipoglucemias asintomáticas o desapercibidas, que en algunos estudios llegan a afectar a casi la mitad de los pacientes diabéticos⁶ y que pueden estar detrás de un posible aumento de la mortalidad atribuible a las hipoglucemias³.

La frecuencia de episodios hipoglucémicos depende del tipo de diabetes, del tratamiento hipoglucemiante empleado y de factores de riesgo individuales que predisponen a su aparición. La frecuencia es mayor en los pacientes tratados con insulina que con antidiabéticos orales, y entre éstos, con los fármacos que aumentan la secreción de insulina como las sulfonilureas y las glinidas, tal como han mostrado diferentes metaanálisis⁷⁻¹⁰. En cambio, otros fármacos orales como las glitazonas, los inhibidores de las α -glucosidasas y los inhibidores de la dipeptidil dipeptidasa 4 (IDPP4) han mostrado un riesgo similar al del placebo.

En los últimos años se ha prestado una gran atención al riesgo de hipoglucemia relacionado con la voluntad de hacer ayuno durante el Ramadán en las personas de religión musulmana, lo que también puede hacer preferible la elección de antidiabéticos orales con un menor riesgo de hipoglucemia¹¹.

En este artículo revisaremos los aspectos que relacionan la hipoglucemia con los antidiabéticos orales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a partir de los diferentes ensayos clínicos y revisiones sobre el tema que se han publicado en los últimos años.

LA HIPOGLUCEMIA COMO COMPLICACIÓN AGUDA DE LA DIABETES

Definición y clasificación

El cerebro es dependiente del aporte continuo de glucosa como fuente principal energética y, cuando los niveles plasmáticos caen a un nivel crítico, las funciones cerebrales se ven afectadas, lo que conduce a confusión, convulsiones, coma o incluso la muerte cerebral¹.

El grupo de trabajo sobre hipoglucemias de la American Diabetes Association² define la hipoglucemia sintomática documentada como cualquier evento clínico en el que concurren los síntomas típicos de una hipoglucemia junto con una medición de glucemia plasmática menor de 70 mg/dl (3,9 mmol/l), cifra en la que se activan los mecanismos contrarreguladores (tabla 1). Sin embargo, los síntomas pueden aparecer con niveles más altos cuando se produce un descenso rápido de la glucemia, especialmente en los pacientes de larga evolución o cuando se intensifica el tratamiento farmacológico. En la práctica se dividen en moderadas (*mild*, en inglés), cuando el paciente es capaz de resolverlas por sí mismo, y graves (*severe*, en inglés), cuando se requiere la atención de una tercera persona^{1,2}.

Clinica

La hipoglucemia puede producir una gran variedad de síntomas y signos: desde un comportamiento inadecuado hasta pérdida de la conciencia. Además la sintomatología varía de manera importante entre los pacientes, e incluso la forma de presentarse va cambiando a lo largo del tiempo en el mismo sujeto¹. La forma grave puede llevar a cuadros convulsivos, hemiplejía transitoria, fracturas o coma, y en ocasiones provocar eventos cardiovasculares o incluso la muerte. Sin embargo, las hipoglucemias no parecen producir secuelas neuropsicológicas en las personas adultas¹.

Tabla 1: Clasificación de la hipoglucemia según el grupo de trabajo de la American Diabetes Association²

| | |
|---|---|
| 1. Hipoglucemia grave | Evento clínico que requiere la asistencia activa de otra persona para administrar carbohidratos, glucagón u otras maniobras de resucitación |
| 2. Hipoglucemia sintomática documentada | Evento clínico en el que los síntomas típicos de hipoglucemia se acompañan de una medición de glucemia plasmática < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) |
| 3. Hipoglucemia asintomática | Cuando no existen síntomas típicos, pero se registra una glucemia plasmática < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) |
| 4. Probable hipoglucemia sintomática | La persona refiere síntomas típicos de hipoglucemia, pero no se dispone de una determinación de glucosa plasmática |
| 5. Hipoglucemia relativa | La persona refiere algún síntoma típico de hipoglucemia, pero presenta glucosa plasmática > 70 mg/dl (3,9 mmol/l) |

Los síntomas y signos somáticos son el resultado de la estimulación del sistema nervioso autónomo por la hipoglucemia. El temblor, las palpitaciones o la ansiedad son síntomas adrenérgicos; en cambio, la sudoración, la sensación de hambre o las parestesias son colinérgicos. Los síntomas neuroglucopénicos aparecen cuando la glucemia desciende por debajo de 45 mg/dl. Son el resultado de la privación cerebral de glucosa e incluyen sensación de calor, debilidad o fatiga, confusión o dificultad de concentración, así como cambios en el comportamiento, y pueden conducir a las convulsiones, el coma o la muerte cerebral². Los signos debidos a la neuroglucopenia pueden presentarse sin que la persona haya manifestado clínica simpática previa, especialmente en pacientes con larga evolución de la enfermedad. Ocasionalmente pueden manifestarse déficits neurológicos focales, como diplopía o hemiparesia. Las alteraciones electrocardiográficas como el alargamiento del QT se han relacionado con la aparición de arritmias graves o muerte súbita en el paciente diabético^{1,3}.

Hipoglucemias nocturnas

Un número importante de episodios hipoglucémicos tiene lugar durante la noche, al tratarse del período interprandial más prolongado y no percibir el paciente los síntomas durante el sueño. Son prácticamente exclusivas de pacientes tratados con insulina o sulfonilureas. A veces se manifiestan por sudoración, cefalea, pesadillas, mareo o confusión mental al despertar, hormigueo de extremidades o hipotermia.

Hipoglucemias asintomáticas

Las hipoglucemias asintomáticas o desapercibidas se atribuyen a la ausencia de síntomas simpáticos, por lo que la primera manifestación clínica será la neuroglucopenia, que conlleva que muchas veces ya sea tarde para que el paciente pueda tratar por sí mismo el episodio². Así, en un estudio con regis-

tro continuo (monitorización) de la glucosa en pacientes con DM2, un 46,6% de los pacientes presentó alguna hipoglucemia asintomática, cifra no muy diferente de la mostrada por los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) del estudio⁶.

En la diabetes de larga evolución, la existencia de una neuropatía autonómica agrava la hipoglucemia desapercibida, reduciendo, retrasando y a veces anulando la contrarregulación hormonal, por lo que las hipoglucemias pueden aumentar en frecuencia y pasar desapercibidas¹. Por el contrario, los pacientes en las fases iniciales de la enfermedad tienen una respuesta contrarregulatoria exagerada, por lo que fácilmente oscilan entre la hipoglucemia y la hiperglucemia grave como mecanismo de compensación. La repetición de hipoglucemias y los tratamientos enérgicos para reducir niveles muy elevados de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) podrían explicar el mayor número de muertes súbitas en las ramas de tratamiento intensivo observado en los estudios ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)¹², y VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)¹³, en los que se incluyeron pacientes de largo tiempo de evolución y con complicaciones cardiovasculares. Además, en el estudio ACCORD hubo un exceso de mortalidad total y cardiovascular que llevó a la suspensión prematura del estudio y que se comentará ampliamente más adelante¹².

Causas desencadenantes y factores predisponentes

Hay numerosos factores que contribuyen a la aparición de la hipoglucemia: unos relacionados con las características del propio paciente, otros con los fármacos o con los hábitos y estilos de vida del paciente.

Las causas desencadenantes más habituales en los pacientes tratados con insulina o secretagogos son la disminución de la cantidad de carbohidratos en las comidas, el retraso de una ingesta, la omisión de algún suplemento entre las comidas principales, el aumento de la actividad física sin un aporte suficiente

de carbohidratos, los errores en la dosificación de sulfonilureas o insulina y la ingesta excesiva de alcohol. Otros aspectos como el ayuno durante el Ramadán o el impacto de objetivos demasiado estrictos (tratamiento intensivo) se analizarán más adelante.

Los principales factores predisponentes son la presencia de insuficiencia renal u otras comorbilidades y la edad avanzada. Entre las primeras debe tenerse en cuenta la posible interacción de las sulfonilureas con otros fármacos (acenocumarol, alopurinol, b-bloqueantes, ciprofloxacino, fibratos, fluconazol, miconazol, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y salicilatos); la insuficiencia renal crónica, por estar reducida la eliminación de fármacos secretagogos y porque comporta una reducción de los requerimientos de insulina, y la insuficiencia hepática o el alcoholismo crónico, por una menor disponibilidad de glucógeno para afrontar la hipoglucemia. También en el caso de prescripción de insulina durante una enfermedad intercurrente o que requiere el empleo de corticosteroides, pues al mejorar o desaparecer la enfermedad de base, o al reducir la dosis de esteroides, si no se reducen las dosis de insulina aumenta el riesgo de que se presente una hipoglucemia grave.

Debemos prestar especial atención a la edad del paciente, pues es en las personas de edad avanzada en las que se suman más factores predisponentes, por lo que las hipoglucemias pueden ser más peligrosas, ya que se suelen acumular varias comorbilidades y la capacidad de reacción para prevenir o corregir precozmente una hipoglucemia está disminuida. Consecuentemente, se pueden producir conductas de riesgo, accidentes o caídas que pueden comportar un empeoramiento de su calidad de vida o incluso la muerte. El deterioro cognitivo y la disminución de la función renal de los ancianos se han mostrado como factores independientes que aumentan el riesgo de hipoglucemia, por lo que podríamos decir que «se defienden peor» de esta complicación. Así pues, en pacientes con edad superior a 75 años no se debería intensificar el tratamiento, manteniendo como objetivo una $HbA_{1c} < 7,5\%$, o incluso superior, ya que no se ha demostrado que un control glucémico estricto prevenga las complicaciones crónicas en este grupo de edad, y en cambio aumenta el riesgo de hipoglucemia.

Consecuencias de la hipoglucemia

Ya hemos dicho que la hipoglucemia grave puede comportar convulsiones, caídas y fracturas en pacientes ancianos, desencadenar eventos cardiovasculares e incluso la muerte. Sin embargo, también debemos tener en cuenta el impacto de las hipoglucemias menos graves en la calidad de vida: el miedo a sufrir nuevos episodios es un impedimento para conseguir un control glucémico óptimo, pero también comporta una peor puntuación en los cuestionarios de calidad de vida, ansiedad y depresión, una menor satisfacción con el tratamiento y una menor adheren-

cia a éste³⁻⁵. De hecho, se ha constatado que los diabéticos tienen más miedo a la hipoglucemia que a las complicaciones crónicas de la diabetes². También deberían tenerse en cuenta aspectos sociales como la conducción de vehículos, la actividad laboral o recreativa, los viajes y un sinfín de actividades cotidianas que pueden verse limitadas o incluso poner en situación de peligro al paciente. Finalmente, desde el punto de vista económico, el tratamiento de los eventos hipoglucémicos graves ocasiona un incremento de los costes sanitarios y pérdidas de productividad^{3,5}.

Control glucémico estricto y riesgo de hipoglucemia

En los últimos años se han publicado varios ensayos clínicos en los que se han comparado estrategias terapéuticas más o menos intensivas, y se ha observado en todos ellos un incremento de las hipoglucemias graves¹²⁻¹⁵. Se ha tratado de implicar el nivel de HbA_{1c} alcanzado, aunque en la opinión de los expertos se debería atribuir más bien a las pautas terapéuticas o las características de los pacientes. Así, por ejemplo, en el estudio ACCORD, con objetivos muy estrictos ($HbA_{1c} < 6\%$ en el grupo intensivo frente a HbA_{1c} entre el 7 y el 8% en el convencional, con una media de HbA_{1c} conseguida del 6,4 frente al 7,5%, respectivamente), la incidencia anual de hipoglucemia grave fue alta en ambas ramas: un 3,14% en la de tratamiento intensivo y un 1,03% en la de tratamiento convencional. Por tanto, el riesgo fue tres veces mayor en el grupo intensivo¹⁵. En el análisis epidemiológico retrospectivo del estudio ACCORD sobre los factores predisponentes a la hipoglucemia grave¹⁵, la edad, la existencia previa de episodios de hipoglucemia grave, los valores elevados de HbA_{1c} (peor control glucémico), el tratamiento previo con insulina, el sexo femenino, la etnia afroamericana y el nivel cultural bajo se asociaron a un mayor riesgo de hipoglucemia grave¹⁵.

Por su parte, en el estudio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation), con un objetivo de $HbA_{1c} < 6,5\%$ (rama intensiva, tratamiento de inicio con una sulfonilurea [gliclazida]) frente al usual (rama convencional según protocolos locales), las tasas fueron notablemente inferiores: un 0,7% por paciente-año en la intensiva y un 0,4% por paciente-año en la convencional (*hazard ratio* [HR]: 1,86; $p < 0,001$) a pesar de conseguir una media de HbA_{1c} del 6,5 frente al 7,3%, valores similares a los conseguidos en el estudio ACCORD y sin que se observara un incremento de la mortalidad en la rama de tratamiento intensivo¹⁴. Cabe señalar que en el estudio ACCORD el porcentaje de pacientes insulinizados fue mucho más elevado en ambas ramas (el 77 frente al 55%, en las ramas intensiva y convencional, respectivamente)¹² que en el estudio ADVANCE (el 40 frente al 24%, respectivamente)¹⁴, y ya hemos dicho que el tratamiento con insulina fue un predictor de hipoglucemia grave en el estudio ACCORD¹⁵ y, como veremos a continuación, la hipoglucemia grave lo fue de la mortalidad¹².

Hipoglucemia grave y aumento de la mortalidad en los estudios de control intensivo

Como es bien conocido, el estudio ACCORD se dio por finalizado prematuramente por un exceso significativo de la mortalidad total del 22% en la rama de tratamiento intensivo, pero este hecho no se ha podido atribuir únicamente al mayor riesgo de hipoglucemia grave observado en dicha rama¹⁵. Así, en el análisis epidemiológico retrospectivo del estudio sobre la relación entre hipoglucemia grave y mortalidad, el antecedente de alguna hipoglucemia grave en cualquiera de las dos ramas del estudio se asoció con un exceso de mortalidad significativo, y fue incluso mayor en el grupo convencional (HR ajustada: 2,3) que en el intensivo (HR ajustada: 1,41)¹². De hecho, entre los participantes que experimentaron al menos un episodio de hipoglucemia grave que requirió la atención de terceras personas en la rama intensiva, la mortalidad fue menor que en la rama convencional, aunque la diferencia no fue significativa (HR: 0,74); sin embargo sí que fue significativa cuando se incluyó en el análisis sólo las hipoglucemias graves que requirieron atención médica (HR: 0,55)¹².

También en el estudio VADT se observaron unas tasas muy altas de hipoglucemia grave, tanto en la rama intensiva (el 21% de pacientes) como en la convencional (10%), de tal manera que los pacientes que sufrieron alguna hipoglucemia grave tuvieron un incremento del 88% de eventos cardiovasculares y una mortalidad tres veces superior¹³. Finalmente, también en el análisis epidemiológico del riesgo de hipoglucemia del estudio ADVANCE la hipoglucemia grave en el conjunto de pacientes se asoció a un incremento de la mortalidad cardiovascular y total (HR: 2,68 y 2,69, respectivamente; $p < 0,001$), aunque, como afirman los autores, no puede descartarse que únicamente se trate de un marcador de la fragilidad de los pacientes que las sufrieron¹⁴.

Así pues, podemos concluir que un tratamiento glucémico intensivo como el que se pretendía en los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT en pacientes de larga evolución y/o con complicaciones crónicas comporta un aumento del riesgo de hipoglucemia grave, y ésta se asocia a un incremento de la mortalidad¹²⁻¹⁵. Los resultados de los tres estudios sugieren que se debe mantener un control glucémico menos estricto en los pacientes que han tenido uno o más episodios de hipoglucemia grave, priorizando la prevención de las hipoglucemias graves por encima de los objetivos de control.

Riesgo de hipoglucemia durante el ayuno del Ramadán

Aunque no están obligados, muchos pacientes musulmanes prefieren seguir el precepto del ayuno diurno durante el Ramadán, lo que conlleva un aumento del riesgo de hipoglucemia en los pacientes tratados con hipoglucemiantes. Di-

ferentes documentos han analizado los riesgos de la hipoglucemia y han propuesto cambios tanto en las pautas insulínicas como en los antidiabéticos orales que se deben ingerir o administrar después de la puesta de sol. En una revisión reciente sobre los efectos del ayuno del Ramadán y el riesgo de hipoglucemia, se aconseja evitar las sulfonilureas con un elevado riesgo de hipoglucemia, como la glibenclamida, y en su lugar utilizar dosis únicas de glimepirida o gliclazida en la ingesta de después de la puesta del sol (*iftar*)¹¹. En este documento se consideran de bajo riesgo los pacientes tratados con dieta sola, metformina, IDPP4 y glitazonas. Todos ellos se deberían administrar en la cena después de la puesta de sol (*iftar*) y si fuera precisa una dosis elevada de metformina se podría repartir en dos dosis, de manera que se administrase la dosis menor en la ingesta justo antes del amanecer (*suhur*). También los fármacos que se toman habitualmente en las tres comidas (repaglinida y acarbosa) deberían administrarse únicamente en las ingestas del *suhur* y el *iftar*¹¹. En un reciente estudio observacional comparativo durante el Ramadán, la vildagliptina comportó un menor riesgo de hipoglucemia que la gliclazida, ambas añadidas a la metformina, y consiguieron un control glucémico similar¹⁶.

Frecuencia de la hipoglucemia en estudios observacionales

Es difícil interpretar y comparar los resultados de estudios en que se analizan las frecuencias de las hipoglucemias, ya que la metodología y los criterios para considerar la hipoglucemia son heterogéneos y, sobre todo, porque al ser retrospectivos es difícil que el paciente recuerde y pueda referir con exactitud el número de episodios. Y eso sin tener en cuenta que un número importante de ellas son asintomáticas. Por eso son más fiables los datos provenientes de estudios que incluyen únicamente la hipoglucemia grave. Así, por ejemplo, en un estudio de base poblacional escocés en Tayside⁷ de un año de duración basado en el cruce de los registros electrónicos de atención primaria con los de los servicios de emergencias y los departamentos de urgencia de los hospitales, las tasas de emergencias atendidas y tratadas como hipoglucemias graves fueron mucho mayores en los pacientes tratados con insulina, tanto DM1 como DM2 (11,5 y 11,8 eventos por paciente-año, respectivamente) que en los pacientes tratados con sulfonilureas (0,9 por 100 pacientes-año) o metformina (0,05 por 100 pacientes-año)⁷. Además del tratamiento con insulina, los factores predictores de hipoglucemia grave que se mostraron significativos fueron la edad avanzada, la mayor duración de la diabetes y los niveles elevados de HbA_{1c}, aunque también se observó una asociación más débil con las carencias socioeconómicas y el sexo masculino⁷. Aplicando la prevalencia de diabetes y las tasas de incidencia de hipoglucemia grave observadas en Tayside al conjunto del Reino Unido, los autores estimaron un coste

anual directo del tratamiento de la hipoglucemia grave en el Reino Unido de casi 13 millones de libras esterlinas⁷.

ANTIDIABÉTICOS ORALES Y RIESGO DE HIPOGLUCEMIA

Aunque no disponemos de ensayos clínicos aleatorizados cuyo objetivo principal sea comparar las tasas de hipoglucemias entre antidiabéticos orales, sí que se han publicado varios metaanálisis de estudios que incluyen entre las variables secundarias este efecto adverso⁸⁻¹⁰. Sin embargo, debe tomarse en consideración que la incidencia de hipoglucemias en los ensayos está probablemente subestimada debido a la variabilidad de la sintomatología, ya que pueden pasar desapercibidas en numerosas ocasiones. Además la frecuencia de hipoglucemia puede variar dependiendo de los niveles de HbA_{1c} al inicio del ensayo, los tratamientos de base de los pacientes y los objetivos más o menos estrictos de cada estudio.

Metformina

Actualmente constituye el tratamiento de elección en la DM2; uno de sus principales motivos es la práctica ausencia de hipoglucemias cuando se utiliza en monoterapia. Aunque pueden ocurrir, su frecuencia es la misma que la que se da en los pacientes tratados sólo con dieta³. Tanto en el ensayo UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) como en otros ensayos clínicos, las tasas son similares a las del grupo de control (dieta o placebo) y notablemente inferiores a las de las sulfonilureas e insulina^{3,8,17}. Así, por ejemplo, en el estudio UKPDS el porcentaje de pacientes que sufrió una hipoglucemia grave fue del 5,5% para los pacientes tratados con insulina basal + rápida, del 3,8% para la insulina basal, del 1,2% para las sulfonilureas, del 0,3% para la metformina y del 0,1% para la dieta. Los correspondientes valores para las hipoglucemias totales fueron del 32,6%; 21,2%; 7,9%; 1,7% y 0,8%, respectivamente^{17,18}. A pesar de que la metformina por sí misma no aumenta la secreción de insulina, cuando se añade a un paciente que está tomando un secretagogo o insulina (al mejorar la metformina la sensibilidad a la insulina) puede aumentar el riesgo de hipoglucemia.

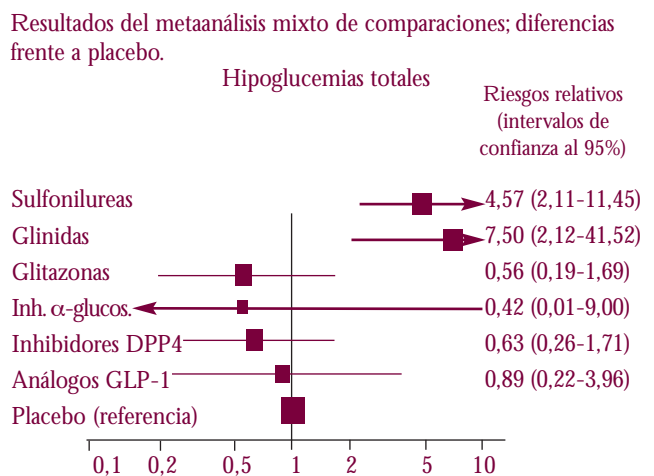
Actualmente la metformina se considera el patrón de referencia para calcular el riesgo de hipoglucemias de otros fármacos tanto en ensayos clínicos como en estudios observacionales. Para comparar el riesgo de hipoglucemia de los demás antidiabéticos orales hemos tomado el metaanálisis de Phung et al.⁸, en el que se analizan los riesgos comparados al añadir un segundo antidiabético a pacientes tratados previamente con metformina en 11.198 pacientes de 27 ensayos clínicos con una duración no superior a 52 semanas (figura 1).

Glitazonas

En estudios en monoterapia, la frecuencia de hipoglucemias de las glitazonas (o tiazolidinedionas) no ha sido significativamente diferente a la del placebo y es similar a la observada con metformina. No se ha publicado ningún caso de hipoglucemia grave. Tras la retirada del mercado europeo de la rosiglitazona en 2010, la pioglitazona es el único representante de este grupo terapéutico.

Las glitazonas disponen de grandes ensayos clínicos a largo plazo, en los que las tasas de hipoglucemia fueron menores que las de sus comparadores¹⁹⁻²¹. Así, en el estudio ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) en pacientes con diagnóstico reciente, el porcentaje de pacientes que tuvo una hipoglucemia grave al cabo de cinco años fue del 0,1% con rosiglitazona, del 0,1% con metformina y del 0,6% con glibenclamida. El porcentaje de pacientes con alguna hipoglucemia fue del 9,8%; 11,6% y 38,7%, respectivamente¹⁹. También en el estudio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes), en que se comparó la adición de un segundo fármaco (rosiglitazona frente a glibenclamida o metformina) cuando había fracasado la monoterapia con metformina o glibenclamida, el porcentaje de pacientes con alguna hipoglucemia al cabo de cinco años fue del 5% con la combinación de rosiglitazona + metformina, del 16% con la de rosiglitazona + glibenclamida y del 18% con la de metformina + glibenclamida. Sin embargo, las hipoglucemias graves, aun siendo muy infrecuentes, lo fueron más en los que recibieron rosiglitazona que en los que recibieron sulfonilurea + metformina (un 0,7 y un 0,3%, respectivamente)²⁰.

Figura 1: Metaanálisis del riesgo de hipoglucemia de los antidiabéticos no insulínicos añadidos a metformina en 27 ensayos clínicos (n = 11.198)



Inh. α-glucos.: inhibidores de las alfa-glucosidasas, DPP4: dipeptidil peptidasa 4; GLP-1: glucagon like peptide-1. Phung OJ, et al. JAMA 2010;303:1410-18⁸.

En cuanto a la pioglitazona, en el estudio PROACTIVE (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events), en prevención secundaria, la tasa de hipoglucemia grave por 100 pacientes-año fue de 1,1 con pioglitazona frente a 0,6 con placebo, hecho atribuible a la reducción adicional de la HbA_{1c} observada en el grupo de la pioglitazona (-0,5%). Sin embargo, la frecuencia de hipoglucemias totales fue del 8% con pioglitazona y del 16% con placebo, dato probablemente relacionado con el mayor uso de insulina, casi el doble, en el grupo asignado a placebo²¹. Teniendo en cuenta el tratamiento previo que recibían los pacientes, los porcentajes de pacientes que sufrieron alguna hipoglucemia fueron del 42,2% con pioglitazona y del 29,1% con placebo en los tratados con insulina, del 27,4 frente al 19,8% en los que recibían sulfonilurea + metformina, del 21 frente al 13% en los que recibían una sulfonilurea y, en cambio, del 8 frente al 13% en los que recibían sólo metformina²¹. También en un ensayo clínico con 630 pacientes, en que se comparó la pioglitazona con una sulfonilurea durante dos años, el porcentaje de pacientes que sufrió alguna hipoglucemia con gliclazida (titulada hasta 160 mg/12 horas) y pioglitazona (titulada hasta 45 mg/día) fue del 11 y del 2%, respectivamente, y la reducción de la HbA_{1c} fue en torno al 1% con ambos fármacos²².

Finalmente, en el metaanálisis de Phung et al. sobre los efectos del segundo antidiabético cuando se añade a metformina, también se observó una reducción no significativa del riesgo de hipoglucemia al agregar una glitazona (HR: 0,56) respecto de placebo (figura 1)⁸. Así pues, la combinación de pioglitazona y metformina constituye una alternativa a la clásica de sulfonilurea y metformina cuando existe un riesgo elevado de hipoglucemia y no hay contraindicación de pioglitazona²³⁻²⁶. Así, por ejemplo, la guía del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) propone esta alternativa cuando existe un riesgo elevado de hipoglucemia: ancianos, pacientes con patrones de alimentación irregulares o con actividades de riesgo (trabajos en altura, conductores de máquinas o vehículos, etc.)²⁴. No obstante, se deben respetar estrictamente las contraindicaciones de las glitazonas: insuficiencia cardíaca, hepatopatía y fracturas osteoporóticas²³⁻²⁶. Además recientemente se ha observado un ligero incremento del riesgo de cáncer de vejiga con pioglitazona, por lo que también está contraindicada en pacientes con antecedentes de esta neoplasia, hematuria no filiada y/o factores de riesgo, como la edad avanzada, que predisponen a ella²⁷.

Inhibidores de las α -glucosidasas

La acarbose y el miglitol, por su mecanismo de acción (retardo de la absorción de hidratos de carbono), no causan hipoglucemias, tal como se ha demostrado en el metaanálisis de Phung et al.⁸ (HR: 0,42), aunque la diferencia no fue significativa (figura 1). No aumentan la secreción de insulina; sin embar-

go, debe recordarse que si se presenta un cuadro de hipoglucemia en pacientes que reciben al mismo tiempo un secretagogo o insulina, que sí que pueden producirla, los pacientes deberán tomar preferentemente pastillas de glucosa para resolver la hipoglucemia, pues está inhibida la absorción normal de la sacarosa. A pesar de que este grupo podría constituir una alternativa a las sulfonilureas, en asociación con metformina, su menor potencia que otros antidiabéticos, la necesidad de tres dosis diarias y frecuentes efectos adversos (flatulencia) hacen que se utilicen poco en nuestro medio, y suelen reservarse para pacientes que presentan contraindicaciones o intolerancia a otros fármacos.

Sulfonilureas

Ya hemos dicho que las sulfonilureas constituyen el grupo farmacológico que por su mecanismo de acción comporta un mayor riesgo de hipoglucemias^{1-3,8}; sin embargo, es el grupo que las guías de práctica clínica proponen como principal elección en el segundo escalón, por su menor precio y mayor experiencia de uso en relación con otros antidiabéticos orales. No obstante, las sulfonilureas con vida más larga (como la glibenclamida) producen hipoglucemias que pueden ser prolongadas y recidivantes y que requieren mantener al paciente en observación en los servicios de urgencias por el riesgo de recaída a pesar de que inicialmente respondan al tratamiento. Esto ocurre especialmente en pacientes ancianos, pues pueden estar insuficientemente alimentados o tener otras comorbilidades predisponentes, como la insuficiencia renal o hepática. Precisamente por ello la glibenclamida –que paradójicamente es la sulfonilurea más prescrita en nuestro país y es la que tiene un mayor riesgo de hipoglucemia dentro de este grupo farmacológico– está explícitamente desaconsejada en la mayor parte de guías²³⁻²⁶.

La mayor experiencia de las sulfonilureas en ensayos clínicos proviene del estudio UKPDS, en que se comparó el efecto del control glucémico intensivo de las sulfonilureas (clorpropamida o glibenclamida) o insulina frente a un tratamiento convencional basado en cambios en el estilo de vida¹⁸. La tasa de hipoglucemia grave (uno o más episodios) fue del 0,6% pacientes por año para la glibenclamida y del 0,1% para los pacientes con dieta, significativamente inferiores a las de la insulina (2,3%). Las tasas correspondientes para cualquier episodio de hipoglucemia fueron del 17,7% para la glibenclamida, del 1,2 % para la dieta y del 36,5% para la insulina¹⁸. También en el ya comentado metaanálisis de Phung et al., el incremento del riesgo de hipoglucemia de las sulfonilureas añadidas a metformina fue significativamente mayor que el placebo (HR: 4,57) (figura 1)⁸.

Respecto a las diferencias entre las diversas sulfonilureas, ya hemos comentado el mayor riesgo de hipoglucemia de la glibenclamida, tal como se ha confirmado en un metaanálisis

sis de 21 ensayos clínicos que incluía a 7.047 pacientes, realizado por Gangji et al.⁹, en el que el riesgo fue significativamente superior al del resto de secretagogos (HR: 1,52) (figura 2). Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a otras complicaciones como el aumento de peso, mortalidad y nuevos eventos cardiovasculares⁹. La glibenclamida presentó de un mayor riesgo que la gliclazida en dos estudios (HR: 2,23 y 3,58; esta última no significativa) y que la glimepirida en dos estudios (HR: 1,42 y 1,24; ambas diferencias no significativas); sin embargo, no hubo diferencias significativas en cuatro estudios en que se comparaba con repaglinida (HR: 0,93; 1,23; 1,25 y 1,03) (figura 2)⁹. Finalmente, en dicho metaanálisis el riesgo de la glibenclamida fue significativamente menor que el de la insulina (HR: 0,88)⁹. Así pues, a la hora de elegir una sulfonilurea, la gliclazida y la glimepirida serían más aconsejables que la glibenclamida, y así ha sido recomendado por el consenso de tratamiento de la American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes²³ y las guías del NICE²⁴, de la RedGDPS²⁵ y el reciente documento de consenso de la Sociedad Española de Diabetes junto con otras sociedades científicas²⁶. También en la mencionada revisión sobre el Ramadán se aconseja evitar fármacos con elevado riesgo de hipoglucemia como la glibenclamida y utilizar en su lugar dosis únicas nocturnas de glimepirida o gliclazida¹¹.

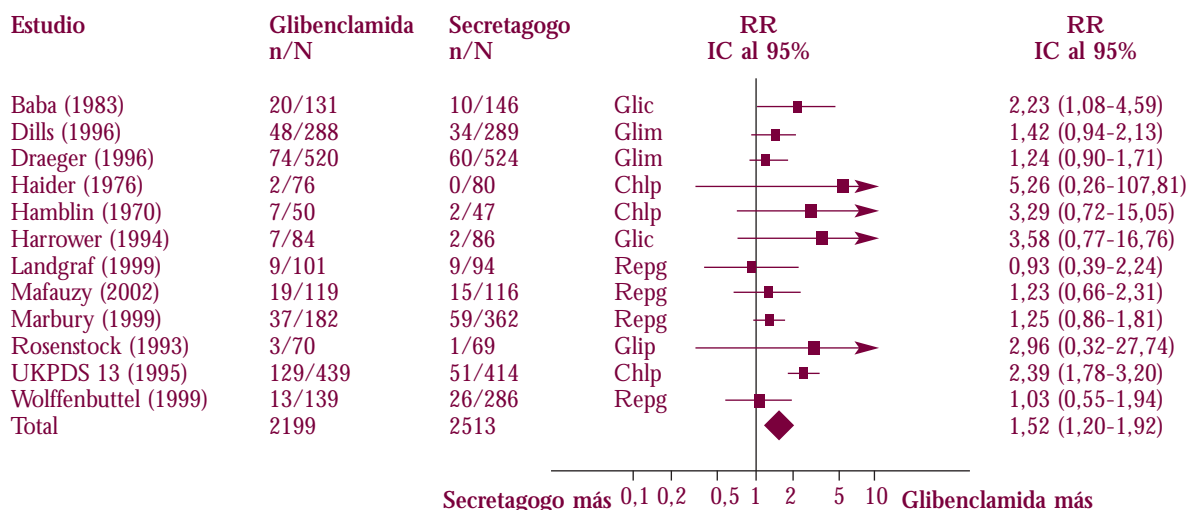
Dado que en el metaanálisis de Phung et al.⁸ no se analizaron por separado los diferentes fármacos ni las nuevas sulfonilureas entre sí, vamos a revisar con detalle dos ensayos en los que se compararon glimepirida con glibenclamida²⁸ y glimepirida con gliclazida²⁹ (figura 3). En el ensayo clínico de Draeger et al., en 1.044 pacientes seguidos durante un año,

se encontró un menor número de hipoglucemias totales en los pacientes tratados con glimepirida (1-8 mg) en comparación con los que recibieron glibenclamida (2,5-20 mg): 105 episodios en 60 pacientes frente a 150 en 74 pacientes, pero la diferencia en la incidencia acumulada, que es la utilizada en el metaanálisis de Phung et al., no fue estadísticamente significativa (11,4 frente al 14,2%, respectivamente)²⁸. En el ensayo clínico de Scherthner et al., de 27 semanas de duración en 845 pacientes, la gliclazida de liberación modificada (gliclazida MR) presentó una menor incidencia acumulada de hipoglucemia que la glimepirida (el 3,7 y el 8,9% de los pacientes, respectivamente; $p = 0,003$). La reducción de la HbA_{1c} fue similar (1,2 y 1,0, respectivamente), así como el incremento en el peso (+0,5 kg y +0,6 kg, respectivamente)²⁹. Por tanto, podemos decir que la glimepirida tiene un menor riesgo que la glibenclamida⁹ y que, a su vez, la gliclazida tiene un riesgo menor que la glimepirida³⁰, lo que situaría a la gliclazida en una situación de ventaja sobre el resto de sulfonilureas al asociarse a un menor riesgo de hipoglucemia.

Glinidas

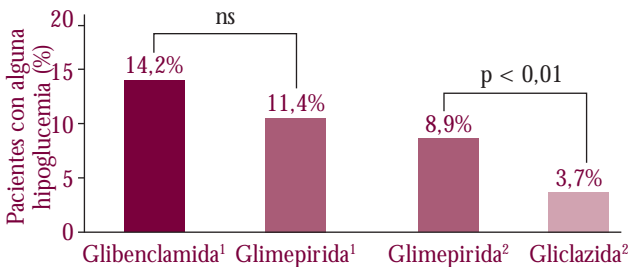
La repaglinida y la nateglinida presentan teóricamente un menor riesgo de hipoglucemias que las sulfonilureas, ya que tienen un rápido inicio de acción y se administran únicamente en las comidas. La nateglinida ofrece un menor riesgo de hipoglucemias, pero es menos potente que la repaglinida, por lo que en nuestro país se prescribe casi únicamente repaglinida. Sin embargo, ya se ha comentado que en el metaanálisis de Gangji et al. la glibenclamida y la repaglinida presentaron tasas similares de hipoglucemia (HR: 0,90-1,25; sin diferencias significativas)⁹. También en el me-

Figura 2: Metaanálisis del riesgo de hipoglucemia en 21 ensayos clínicos (n = 7.047) en los que se comparó la glibenclamida con otros secretagogos



Chlp: clorpropamida; Glic: gliclazida; Glim: glimepirida; Glip: glipezida; IC: intervalo de confianza; Repg: repaglinida; RR: riesgo relativo. Gangji et al. Diabetes Care 2007;30:389-94⁹.

Figura 3: Riesgo de hipoglucemia en ensayos clínicos comparativos entre diferentes sulfonilureas. Incidencia acumulada al final del estudio



1. Draeger KE, et al. *Horm Metab Res* 1996;28:419-25²⁸. 2. Scherthaner G, et al. *Eur J Clin Invest* 2004;34:535-42²⁹.

taanálisis de Phung et al. el incremento del riesgo de hipoglucemia fue significativamente mayor que el del placebo (HR: 7,5), aunque este resultado se basa en sólo dos ensayos clínicos (uno con repaglinida y otro con nateglinida) y el intervalo de confianza del 95% (1,45-43,21) es muy amplio (figura 1)⁸.

La repaglinida puede tener ventajas sobre las sulfonilureas cuando el patrón de comidas de los pacientes es irregular (en horario o cantidad) y en los casos de insuficiencia renal o hepática en que están contraindicadas las sulfonilureas²²⁻²⁵. Cabe recordar que el tratamiento concomitante de repaglinida y gemfibrozilo está contraindicado, ya que se alarga la vida media de la glinida y, por tanto, aumenta el riesgo de hipoglucemia grave²²⁻²⁵.

Análogos del glucagon like peptide-1

Aunque no se trata de antidiabéticos orales, hemos incluido en esta revisión los análogos del *glucagon like peptide-1* (GLP-1) por constituir una alternativa a la insulinización en pacientes obesos y porque su indicación principal es en asociación con antidiabéticos orales. La exenatida y la liraglutida estimulan la liberación de insulina sólo en presencia de hiperglucemia, y aunque suprimen la secreción de glucagón, mantienen preservada la respuesta contrarreguladora a la hipoglucemia inducida por insulina. Así pues, con estos fármacos son raras las hipoglucemias graves, y la mayoría de los casos se producen en pacientes que reciben tratamiento concomitante con sulfonilureas. En el metaanálisis sobre las terapias incretínicas de Amori et al.¹⁰ se registraron cinco episodios graves en 2.781 pacientes tratados con exenatida (y en sujetos que además tomaban una sulfonilurea). Las hipoglucemias leves se observaron en un 16% de pacientes con exenatida y en un 7% con placebo (HR: 2,3), diferencia significativa, pero en todos los casos el fármaco se había administrado junto con una sulfonilurea¹⁰. En el metaanálisis de Phung et al.⁸, cuando la exenatida o la liraglutida se añadieron a la metformina, el riesgo de hipoglucemia global fue inferior, pero no

estadísticamente significativo (HR: 0,80); por tanto, no resultó diferente de los pacientes que recibieron placebo (figura 1).

Inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4

Los fármacos de este nuevo grupo terapéutico actúan aumentando la duración del efecto del GLP-1 nativo, por lo que estimulan la secreción de insulina de la célula β pancreática e inhiben la secreción de glucagón de la célula α . Dado que su acción es dependiente de la glucosa (como respuesta ante la hiperglucemia) y que el GLP-1 deja de actuar sobre ambas células α y β cuando se normaliza la glucemia, el riesgo de hipoglucemia es notablemente menor que el de las sulfonilureas y glinidas. En los ensayos clínicos frente a placebo los tres fármacos de este grupo terapéutico actualmente comercializados (sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina) han mostrado tener un riesgo muy bajo de hipoglucemias y no superior al del placebo. También es muy baja la incidencia, y no es mayor que la del placebo, con la asociación de un IDPP4 con metformina, por lo que esta combinación constituye una alternativa valiosa a la de sulfonilurea y metformina cuando existe un riesgo elevado de hipoglucemia. Al igual que ocurre con las glitazonas, la guía del NICE propone esta alternativa cuando existe un riesgo elevado de hipoglucemia: ancianos, pacientes con patrones de alimentación irregulares o con actividades de riesgo (trabajos en alturas, conductores de máquinas o vehículos, etc.)²⁴. En estos casos la adición de un IDPP4 o pioglitazona sería preferible²⁴; sin embargo, se debe tener en cuenta que la pioglitazona, aunque es un fármaco muy efectivo en pacientes con síndrome metabólico, presenta un mayor número de contraindicaciones, por lo que tiene un uso más restringido²³⁻²⁷.

En cuanto al riesgo de hipoglucemia en los ensayos clínicos, en el metaanálisis de Amori et al.¹⁰ –que incluyó únicamente estudios realizados con sitagliptina y vildagliptina–, se registraron muy pocos episodios de hipoglucemias graves (dos episodios registrados en 6.872 pacientes tratados) y pocos episodios de hipoglucemias leves o moderadas. No se encuentran diferencias cuando se comparan con los pacientes tratados con placebo (el 1,6 frente al 1,4%, respectivamente; HR: 1,0). En el metaanálisis de Phung et al.⁸ –que incluye ensayos clínicos con sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina (todas ellas añadidas a metformina)–, el riesgo de hipoglucemia global fue inferior en comparación con los que recibieron placebo (HR: 0,63) aunque la diferencia no fue significativa (figura 1).

En cambio, se ha observado un aumento del riesgo cuando se utiliza un IDPP4 en asociación con una sulfonilurea, por lo que se aconseja reducir la dosis del secretagogo y, en el caso de prescribir vildagliptina, utilizar la dosis de 50 mg en lugar de la habitual de 100 mg²⁴⁻²⁶.

Los tres IDDP4 tienen autorizada en Europa la indicación de terapia combinada con metformina, sulfonilurea o glitazona, mientras que sólo la sitagliptina tiene autorizadas el resto de indicaciones: asociación con insulina, con sulfonilurea y metformina (triple terapia) y, finalmente, la monoterapia cuando la metformina está contraindicada o existe intolerancia. Sin embargo, es la asociación con metformina la que tiene más interés, ya que es la más utilizada en atención primaria. Por consiguiente, es interesante analizar los resultados de los ensayos clínicos en que se ha comparado un IDPP4 con una sulfonilurea, ya que éstas son las que recomiendan habitualmente las guías como segundo escalón cuando fracasa la monoterapia con metformina. En la figura 4 se muestran los resultados de tres ensayos clínicos de «no inferioridad» en los que se comparó un IDPP4 con una sulfonilurea durante un año, y se observó en todos ellos que con una reducción similar de la HbA_{1c} hubo un riesgo mucho menor de hipoglucemias con los IDPP4³⁰⁻³². En el primero, se comparó la sitagliptina (100 mg) con una sulfonilurea (glipizida, titulada de 5 a 15 mg, dosis media de 10,3 mg/día), ambas añadidas al tratamiento previo con metformina en 1.172 pacientes, y se pudo comprobar cómo con una reducción de la HbA_{1c} igual (0,67 en ambas ramas) la tasa de hipoglucemias totales fue mucho menor con sitagliptina (un 32 frente a un 5%; $p < 0,001$) (figura 4); hubo dos hipoglucemias graves en el grupo de la glipizida y ninguna en el de la sitagliptina³⁰. En el segundo ensayo, de diseño similar, en que se comparó la vildagliptina (50 mg dos veces al día) con otra sulfonilurea (glimepirida titulada hasta 6 mg, dosis media de 4,5 mg/día) en 2.772 pacientes tratados previamente con metformina, también se observó que con una reducción de la HbA_{1c} similar (el 0,44 frente al 0,53%), la tasa de hipoglucemias totales durante un año fue mucho menor con vildagliptina (el 16,2 frente al 1,7%; $p < 0,01$) (figura 4) y mientras que

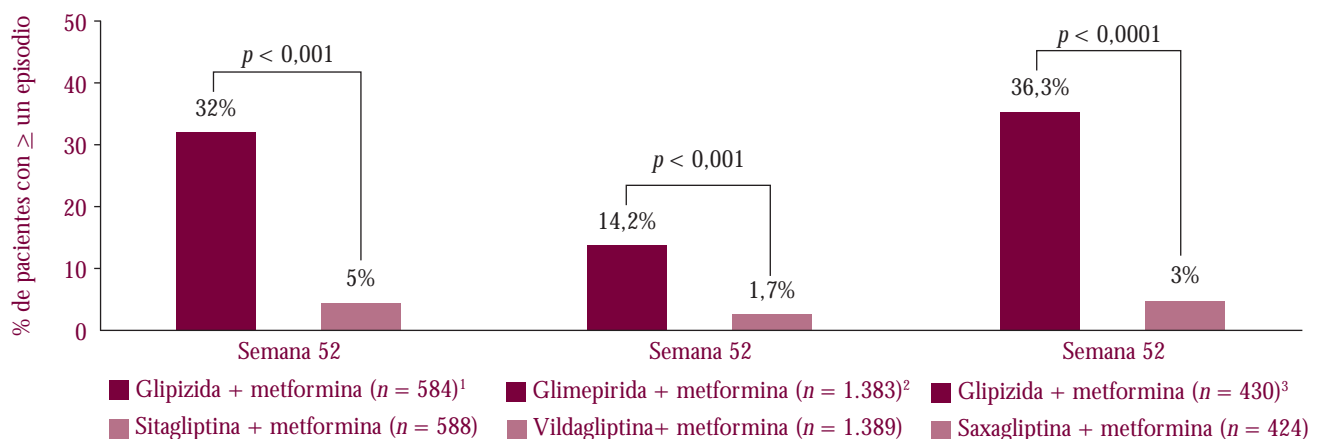
en el grupo del IDDP4 no hubo ninguna hipoglucemia grave, en el de la sulfonilurea hubo 10 casos³¹. Finalmente, en el tercer ensayo clínico, de diseño similar a los anteriores, en que se comparó saxagliptina (5mg al día) con glipizida (titulada hasta 20 mg, dosis media de 14,7 mg/día) en 858 pacientes tratados previamente con metformina, se evidenció una reducción de la HbA_{1c} similar con ambos fármacos (el 0,74 y el 0,8%, respectivamente), con una tasa de hipoglucemias totales durante un año significativamente menor con el IDDP4 (el 36,3 frente al 3%, $p < 0,0001$) (figura 4); sólo hubo un caso de hipoglucemia grave que apareció en el grupo de la glipizida³².

También en un pequeño estudio observacional con 52 pacientes (comentado previamente) en que se comparó vildagliptina (50 mg dos veces al día) con gliclazida (160 mg dos veces al día) durante el período de ayuno del Ramadán, se observó de manera significativa un menor riesgo de hipoglucemia con el IDPP4 (el 7,7 frente al 61,5% de los pacientes, respectivamente); se halló un solo caso de hipoglucemia grave en el grupo de la gliclazida y ninguno en el de la vildagliptina¹⁶. Por todo lo anterior, actualmente los IDDP4 se están posicionando como una alternativa a las sulfonilureas en aquellos grupos de pacientes con un riesgo elevado de hipoglucemia en los que el tratamiento con metformina es insuficiente para conseguir los objetivos de control glucémico.

CONCLUSIONES

La hipoglucemia es uno de los principales factores limitantes del tratamiento farmacológico de la DM2. La frecuencia de hipoglucemias es mayor y menos reconocible por el paciente cuanto más larga es la evolución de la DM2 y en los

Figura 4: Riesgo de hipoglucemia de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa y las sulfonilureas cuando se añaden a metformina en tres ensayos clínicos comparativos de un año de duración



1. Nauck, et al. Diabetes Obes Metab 2007;9:194-205³⁰. 2. Ferrannini, et al. Diabetes Obes Metab 2009;11:157-66³¹. 3. Göke, et al. Int J Clin Pract 2010;64:1619-31³².

pacientes de edad avanzada o con complicaciones crónicas de la DM2. Afecta a la calidad de vida de los pacientes y también a su supervivencia, ya que se ha relacionado la presencia de hipoglucemias graves con un incremento de la morbimortalidad cardiovascular. Además, se debe tener en cuenta que en estudios de monitorización continua de la glucemia casi la mitad de los pacientes puede experimentar alguna hipoglucemia asintomática.

La mayor parte de las hipoglucemias, y especialmente las graves, se concentra en los usuarios de insulina. Entre los antidiabéticos orales, las sulfonilureas y las glinidas presentan una mayor frecuencia de esta complicación, mientras que los IDPP4, los inhibidores de las α -glucosidasas, los agonistas de GLP-1 y las glitazonas tienen una frecuencia similar a la del placebo.

Además del tipo de fármaco, otros factores de riesgo como la insuficiencia renal, la edad avanzada, las interacciones medicamentosas o las comorbilidades existentes, condicionan en gran manera la aparición de las hipoglucemias. Así pues, cuando hemos de prescribir un antidiabético oral en un paciente concreto, se debe considerar el riesgo de hipoglucemia atribuible al fármaco, pero también las circunstancias clínicas y personales del paciente. Los beneficios demostrados de la metformina, junto con el menor riesgo de hipoglucemias y su seguridad a largo plazo, la hacen el medicamento de primera elección para la mayoría de pacientes, mientras que a la hora de elegir un segundo fármaco oral se debe individualizar la decisión. Los

IDPP4 y las glitazonas constituyen los grupos farmacológicos con un menor riesgo de hipoglucemia y, por tanto, serán preferibles en pacientes con riesgo elevado de hipoglucemia y en aquellos que por razones personales, laborales o sociales, sea preferible evitarlo. Si, tal como proponen la mayoría de las guías de práctica clínica, se opta por una sulfonilurea, sería preferible prescribir glimepirida, y especialmente gliclazida, ya que son las que menos riesgo de hipoglucemia presentan.

Finalmente, debemos sopesar el riesgo de hipoglucemia como parte integral de cualquier estrategia terapéutica dirigida a prevenir las complicaciones de la diabetes, ya que constituye un efecto adverso del tratamiento que comporta riesgos para el paciente y puede afectar a su calidad de vida. Una adecuada educación del paciente sobre cómo prevenir y tratar la hipoglucemia, así como una individualización en la selección de los fármacos, puede contribuir a minimizar dichos riesgos.

Declaración de potenciales conflictos de intereses

El presente artículo es una revisión narrativa retrospectiva sobre artículos previamente publicados y elegidos a discreción por el autor y, por tanto, no está exenta de limitaciones. M.M.C. declara haber recibido honorarios de Abbott, Almirall, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS, Esteve, Ferrer, GSK, Lilly, Menarini, Merck, MSD, Novartis, Novonordisk, Sanofi-Aventis y Servier por la participación en cursos y ponencias sobre el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1902-12.
2. American Diabetes Association. Committee Reports and Consensus Statements. Workgroup on Hypoglycemia: defining and reporting hypoglycaemia in diabetes: a report of the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005;28:1245-9.
3. Barnett AH, Craddock S, Fisher M, Hall G, Hughes E, Middleton A. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2010;64:1121-9.
4. Alvarez Guisasola F, Tofé Povedano S, Krishnarajah G, Lyu R, Mavros P, Yin D. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(Suppl 1):25-32.
5. Williams SA, Pollack MF, Dibonaventura M. Effects of hypoglycemia on health-related quality of life, treatment satisfaction and healthcare resource utilization in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;91:363-70.
6. Chico A, Vidal-Ríos P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognised hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care* 2003;26:1153-7.
7. Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care* 2003;26:1176-80.
8. 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.
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;30:389-94.

10. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:194-206.
11. Hui E, Bravis V, Hassanein M, Hanif W, Malik R, Chowdhury TA, et al. Management of people with diabetes wanting to fast during Ramadan. *BMJ*. 2010;340:c3053. doi: 10.1136/bmj.c3053.
12. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340:b4909. doi: 10.1136/bmj.b4909.
13. Duckworth W, Abaira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
14. 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.
15. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b5444. doi: 10.1136/bmj.b5444.
16. Devendra D, Gohel B, Bravis V, Hui E, Salih S, Mehar S, et al. Vildagliptin therapy and hypoglycaemia in Muslim type 2 diabetes patients during Ramadan. *Int J Clin Pract* 2009;63:1446-50.
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
18. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-52.
19. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
20. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD) Study: interim findings on cardiovascular hospitalizations and deaths. *N Engl J Med* 2007;357:28-38.
21. 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;366:1279-89.
22. Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M, Brunetti P, Scherthaner G. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:167-74.
23. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al; American Diabetes Association, European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
24. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Clinical guideline CG87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG87/NiceGuidance/pdf/English>.
25. Cano Pérez JF, Franch Nadal J; miembros de los grupos de la RedGDPS de España. Guía de la diabetes tipo 2. Recomendaciones clínicas con niveles de evidencia. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2011.
26. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al. Sociedad Española de Diabetes. Documento de consenso. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol* 2010;26:331-8.
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Pioglitazona: resultados de la evaluación europea sobre su posible asociación con el cáncer de vejiga. 21 de julio de 2011. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_13-2011.pdf. [19-08-2011].
28. Draeger KE, Wernicke-Panten K, Lomp HJ, Schüler E, Rosskamp R. Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide. *Horm Metab Res* 1996;28:419-25.
29. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004;34:535-42.
30. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.
31. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahrén B, Byiers S, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:157-66. Erratum in: *Diabetes Obes Metab* 2009;11:405.
32. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I; for the D1680COOOO Investigators. Saxagliptin is noninferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2010;64:1619-31.

Recetando ejercicio físico en el paciente con diabetes tipo 2

Serafín Murillo García

Unidad de Diabetes y Ejercicio. Servicio de Endocrinología y Nutrición. CIBERDEM-Hospital Clínic de Barcelona

INTRODUCCIÓN

La prescripción de ejercicio físico en el paciente con diabetes debe tener en cuenta tanto aquellos elementos de la condición física relacionados con la salud como aquellos que afectan de forma más directamente al consumo de glucosa. El objetivo de un programa de ejercicio físico será conseguir un entrenamiento global del individuo que, por una parte, dé lugar a la mejora de aspectos como la capacidad aeróbica, la fuerza-resistencia muscular o la flexibilidad y, por la otra, constituya una intervención eficaz en el tratamiento de la diabetes. En este sentido, el ejercicio físico aportará beneficios tanto sobre el control glucémico como sobre la prevención o tratamiento de las complicaciones propias de la enfermedad.

Para ello, el programa de ejercicio propuesto deberá fraccionarse utilizando diferentes tipos de ejercicio, intensidad o duración de la actividad, y adaptar estos parámetros a cada individuo, a su estado de salud y a sus preferencias, con el objetivo de conseguir la mejora de su estado de salud y de su calidad de vida.

VALORACIÓN PREVIA AL EJERCICIO

El inicio de un programa de ejercicio en el paciente con diabetes debe cumplir como punto de partida la valoración del estado de salud del paciente y prestar atención especial a aquellos elementos relacionados con la diabetes. Además, se deberán valorar las limitaciones del paciente en relación con la práctica de determinados tipos de ejercicio y tener en cuenta aspectos como la edad, el peso corporal o las lesiones músculo-esqueléticas desarrolladas previamente. El objetivo será reducir los posibles riesgos asociados a la práctica de actividad física de moderada o alta intensidad. Se debe recordar que la presencia de complicaciones relacionadas con la diabetes puede disminuir la seguridad de la práctica de ejercicio.

En este sentido, la seguridad del ejercicio guarda una estrecha relación con la intensidad a la que éste se practica. Así,

los programas que incluyan ejercicios realizados a intensidad baja, como caminar a ritmo suave, pueden ser recomendados de forma general para la mayoría de los pacientes. En cambio, para ejercicios de intensidad moderada o alta (superior al equivalente a caminar rápido), en pacientes previamente sedentarios o de edad avanzada, puede ser especialmente beneficiosa la participación en programas educativos que indiquen cómo adaptar el ejercicio físico a las características de cada uno. De esta forma se reducirá el riesgo cardiovascular que supondría la realización de ejercicios de intensidad alta o sin la preparación previa adecuada. También se previene la aparición de lesiones músculo-esqueléticas o el empeoramiento de alguna de las posibles complicaciones debidas a la diabetes ya existentes. Esta valoración previa al ejercicio de intensidad moderada o alta podría incluir un test de esfuerzo, valorándose para ello la edad, los años de evolución de la diabetes o un riesgo cardiovascular elevado como factores que ayuden a tomar la decisión. Cabe recordar que el test de esfuerzo no se recomienda como herramienta para detectar síntomas isquémicos en individuos asintomáticos con riesgo cardiovascular bajo por el alto riesgo de falsos positivos que presenta.

Las guías clínicas actuales indican que el test de esfuerzo será recomendado para aquellos pacientes previamente sedentarios con diabetes tipo 2 que inician un programa de ejercicio físico de intensidad superior al equivalente a caminar rápido.

En definitiva, el test de esfuerzo con electrocardiograma solamente será indicado en determinados individuos que presenten riesgo cardiovascular elevado (tabla 1).

PROGRAMA DE EJERCICIO FÍSICO EN EL PACIENTE CON DIABETES TIPO 2

Los programas de ejercicio propuestos deben fraccionarse utilizando diferentes tipos de ejercicio que den lugar a la

Tabla 1: Criterios para la recomendación de test de esfuerzo

Test de esfuerzo con electrocardiograma en individuos que cumplan uno o más de los siguientes criterios:

1. Más de 40 años con o sin otros factores de riesgo cardiovascular además de la diabetes
2. Más de 30 años y:
 - Diabetes tipo 1 o tipo 2 de más de 10 años de evolución
 - Hipertensión
 - Tabaquismo
 - Dislipidemia
 - Retinopatía proliferativa o preproliferativa
 - Nefropatía, incluida microalbuminuria
3. Alguno de los siguientes, independientemente de la edad:
 - Sospecha o conocimiento de enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica
 - Neuropatía autonómica
 - Nefropatía avanzada con fallo renal

mejora de aspectos como la resistencia aeróbica, la fuerza-resistencia muscular o la flexibilidad. Para ello se utilizarán diferentes estrategias, como son los entrenamientos con ejercicios aeróbicos, los ejercicios de resistencia muscular y los estiramientos.

Entrenamiento mediante ejercicios aeróbicos

Este tipo de entrenamiento se relaciona directamente con un mayor consumo muscular de glucosa, por lo que ofrece un importante efecto hipoglucemiante. El ejercicio aeróbico debe ser el tipo de ejercicio de elección en el paciente con diabetes tipo 2; no obstante, una mayor capacidad aeróbica se relaciona directamente con una menor mortalidad total.

Las variables que se deberán tener en cuenta para realizar su prescripción son las siguientes.

Frecuencia

El ejercicio aeróbico debe practicarse, como mínimo, tres días a la semana en días no consecutivos. Esta recomendación se establece a partir del conocimiento del efecto sobre la mejora de la acción de la insulina que se produce en las horas

posteriores al ejercicio. No obstante, las guías actuales recomiendan cinco sesiones semanales de actividad física de intensidad moderada.

Intensidad

La intensidad del ejercicio se correlaciona con el efecto hipoglucemiante del ejercicio de forma más importante que la cantidad de ejercicio practicado.

El ejercicio aeróbico debe realizarse como mínimo a intensidad moderada, es decir, al 40-60% del VO₂max (consumo de oxígeno máximo) o capacidad máxima aeróbica. En este sentido, conviene recordar que para muchos pacientes con diabetes tipo 2 caminar rápido ya constituye un ejercicio de intensidad moderada.

Para facilitar la adecuación de la intensidad del ejercicio puede ser de gran utilidad el empleo de la medida de la frecuencia cardíaca (FC). Esta medida se puede realizar de forma directa, tomando el pulso carotídeo o radial durante 15 segundos y multiplicando por 4 para obtener la FC por minuto. También son de gran utilidad los monitores de FC (pulsómetro), que indican de forma constante la FC del individuo.

Para realizar la prescripción de la intensidad del ejercicio mediante la FC se debe partir del cálculo de la FC máxima teórica, establecida como 220 – edad (en años) del paciente. No obstante, alternativamente, para pacientes mayores de 45 años se puede utilizar la fórmula de Tanaka et al. (2001), la cual establece la FC máxima como el resultado de la ecuación 208 – (0,7 x edad).

La intensidad del ejercicio recomendada, equivalente a una intensidad moderada, será del 55 al 70% de la FC máxima (el 40-60% del VO₂max). En individuos ya entrenados o después de unas 4-6 semanas de entrenamiento, la intensidad se podrá elevar al 70-80% de la FC máxima (tabla 2).

En algunos pacientes con neuropatía autonómica o aquellos tratados con β-bloqueantes, no se recomienda el uso de la FC como referente de la intensidad del ejercicio. En estos casos se debe recurrir a la percepción subjetiva del esfuerzo. Puede ser de utilidad el uso de la escala de Borg (tabla 2). Esta escala asigna números del 6 al 20 según la intensidad del ejercicio practicado, y valora como 6-10 los ejercicios realizados a intensidad ligera y como 17-20 aquellos de intensidad máxima. El paciente deberá realizar el ejercicio a una intensidad equivalente a valores entre 12 y 15.

Tabla 2: Medida de la intensidad del ejercicio

| Intensidad | % de la FC máxima | % del VO2max | Escala de Borg |
|-------------|-------------------|----------------|----------------|
| Muy ligera | Inferior al 35 | Inferior al 20 | Inferior a 10 |
| Ligera | 35-55 | 20-40 | 10-11 |
| Moderada | 55-70 | 40-60 | 12-13 |
| Intensa | 70-90 | 60-85 | 14-16 |
| Muy intensa | Superior al 90 | Superior al 85 | 17-19 |
| Máxima | 100 | 100 | 20 |

FC: frecuencia cardíaca; VO2max: consumo de oxígeno máximo.

Duración

Los individuos con diabetes tipo 2 deberían realizar un mínimo de 150 minutos semanales de ejercicio físico de intensidad moderada o alta. A pesar de que tradicionalmente se aconsejaba que el ejercicio se realizase en una sola sesión diaria, actualmente se permite repartir el ejercicio en diversas sesiones a lo largo del día, siempre y cuando cada una de estas sesiones tenga una duración superior a los diez minutos.

Un reciente posicionamiento conjunto del American College of Sports Medicine y de la American Heart Association ofrece diversas posibilidades en cuanto a la duración del ejercicio, esto es, según la intensidad a la que se practica (tabla 3).

Desgraciadamente, muchos pacientes con diabetes tipo 2 padecen limitaciones ortopédicas o una insuficiente capacidad aeróbica que no les permite realizar ejercicios aeróbicos a intensidad elevada, por lo que pueden verse menos beneficiados del efecto hipoglucemiante del ejercicio.

Tabla 3: Duración del ejercicio según la intensidad de trabajo

- Opción A: 150 minutos semanales de ejercicio de intensidad moderada (30 minutos, 5 días a la semana)
- Opción B: 60 minutos semanales de ejercicio de intensidad elevada (20 minutos, 3 días a la semana)
- Opción C: 150 minutos de ejercicio de intensidad moderada o 75 minutos de ejercicio de intensidad elevada o una combinación equivalente de ambos

Tipo de ejercicio

Cualquier forma de ejercicio aeróbico que utilice grandes grupos musculares y provoque incrementos constantes del ritmo cardíaco puede ser beneficiosa. Algunos ejemplos son caminar, trotar, ciclismo, natación, remo o esquí de fondo.

Ritmo de progresión

La práctica de ejercicio físico ocasiona rápidas adaptaciones del organismo al incremento de la actividad física. Esto debe tenerse en cuenta y, en consecuencia, incrementar las cargas de trabajo con el fin de mantener constantes los efectos beneficiosos del ejercicio físico. Se deben adaptar tanto la intensidad como el volumen de los entrenamientos según la mejora de la capacidad del individuo, y tener en cuenta las posibles limitaciones que impone la presencia de complicaciones propias de la diabetes.

Entrenamiento mediante ejercicios de fuerza-resistencia muscular

Frecuencia

El ejercicio de fuerza-resistencia muscular se debe practicar como mínimo en dos sesiones semanales, en días no consecutivos. Idealmente, se incluirán tres sesiones semanales como complemento al ejercicio aeróbico.

Intensidad

El entrenamiento se debe realizar a intensidad moderada. La intensidad de este tipo de entrenamiento se establece a partir del concepto de 1 repetición máxima (1RM).

Esta 1RM es la cantidad de peso con la cual el individuo puede hacer una sola repetición de un determinado ejercicio. A partir de 1RM, la intensidad que se deberá prescribir será de entre el 50 y el 80% de 1RM. Esta intensidad será la necesaria para obtener el máximo rendimiento con un riesgo bajo de lesiones musculares.

Duración

Cada sesión de ejercicio deberá incluir de 5 a 10 ejercicios que impliquen la utilización de los grandes grupos musculares del cuerpo, realizando entre 10 y 15 repeticiones de cada ejercicio. Se debe progresar incrementando la resistencia o peso usado hasta que el individuo sea capaz de realizar 8-10 repeticiones de cada ejercicio.

Tipo de ejercicio

Se recomienda el uso de máquinas de resistencia o pesos libres (en forma de mancuernas o barras) como base para el entrenamiento de fuerza-resistencia muscular. También se pueden utilizar otros aparatos de apoyo como correas, poleas o cintas elásticas.

Ritmo de progresión

Con el fin de evitar lesiones se deben monitorizar las variables que conforman la prescripción del ejercicio. Éstas son intensidad, frecuencia y duración de los entrenamientos. El incremento del peso o resistencia utilizados durante el ejercicio se debe realizar solamente una vez se llega a completar el número de series indicado con facilidad.

Entrenamiento supervisado

La mayoría de los individuos necesitará un programa de instrucción antes del inicio de este tipo de entrenamiento. Así se consigue maximizar los beneficios y disminuir el riesgo de lesiones.

Entrenamiento de la flexibilidad

Los ejercicios de flexibilidad deben ser incluidos como una parte más del programa de ejercicio. Son especialmente recomendados para personas de edad avanzada, pues incrementan la capacidad de rotación articular.

Habitualmente se ha relacionado la realización de ejercicios de flexibilidad con un menor riesgo de lesiones. Dos revisiones sistemáticas recientes han encontrado que la práctica de este tipo de ejercicios no reduce la frecuencia de lesiones, si bien la mejora obtenida en la capacidad de rotación articular ayuda en el proceso de adaptación al ejercicio.

EJERCICIO CON COMPLICACIONES DE LA DIABETES

La presencia de complicaciones de la diabetes merece una serie de precauciones en el momento de realizar la prescripción de ejercicio físico en el paciente diabético. Estas complicaciones son las siguientes.

Neuropatía periférica

Se deben evitar aquellos ejercicios que ocasionen impactos de repetición en las extremidades inferiores (por ejemplo, caminar, correr o saltar), pues podrían dar lugar a ulceraciones, infecciones o ampollas que incrementen el riesgo de amputación. Esta norma debe ser especialmente contemplada por aquellos pacientes con úlceras abiertas o lesión en los pies.

Por tanto, se deben recomendar otros ejercicios de menor impacto osteoarticular como nadar, andar en bicicleta o ejercicios gimnásticos que movilicen el tren superior. Estudios recientes indican que caminar a ritmo moderado no incrementa el riesgo de ulceración en aquellos pacientes con neuropatía periférica.

Se aconsejará tener precaución con el material utilizado para la práctica del ejercicio, y mantener la higiene y la revisión diaria de los pies y la utilización del calzado apropiado.

Retinopatía

Los grados avanzados de nefropatía y retinopatía requieren tomar precauciones especiales ante el inicio de un programa de ejercicio físico.

Se deben evitar aquellos ejercicios que impliquen incrementos de la presión intratorácica (como la maniobra de Valsalva) o ejercicios realizados a intensidad alta. Estos tipos de ejercicio podrían hacer progresar la enfermedad a un ritmo mayor, e incrementar el riesgo de sufrir desprendimiento de retina o hemorragia vítrea.

Es preferible recomendar ejercicios mantenidos a intensidad baja o moderada, practicados en sesiones de larga duración (preferiblemente de más de una hora).

Además, se deben evitar los deportes de contacto, tales como el boxeo o las artes marciales, por el peligro de impacto sobre la retina. Esta recomendación debe ser especialmente seguida si la retinopatía existente se encuentra avanzada.

Neuropatía autonómica

Representa una importante limitación en la prescripción de ejercicio físico. Se asocia a un incremento de la frecuencia de alteraciones del ritmo cardíaco, ortostatismo, incorrecta termorregulación o alteraciones gastrointestinales. Por ello, se recomienda un estudio cardiovascular previo y realizar una prescripción que evite ejercicios de intensidad elevada o aquéllos en los que se utilizan pesos elevados.

Si existe neuropatía del autónomo o se toman β -bloqueantes, no se debe utilizar la FC para valorar la intensidad del esfuerzo. En estos casos se encuentra alterada la respuesta cardíaca al ejercicio y, por tanto, la prescripción de la intensidad se debe realizar teniendo en cuenta la sensación subjetiva que el esfuerzo produce (esfuerzo ligero, esfuerzo moderado o esfuerzo alto).

En estos casos, los objetivos que se deben perseguir serán conservadores. Cuando se produce la afectación del sistema nervioso autónomo o se utilizan β -bloqueantes, no se aconseja el control de la intensidad mediante la medida de la FC y se debe realizar un control más subjetivo, según la percepción del esfuerzo por parte del propio paciente.

Enfermedad vascular

Los individuos con angina y diabetes tipo 2, clasificados como de moderado o alto riesgo, deberían incluirse en programas supervisados de rehabilitación cardíaca.

Aquellos pacientes con arteriopatía periférica, con o sin claudicación intermitente y dolor en las extremidades durante el ejercicio, se beneficiarían de la práctica de ejercicios tales como caminar, andar en bicicleta o *arm-crank* (bicicleta de brazos), pues mejoran la movilidad, la capacidad funcional, la tolerancia al dolor y la calidad de vida.

Además, se pueden incluir ejercicios de fuerza-resistencia muscular, pues también mejoran la capacidad funcional y la calidad de vida.

Nefropatía y microalbuminuria

Tanto el ejercicio aeróbico como el de resistencia muscular mejoran la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes con enfermedad renal. No obstante, el incremento de la presión arterial producido durante la actividad física puede producir aumentos transitorios de los valores de microalbúmina en la orina.

Antes del inicio de un programa de ejercicio, se deberá valorar al paciente con nefropatía establecida y establecer las posibles alteraciones de la FC y la presión arterial al ejercicio.

El programa de ejercicio se iniciará con actividades realizadas a intensidad baja, y se evitará la maniobra de Valsalva y cualquier actividad de intensidad elevada.

EJEMPLO DE PRESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA DE EJERCICIO. LA RECETA

El programa de ejercicio prescrito se debe entregar y explicar al paciente de forma comprensible. Para ello, es altamente recomendable la entrega al paciente de una «receta» con el ejercicio físico recomendado de forma individualizada (tabla 4). En esta receta deben aparecer todos los componentes de la prescripción de ejercicio físico, como son el tipo de ejercicio, la intensidad, la duración y la frecuencia. Además, esta prescripción se deberá renovar periódicamente según se produzca la mejora en el rendimiento del paciente a lo largo del tiempo.

En esta receta se debe incluir una fase de calentamiento inicial, caracterizada por ejercicios de flexibilidad (estiramientos), y seguidamente un inicio progresivo de la actividad. Además, después de la actividad se debe insistir en un enfriamiento posterior (denominado vuelta a la calma) para evitar finalizar la actividad de forma brusca.

El calentamiento previo y el enfriamiento posterior ayudan a adaptar al organismo a la modificación de la actividad física, y contribuyen tanto a la reducción de lesiones como a la adaptación cardiovascular a la actividad.

Tabla 4: Modelo de receta con prescripción de programa de ejercicio

| | Lunes | Martes | Miércoles | Jueves | Viernes |
|-----------------------------|--|---|--|---|--|
| Calentamiento previo | 5 min de estiramientos | | 5 min de estiramientos | | 5 min de estiramientos |
| | 5 min de estiramientos | | 5 min de bicicleta suave | | 5 min de estiramientos |
| Capacidad aeróbica | 40 min de caminar 110-120 lat/min | | 30 min bicicleta 120-140 lat/min | | 40 min de caminar 110-120 lat/min |
| Fuerza-resistencia muscular | | 3 series de 10-15 rep de: - brazos - pecho - piernas | | 3 series de 10-15 rep de: - espalda - hombro - abdominales | |
| Enfriamiento posterior | 5 min de caminar suave 5 min de estiramientos | | 5 min de bicicleta suave 5 min de estiramientos | | 5 min de caminar suave 5 min de estiramientos |

min: minuto; lat: latido; rep: repetición.

BIBLIOGRAFÍA

- Diabetes y ejercicio. En: Sociedad Española de Diabetes. Tratado SED de diabetes mellitus. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 283-96.
- Prescripción del ejercicio físico en la diabetes. En: Sociedad Española de Diabetes. Diabetes y ejercicio. Madrid: Mayo Ediciones; 2006. p. 67-88.
- Colberg SR, Albright AL, Blissmer BJ, Braun B, Chasan-Taber L, Fernhall B, et al. 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;42:2282-303.
- American College of Sports Medicine. Guidelines for exercise testing and prescription. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
- Rudermann N, Devlin JT. Handbook of exercise in diabetes. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2002.
- Nagi D. Exercise and sport in diabetes. England: Wiley & Sons Ltd. Chichester; 2006.
- Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2006;29:2518-27.

Diabetes y Ramadán: caso clínico

M.^a Florencia Patitucci Gómez

Médico de familia. Área Básica de Salud Raval Sud.
Barcelona

INTRODUCCIÓN

Es una realidad cada vez más frecuente que los médicos de cabecera nos encontremos en la consulta con una gran cantidad de pacientes que provienen de otros países. En nuestro caso en particular, el ABS de Raval Sud de Barcelona cuenta con una población inmigrante del 53%, entre la cual una gran mayoría es de origen indostánico o del norte de África y practicante de la religión islámica. Para ofrecer una asistencia médica de calidad, se han de tener en cuenta factores no sólo biológicos, sino también culturales y religiosos¹. Es el objetivo de este artículo revisar las modificaciones que podemos realizar en el tratamiento de nuestros pacientes con diabetes, para así combinar aspectos biomédicos y culturales, y hacer un abordaje integral del paciente que convive con la enfermedad.

CASO CLÍNICO

Mujer de 56 años, natural de Marruecos. Vive en España desde hace 24 años, con su marido y sus tres hijos. No tiene hábitos tóxicos ni alergias medicamentosas conocidas.

Como antecedentes patológicos destaca una diabetes mellitus diagnosticada hace tres años a raíz de una analítica casual, donde se observó una glucemia de 268 mg/dl. En la anamnesis refería aumento de la frecuencia miccional y polidipsia desde hacía unos meses, pero no había consultado ya que coincidía con los meses de verano y pensaba que se debía al calor. En el momento del diagnóstico, su hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) era del 8,9%. Como complicaciones crónicas de la enfermedad presenta una nefropatía incipiente, con un filtrado glomerular de 57 y 55 ml/min/1,73 m² en las dos últimas analíticas, respectivamente; se inició tratamiento con ramipril en dosis de 2,5 mg/día. Ha recibido tratamiento con metformina desde el diagnóstico y ha aumentado la dosis de manera progresiva hasta la pauta actual de un comprimido cada 8 horas, con buena tolerancia y adherencia correcta al tratamiento. No realiza un buen cumplimiento de

la dieta y no practica ejercicio físico de manera regular. Además presentaba una alteración del perfil lipídico, con un colesterol total de 298 mg/dl, un colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cHDL) de 147 mg/dl y un colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) de 34 mg/dl, motivo por el que se inició tratamiento con simvastatina de 20 mg. Tiene una obesidad de grado I y sus cifras tensionales se encuentran por debajo de 140/90 mmHg.

En la última visita de control, los resultados de la analítica muestran un empeoramiento de la HbA_{1c}, con un valor del 8,6% (la previa era del 7,3%), y una mejoría del perfil lipídico, con cifras de cLDL dentro de la normalidad. Además ha mejorado la función renal y presenta un filtrado glomerular superior a 60 ml/min/1,73 m². La paciente expresa su deseo de hacer el ayuno durante el mes próximo, cuando se celebra el Ramadán, por lo que se nos plantea la duda de cuál es la mejor opción terapéutica para ella, dado que es momento de añadir un segundo fármaco.

BREVE RESEÑA SOBRE EL RAMADÁN

El mes de Ramadán conmemora la revelación del Corán al profeta Mahoma y es, de los cinco pilares básicos del islam, el que ocupa el cuarto lugar por orden de importancia, de modo que es el más seguido y celebrado por los musulmanes¹. Para las fiestas religiosas utilizan el calendario lunar, por lo que cada año el Ramadán se adelanta respecto al año anterior entre 10 y 15 días. En 2011 el Ramadán, noveno mes lunar, comienza el 1 y acaba el 30 de agosto en nuestro país. Los musulmanes de todo el mundo realizan un ayuno que comienza antes del alba y acaba con la puesta del sol. Durante esas horas, nada puede entrar en el cuerpo, ni siquiera agua. Se considera un proceso de limpieza, tanto física como espiritual, en el que se enseña a los musulmanes la humildad y la paciencia, el autocontrol y la disciplina, con el objetivo de fortalecer la fe e inculcar el sentido de pertenencia al grupo. Durante este mes, suelen hacerse dos grandes comidas, que

concentran las calorías totales diarias, muy similares a las que se ingieren fuera del período de Ramadán. Se realiza una primera comida, llamada *suhur*, y al final del día se reúne toda la familia para romper juntos el ayuno, el *iftar*.

En cuanto a los fármacos, ya sea de administración oral, parenteral o tópica, también están prohibidos, aunque puede haber interpretaciones diferentes según la escuela islámica. Se consideran exentos de hacer el ayuno los ancianos, las mujeres embarazadas, durante el posparto o la menstruación, los niños pequeños, los viajeros y los enfermos graves. En el caso del enfermo crónico, éste puede sustituirlo por actos de caridad. La religiosidad de cada musulmán influye en la decisión de interrumpir el tratamiento durante este mes; aunque en la práctica lo más frecuente es que modifiquen la posología de la medicación según sus creencias, sin consultar previamente al profesional sanitario³. Por lo tanto, una de nuestras funciones será conocer esta tendencia para prescribir fármacos cada 12 o 24 horas y así prevenir complicaciones o iatrogenia.

EL PACIENTE CON DIABETES QUE CUMPLE EL RAMADÁN

Ante un paciente que expresa su deseo de hacer el ayuno durante el mes de Ramadán, debemos tener en cuenta una serie de consideraciones²:

- Explorar su motivación: si realmente quiere hacer el ayuno o si está buscando una exención legítima (la diabetes como enfermedad) para no realizarlo.
- Aunque la mayoría de los musulmanes está de acuerdo en no consumir medicamentos durante las horas de ayuno, debemos explorar la visión propia del paciente.
- Tener en cuenta el tratamiento en el momento actual, el control glucémico previo y las comorbilidades asociadas. Si se obtiene un buen control metabólico previo al Ramadán, será más fácil evitar complicaciones durante el ayuno.
- Desaconsejarlo en las embarazadas, en los pacientes frágiles, con controles irregulares, complicaciones crónicas o historia de descompensaciones frecuentes.
- Preguntar al paciente sobre experiencias previas si las tuviese, cuáles fueron las principales dificultades y la manera en que fueron afrontadas.
- Citar al paciente para revisión durante la primera semana de ayuno.
- Individualizar el plan terapéutico, adaptar la medicación y realizar los cambios que se consideren oportunos.
- Según el tratamiento, aumentar la frecuencia de monitorización de la glucemia y explicar al paciente cómo debe actuar en caso de hipo (glucemia capilar < 60 mg/dl) o hiperglucemia (> 300 mg/dl).

- Los principales riesgos que puede presentar un paciente con diabetes durante el Ramadán son hipo o hiperglucemias graves, cetoacidosis (especialmente en pacientes con diabetes tipo 1), deshidratación y aumento del riesgo de trombosis, debido a que la falta de ingesta hídrica junto con la hiperglucemia favorece el aumento de la viscosidad sanguínea³.

Sin embargo, estudios multicéntricos realizados en países musulmanes, como el EPIDIAR⁴ y otros^{5,6}, han demostrado que para un diabético el riesgo de presentar complicaciones durante el Ramadán es bajo.

RECOMENDACIONES NUTRICIONALES Y EJERCICIO FÍSICO DURANTE EL RAMADÁN

Los pacientes deben evitar al máximo las comidas ricas en hidratos de carbono (HC) rápidos y grasas, intentar que el consumo de HC complejos sea antes del alba y por la noche ingerir HC simples. Se ha de asegurar que el consumo de líquidos, preferiblemente agua, sea abundante y recordar que es conveniente que el paciente lleve azúcar consigo para romper el ayuno en caso de hipoglucemia sintomática. En la tabla 1 se recogen una serie de recomendaciones para las comidas principales.

En cuanto a la actividad física, varios estudios han demostrado que no hay ningún peligro en realizar ejercicio físico ligero o moderado durante el Ramadán. Deben evitarse los deportes que supongan una actividad física excesiva.

Tabla 1: Recomendaciones para las comidas del *suhur* (alba) y el *iftar* (anochecer)

- Hacer el *suhur* inmediatamente antes de la salida del sol y no durante la madrugada, para intentar distribuir de una manera más regular el consumo de calorías
- En la primera comida del día, consumir alimentos ricos en hidratos de carbono complejos, como arroz, chapati o naan
- Limitar el consumo de alimentos dulces, dátiles y zumos durante el *iftar*
- Tomar fruta, verdura y yogur en ambas comidas
- Evitar bebidas gaseosas y zumos azucarados; se recomiendan las bebidas sin azúcar preferentemente
- Disminuir el consumo de alimentos fritos (paratha, samosas, pakoras, kebabs, katlamas, puri, chevera) y utilizar el aceite con medida en su preparación
- Pueden tomarse frutos secos en cantidades pequeñas después de la cena

FÁRMACOS DURANTE EL RAMADÁN

Existen varios estudios que han analizado el papel de los antidiabéticos orales y la insulina durante el periodo de ayuno. En ocasiones, según el tratamiento que lleve el paciente, tendremos que modificar su posología para evitar complicaciones^{2,7} (tabla 2).

Fármacos orales con riesgo muy bajo de producir hipoglucemias en monoterapia: metformina, glitazonas, acarbosa e inhibidores de la DPP4 (tabla 3)

- Si el paciente sigue tratamiento con metformina, se puede dar en monodosis, preferiblemente con el *iftar* (cena), o fraccionar la dosis en dos tomas para evitar intolerancia gastrointestinal.
- Si toma glitazonas, se pueden dar en monodosis, preferentemente nocturna.
- La acarbosa se indicará antes de las comidas. Durante el Ramadán se suprimirá la dosis del mediodía.
- Aunque con menos experiencia global, ya existe algún estudio que demuestra su eficacia durante el Ramadán⁸. Su incidencia de hipoglucemias es muy baja, pero a pesar de ello se recomienda administrar sitagliptina, saxagliptina o vildagliptina en monodosis vespertina o repartirla entre la mañana y la noche (especialmente si se asocia a metformina).

Tabla 3: Cambios en la posología de fármacos orales con bajo riesgo de producir hipoglucemias

| Fármaco | Antes del Ramadán | Durante el Ramadán |
|-----------------------------|-------------------|-----------------------|
| Metformina | 1-1-1 | 1-0-2 o 1-0-1 o 0-0-2 |
| Pioglitazona | 1-0-1 | 0-0-2 |
| Acarbosa | 1-1-1 | 1-0-1 |
| Sitagliptina o saxagliptina | 1-0-0 | 0-0-1 |
| Vildagliptina | 1-0-1 o 1-0-0 | 1-0-1 o 0-0-1 |

Fármacos orales que pueden producir hipoglucemias: sulfonilureas y metiglinidas (repaglinida) (tabla 4)

- Si se toma monodosis de sulfonilurea (SU) matutina, se recomienda pasarla a la noche para reducir el riesgo de hipoglucemias.
- Si se toma SU repartida en varias dosis durante el día, se recomienda pasar a otra SU de liberación prolongada en monodosis vespertina. En caso de que no fuera posible, se ha de disminuir a la mitad la dosis matutina y mantener la dosis vespertina.
- Si el paciente toma repaglinida, ésta debe tomarse antes de las comidas o puede cambiarse el tratamiento a una SU de acción retardada.

Tabla 2: Modificaciones en el tratamiento durante el Ramadán

| Tratamiento | Recomendaciones |
|--|---|
| Dieta | Asegurar aporte suficiente de líquidos Hidratos de carbono complejos por la mañana Hidratos de carbono simples por la noche |
| Ejercicio | Evitar ejercicio físico excesivo |
| Metformina | Mañana y noche o dosis total por la noche |
| Glitazona | Monodosis una vez al día |
| Acarbosa | Antes de las comidas, mañana y noche |
| Sulfonilureas en varias dosis | Mitad de la dosis habitual por la mañana y dosis completa por la noche Cambiar a sulfonilureas en monodosis antes de la cena |
| Sulfonilureas de acción retardada en monodosis | Antes de la cena |
| Metiglinidas (repaglinida) | Antes de las comidas |
| Inhibidores de la DPP4 | Dosis completa por la noche o mitad de dosis cada 12 horas |
| Insulina | Ajustar dosis según glucemia y utilizar NPH cada 12 horas o insulina lenta cada 24 horas |

DPP4: dipeptidil peptidasa 4; NPH: Neutral Protamine Hagedorn.

Tabla 4: Cambios en la posología de fármacos orales que pueden producir hipoglucemias

| Fármaco | Antes del Ramadán | Durante el Ramadán |
|--------------------------------------|-------------------|------------------------------------|
| Glibenclamida | 1-1-1 o 1-0-1 | Cambiar a gliclazida 0-0-2 o ½-0-1 |
| Gliclazida retard (MR) o glimepiride | 2-0-0 | 0-0-2 |
| Metiglinidas (repaglinida) | 1-1-1 | 1-0-1 |

Insulina (tabla 5)

- Si se trata de un paciente con diabetes tipo 1 o que precisa varias dosis de insulina al día, deberíamos insistir en que no realice el ayuno. Pero si el paciente desea hacer el Ramadán, habría que ajustar la pauta a dos dosis y aumentar la frecuencia de los controles.
- En pacientes con diabetes tipo 2, se ha de intentar pasar a insulinas de acción lenta, como glargina o detemir, en una sola dosis por la noche. Deben sumarse todas las unidades que tomaba previamente y, para mayor seguridad, algunos autores recomiendan reducir un 20% la dosis total. Por ejemplo, en un paciente con dos dosis de insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) 20-0-10, se ajustaría a una dosis nocturna de insulina lenta 0-0-24.
- En pacientes con dos dosis de insulina de acción intermedia en los que no se quiera modificar el tipo de insulina, se recomienda que la dosis que se daba por la mañana, se pase a la noche; y las unidades que se administraban por la noche se pasen a la mañana y se dividan por la mitad (para reducir el riesgo de hipoglucemia). Es decir, si un paciente lleva NPH 24-0-12, la pauta correcta durante el mes de Ramadán sería NPH 6-0-24.

Tabla 5: Cambios en la pauta de administración de insulina

| Fármaco | Antes del Ramadán | Durante el Ramadán |
|-----------------------------|-------------------|---|
| Insulina NPH | 20-0-10 | Cambiar a glargina 0-0-24 o NPH 5-0-20 |
| Insulina mixta 30/70 | 20-0-10 | 5-0-20 |
| Insulina glargina o detemir | 0-0-26 | Mantener igual o disminuir la dosis en función de controles |

NPH: Neutral Protamine Hagedorn.

RESOLUCIÓN DEL CASO CLÍNICO

En el caso de nuestra paciente, debido al mal control con metformina (HbA_{1c}: 8,6%) y el cumplimiento deficiente de la dieta, se nos plantea la necesidad de intensificar las medidas terapéuticas: mejorar los estilos de vida, metformina (1-0-1) y añadir un segundo fármaco antidiabético a la metformina para mejorar el perfil metabólico. Tenemos varias alternativas:

- Añadir SU: probablemente la mejor opción sería una SU de acción retardada tipo gliclazida o glimepiride de administración previa a la cena. Existen diversos estudios que corroboran su utilidad durante el Ramadán^{9,10}. Esta familia de fármacos previsiblemente reducen la HbA_{1c} en un 1,5-2%. Dado que se ha normalizado la función renal, no presenta contraindicación, pero deberemos estar atentos al filtrado glomerular, puesto que si es inferior a 60 ml/min se incrementa el riesgo de hipoglucemias.
- Añadir repaglinida: de fácil administración, una dosis antes del *suhur* y otra antes del *iftar*. La disminución esperada de la HbA_{1c} es algo menor que con SU. También se ha utilizado durante el Ramadán con buenos resultados¹¹.
- Añadir un inhibidor de la dipeptidil peptidasa (DPP4): asociar saxagliptina (0-0-1) o cambiar a combinación fija de sitagliptina o vildagliptina con metformina (1-0-1): obtendríamos un menor riesgo de hipoglucemias, y la disminución de la HbA_{1c} sería alrededor del 0,7%. Tiene estudios durante el Ramadán⁸.
- Iniciar insulina de acción lenta en monodosis nocturna: comenzando con 10 UI o 0,2-0,3 UI/kg de peso e ir ajustando hasta obtener glucemias capilares en ayunas entre 70 y 130. También existen numerosos estudios y metaanálisis sobre el uso de insulina durante el Ramadán¹². Deberíamos explorar las experiencias previas de la paciente, saber si quiere inyectarse un fármaco y si conoce a otros pacientes o familiares que hayan utilizado la insulina. Debería mantenerse la metformina.

Habiendo analizado todo lo anterior, además de mejorar los estilos de vida con correcciones en su dieta y adaptación al período del Ramadán, se plantean a la paciente las opciones farmacológicas que creemos pueden proporcionar más beneficios en su control glucémico:

- Utilizar la pauta metformina 1-0-1 + gliclazida MR 0-0-2.
- Utilizar la pauta metformina 1-0-1 + repaglinida 1-0-1.
- Utilizar la pauta metformina + inhibidor DPP4 en un solo comprimido en dosis 1-0-1.

La paciente optó por la pauta de metformina 1-0-1 + gliclazida MR 0-0-2 puesto que tiene varios familiares en el Magreb que también toman la gliclazida y se siente cómoda con este fármaco.

Se le informa de los posibles riesgos y complicaciones y cómo prevenirlos y detectarlos.

Se concierta una visita posterior al Ramadán para ajustar el tratamiento, ya que tal vez intentemos un cambio de

la dosis de gliclazida MR a horario matinal. Vigilaremos su función renal.

CONCLUSIÓN

En este mundo en el que la globalización es la tendencia, aprender de otras culturas y costumbres es parte de nuestra realidad como médicos. Sólo así podremos ofrecer la mejor atención integral a nuestros pacientes con diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Franch J (ed.). Diabetes & etnias. Badalona: Euromedice, Ediciones Médicas; 2011.
2. Al-Arouj M, Bouguerra R, Buse J, Hafez S, Hassanein M, Ibrahim MA, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan. *Diabetes Care* 2005;28:2305-11.
3. Sheikh A, Wallia S. Ramadan fasting and diabetes. *BMJ* 2007;335:613-4.
4. Salti I, Benard E, Detournay B, Bianchi-Biscay M, Le Brigand C, Voinet C, et al. Population-Based Study of Diabetes and Its Characteristics During the Fasting Month of Ramadan in 13 Countries. *Diabetes Care* 2004;27:2306-11.
5. Bouguerra R, Belkadhi A, Jabrane J, Hamzaoui J, Maâtki C, Ben Rayana MC, et al. Metabolic effects of the month of Ramadán fasting on type 2 diabetes. *East Mediterr Health J* 2003;9:1099-108.
6. Martínez MC, Franch J, Mérida AM, Gallardo LJ, Delgado S, Morato J. Ramadán y control de la diabetes mellitus 2. *Atención Primaria* 2008;40(Supl 1):121.
7. Aadil N, Houti IE, Moussamih S. Drug intake during Ramadan. *BMJ* 2004;329:778-82.
8. Devendra D, Gohel B, Bravis V, Hui E, Salih S, Mehar S, Hassanein M. Vildagliptin therapy and hypoglycaemia in Muslim type 2 diabetes patients during Ramadan. *Int J Clin Pract* 2009;63:1446-50.
9. Zargar A, Basit A, Mahtab H. Sulphonylureas in the management of type 2 diabetes during the fasting month of Ramadan. *J Indian Med Assoc* 2005;103:444-6.
10. Glimpiride in Ramadan (GLIRA) Study Group. The efficacy and safety of glimepiride in the management of type 2 diabetes in Muslim patients during Ramadan. *Diabetes Care* 2005;28:421-2.
11. Sari R, Balci MK, Akbas SH, Avci B. The effects of diet, sulphonylurea, and repaglinide therapy on clinical and metabolic parameters in type 2 diabetic patients during Ramadan. *Endocr Res* 2004;30:169-77.
12. Salti I; Diabetes and Ramadán Study Group. Efficacy and safety of insulin glargine and glimepiride in subjects with type 2 diabetes before, during and after the period of fasting in Ramadan. *Diabet Med* 2009;26:1255-61.

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

Mateu Seguí Díaz

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

¿Puede la pioglitazona prevenir la diabetes tipo 2?

Es conocido que son muchas las intervenciones terapéuticas sobre los individuos prediabéticos (con intolerancia a la glucosa [ITG] o con glucosa basal alterada [GBA]) que retrasan o previenen la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Así, existen intervenciones sobre los estilos de vida, con fármacos hipoglucemiantes (metformina, acarbosa, glitazonas [TZD], etc.); sobre otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV), como la obesidad (orlistat), o quirúrgicas (cirugía bariátrica), que son capaces de reducir las tasas de conversión a DM2.

Con respecto a las TZD, sabemos que la malograda troglitazona con el TRIPOD (Troglitazone in Prevention Of Diabetes) se asoció con un 55% de disminución en las tasas de DM2 en mujeres con diabetes gestacional (DG) previa. La rosiglitazona, por su parte, con el estudio DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) disminuyó el riesgo de diabetes en adultos con ITG en un 62%, y en el estudio CANadian Normoglycemia Outcomes Evaluation (CANOE), con dosis medias de esta sustancia (2 mg) junto con metformina, fue capaz de generar una reducción de nuevos casos de diabetes del 66% durante los 3,9 años que duró el estudio. Sin embargo, tanto la rosiglitazona como la troglitazona han sido retiradas del mercado en Europa y tienen unas condiciones restringidas para su comercialización en Estados Unidos, de tal modo que todo lo que esté en relación con la prevención de la DM2 y que tenga que ver con la única TZD que por ahora se mantiene en el mercado sea bien recibido.

Se captaron individuos mayores de 18 años con ITG, definida con una única prueba de sobrecarga oral a la glucosa (SOG) a partir de aquellos que cumplieran criterios de GBA (glucosa basal [GB] entre 95-125 mg/dl) y algún

otro factor de riesgo de DM2, en enero de 2004. De los 1.827 potencialmente elegibles, se incluyó finalmente a 602 individuos con una edad media de $52,3 \pm 0,5$ años y un índice de masa corporal (IMC) de $34,5 \pm 0,4$, distribuidos en ocho centros, y de los que se recogieron las distintas variables (tensión arterial [TA], peso, altura, perímetro abdominal, hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}], ratio albúmina/creatinina, electrocardiograma, etc., y en siete centros, ecografía carotídea). Todos ellos recibieron una cápsula de 30 mg de pioglitazona (PTZD) o placebo por día, que se incrementó a 45 mg/día al mes del inicio del estudio, y fueron controlados a los 2, 4, 6, 8 y 12 meses el primer año, y cada tres meses después hasta los 2,4 años. El primer objetivo fue identificar los casos de DM2 ($GB \geq 126$ mg/dl o SOG a las dos horas ≥ 200 mg/dl). Durante ese tiempo comenzaron como DM2 50 de los 299 del grupo placebo (16,7%) y 15 de los 303 del grupo de la PTZD (5,0%), lo que dio lugar a una incidencia media de DM2 anual del 7,6% en el grupo placebo frente al 2,1% en el de la PTZD ($p < 0,001$) y una *hazard ratio* (HR) del desarrollo de nuevos casos de DM2 en el grupo de la PTZD del 0,28 (intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,16-0,49; $p < 0,001$). El número de personas que hubo que tratar para prevenir un caso de DM2 fue de 8 a los 2,2 años y de 18 al año. Con todo, 161 pacientes no completaron el estudio (71 del grupo placebo y 90 del de la PTZD), los cuales tuvieron una media de seguimiento de 7,6 meses.

Al margen del mayor aumento de peso en el grupo de la PTZD (3,6 kg de media) y del edema (19 en el grupo placebo frente a 39 en el de la PTZD), en este grupo hubo mayores aumentos en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y descensos en los triglicéridos que con el grupo control

(GC). Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) no se afectaron en ambos grupos, a la vez que aumentó la sensibilidad a la insulina (índice de Matsuda) en el grupo de la PTZD y el grosor de la íntima-media carotídea se incrementaba más lentamente en el grupo de la PTZD que en el GC.

Los eventos cardiovasculares durante el tiempo que duró el estudio fueron de 23 en el grupo placebo frente a 26 en el de la PTZD, con un caso de insuficiencia cardíaca congestiva (0,3%), una muerte en el grupo placebo y tres en el de la PTZD (no cardiovascular). Se concluye que éste es el estudio

en el que una TZD (PTZD) obtiene los descensos mayores en tasas de conversión a DM2 (72%) que sus homólogos (el 52% con troglitazona y el 62% con rosiglitazona), que otros antidiabéticos orales e incluso que la modificación de los estilos de vida (58%), aunque a costa de aumentar el peso y los edemas; eso sí, sin repercusión cardíaca aparente.

- DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji MA, Bray GA, Buchanan TA, et al., for the ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011;364:1104-15.

¿Cuál es la mortalidad del diabético tipo 2 recién diagnosticado?

Está admitido que el paciente diabético tipo 2 tiene disminuida su esperanza de vida por su mayor riesgo cardiovascular (RCV), de tal modo que puede triplicar su mortalidad comparado con el individuo no diabético; sin embargo, los estudios a este respecto son muy heterogéneos y pocos analizan este aspecto en pacientes recién diagnosticados. Los que existen sugieren que el riesgo relativo de mortalidad disminuye a medida que se incrementa la edad en la que son diagnosticados y al menos un estudio reciente (Smith NL et al., 2006) sugiere que se duplica la mortalidad en los DM2 recién diagnosticados. Existe conflicto entre los estudios que afirman que la mortalidad se eleva con la duración de la diabetes independientemente de los FRCV y aquellos que, como el señalado, muestran que el riesgo se incrementa dos años después del diagnóstico y permanece inalterable a partir de entonces.

Un poco por ello se utilizó una base de datos (Health Informatics Centre, University of Dundee) de Tayside (Escocia) en 10.532 pacientes con DM2 recién diagnosticada a los que se les hizo un seguimiento que evaluaba el riesgo de mortalidad asociado a la condición de padecer DM2, para determinar cómo la edad del diagnóstico y la duración de la enfermedad podían influir en las causas de la morbi-mortalidad de éstos.

Se trata, por tanto, de un estudio observacional sobre una cohorte de una población de 400.000 personas aproximadamente entre enero de 1993 y diciembre de 2004. Las personas con

diagnóstico de DM2 tenían 35 años o más, el grupo comparador fue extraído aleatoriamente de la base de datos poblacional (dos individuos por cada DM2 diagnosticada) y seguidos a efectos de mortalidad durante 12 años (9 de febrero de 2005). Las muertes se estratificaron por sexo, edad y diagnóstico, y se calcularon las tasas absolutas por cualquier causa de mortalidad y por mortalidad cardiovascular, realizando una curva de supervivencia (Kaplan-Meier) y calculando las HR en los intervalos de 0-2, 2-4, 4-6, 6-8 y 10-12 años para cualquier causa de muerte.

Las 10.532 personas con diagnóstico de DM2 (el 52,3% varones) se compararon con 21.056 no diabéticas, al tiempo en que en los 12 años de seguimiento 1.863 (17,7%) de las personas con DM2 y 2.962 (14,1%) de los comparadores murieron. Las causas principales entre DM2 y no diabéticas fueron cardiovasculares (44,9%, 39,3%) y neoplásicas (25,3%, 27,7%), respectivamente. Se encontraron mayores tasas de mortalidad por cualquier causa en las personas con DM2 que en las no diabéticas, mayores diferencias entre las mujeres y menos entre los varones, y las diferencias se incrementaron con la edad. La HR de mortalidad (con un IC del 95%) de la DM2 fue de 1,32 (1,25-1,40) frente al comparador, que se reduce a 1,15 (1,09-1,22) si se ajusta a enfermedad cardiovascular (ECV) previa; el riesgo entre varón y mujer era parecido. La HR de mortalidad por cualquier causa y por causa cardiovascular disminuyó al ir aumentando la edad del diagnóstico. En el estrato de 45-54 años, la HR estuvo más elevada entre mujeres que entre varones, especialmente la

relacionada con la mortalidad cardiovascular. Con todo, aunque los IC son grandes, la tendencia del riesgo de mortalidad por cualquier causa se incrementa con la duración de la diabetes, el pico se encuentra entre los 6-8 años para luego descender, y este efecto es mayor en la mortalidad cardiovascular. Las HR, de acuerdo con estudios previos, descenderían con el incremento de la edad del diagnóstico, y mientras las personas jóvenes diagnosticadas de DM2 tienen HR de mortalidad por cualquier causa muy alta, sus tasas absolutas de mortalidad son relativamente bajas, al tiempo que en las personas mayores su HR es relativamente baja cuando sus tasas absolutas de muerte son altas.

Se concluye en este estudio que, si bien es cierto que la DM2 reduce la esperanza de vida del paciente al existir mayores tasas de mortalidad que en la población general, aunque meno-

res que en otros estudios publicados ad hoc, esto se debe posiblemente al intervalo de tiempo estudiado y a que éstos son diabéticos recién diagnosticados. Se señala que existe una tendencia a incrementar el riesgo hasta los ocho años tras el diagnóstico en que empieza su declive, al tiempo que se destaca la importancia en la HR de la ECV previa al diagnóstico de DM2. Todo ello se explicaría porque la enfermedad arteriosclerosa del diabético empezaría mucho antes del diagnóstico de la DM2 o porque ésta sería diagnosticada años después de su inicio glucémico.

- Barnett KN, Ogston SA, McMurdo ME, Morris AD, Evans JM. A 12-year follow-up study of all-cause and cardiovascular mortality among 10,532 people newly diagnosed with type 2 diabetes in Tayside, Scotland. *Diabet Med* 2010;27:1124-9.

¿Cómo se comportan los individuos españoles con glucemia basal alterada?

La modificación de la clasificación diagnóstica de la DM a instancias de la ADA en 1997 con la modificación del punto de corte de 140 mg/dl a 126 mg/dl cambió los límites del estado intermedio comprendido entre la normoglucemia y la diabetes (110-125 mg/dl) y creó un nuevo concepto llamado GBA, que relegó la SOG para estudios epidemiológicos y básicamente para el diagnóstico de la ITG. Hasta ese momento sabíamos que un porcentaje de alrededor de un 30% de los pacientes con ITG comenzaban como diabéticos (DM2) con el tiempo. Con la nueva clasificación estos investigadores se plantearon estudiar cuál era la historia natural de la GBA y qué factores se asociaban a su conversión en DM2 en los individuos españoles. Para ello precisaron realizar un estudio prospectivo de cohortes en un barrio de Barcelona en el año 1998 en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de GBA (dos determinaciones), excluyendo a pacientes con ciertas comorbilidades (uso de corticoides, terminales, etc.) con las que evitar variables de confusión. Las variables estudiadas tuvieron que ver básicamente con los FRCV concomitantes en el tiempo (IMC, tabaco, hipertensión arterial [HTA], colesterol, triglicéridos, antecedentes familiares, etc.). Se definió la

GBA como una GB entre 110-125 mg/dl y la DM2 como dos GB seguidas de ≥ 126 mg/dl en cualquier momento del seguimiento. Así, de los 168 individuos con GBA sólo 115 completaron los 10 años de seguimiento, y se encontró que 57 se mantuvieron en normoglucemia (49,6%), 25 persistieron en su GBA (21,7%) y 33 comenzaron con DM2 (28,7%, IC al 95%: 20,4-37,0). Entre las variables asociadas al inicio de DM2 sólo la obesidad (HR: 2,02, IC al 95%: 1,01-4,02) quedó claramente identificada. Se trata de un trabajo pequeño pero importante, pues nos informa de la evolución en el tiempo de la GBA en el español (si se puede extrapolar la población de este barrio de Barcelona al universo poblacional español), de tal modo que, en opinión de quien escribe estas líneas, se confirma que la evolución de la GBA se asemeja a la ITG clásica (el 28,7% frente al 30% de la evolución del ITG clásico), algo parecido a otros trabajos (salvo alguna discordancia) que se apuntan en la discusión.

- 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;136:382-5.

¿Existen diferencias en el manejo del diabético tipo 2 según las especialidades?

Está admitido que el control metabólico y de los otros FRCV en el diabético disminuye las complicaciones y con ello mejora la calidad de vida. Lo que en una primera impresión da la sensación de ser un gasto añadido se convierte en una inversión al traducirse en resultados. La intervención en términos de salud pública en el diabético se desglosa a grandes rasgos en proveer educación sanitaria al diabético tipo 2 (desde los conocimientos hasta el autocontrol de la enfermedad) y en poner los medios que permitan mantener la HbA_{1C} dentro unos márgenes seguros, además de promover unos estilos de vida saludables, fármacos ad hoc, controles periódicos de los otros FRCV, control de las complicaciones (retina, neuropatía, riñón, pies, etc.), etc. El estudio que comentamos investiga si el control glucémico se encuentra relacionado con la calidad de los cuidados de salud que recibe el paciente con DM2 sin tratamiento insulínico y evalúa qué otros factores pueden tener influencia en el objetivo de alcanzar la HbA_{1C} fijada.

Se trata de un estudio multicéntrico, observacional y retrospectivo, que evalúa la práctica clínica habitual con los pacientes con DM2. Para ello se obtuvo una muestra representativa correspondiente al censo español del año 2005 y se captaron los datos de las historias clínicas de tres especialidades (endocrinología, medicina interna y medicina de familia) con el diagnóstico de DM2. Se incluyeron pacientes con DM2 de ≥ 30 años, no gestantes, según el diagnóstico de la American Diabetes Association (ADA), sin tratamiento insulínico y que tenían información clínica en los tres meses anteriores en los distintos centros. El objetivo principal fue evaluar el control glucémico según los estándares de la International Diabetes Federation (IDF), estratificando a los pacientes con DM2 según el valor de la HbA_{1C} (buen control o subóptimo), y el objetivo secundario sobre los aspectos sociodemográficos, regímenes terapéuticos, complicaciones y el tipo de especialidad que atendió mayormente al paciente. Se captaron 2.170 pacientes entre marzo y mayo de 2007 (1.085 por grupo), un 37% de los endocrinos, un 31% de medicina interna y un 32% de atención primaria (AP). Según el control metabólico, el 61,9% según la IDF y el 45% según la ADA tuvieron un control subóptimo, y existió mayor proporción de pacientes en esta condición en AP (64,5/50,6%, IDF/ADA) que en otras especialidades, internis-

tas (60,6/43,5%) o endocrinólogos (60,8/41,4%). El 90,9% de los pacientes recibió dieta y terapia farmacológica. Los fármacos más prescritos como primera opción fueron la metformina y la glibenzamida, y la metformina y glimepirida como segundo tratamiento. Menos del 10% recibió otros tratamientos. El tiempo para cambiar el tratamiento fue similar entre especialidades. Hay que decir que los pacientes de AP tenían menor duración de su diabetes, mayor proporción de pacientes no caucásicos y menores complicaciones que los de otras especialidades.

Los datos sociodemográficos y clínicos fueron parecidos entre los grupos. Los pacientes con menor probabilidad de tener buen control glucémico fueron los que tenían mayor historia familiar de DM2, mayor TA, mayor GB y colesterol total, complicaciones y, lo que más duele, que fueran tratados por el primer nivel.

Se concluye que uno de cada dos pacientes con DM2 en nuestro país tiene un control glucémico subóptimo, con un cumplimiento de las recomendaciones de la IDF moderado en el nivel estándar y de 1 de cada 10 en los que presentaron un control subóptimo. Se demostró la relación entre el control glucémico y el cumplimiento de las recomendaciones, así como que la distinta formación académica o el nivel asistencial influyen en los resultados.

Con todas las limitaciones de ser un estudio observacional y retrospectivo, el sesgo generado por las distintas condiciones de trabajo (tiempo por contacto médico), que crean diferencias importantes a la hora de registrar lo realizado, en la educación sanitaria o en los programas específicos de manejo de la diabetes, o la distinta formación de enfermería según los niveles (mayor en consultas específicas de diabetología), estos resultados son un varapalo para la AP y deberían ser una llamada de atención para replantearnos de qué manera estamos tratando a nuestros pacientes y cómo queremos tratarlos en el futuro.

- Rodríguez A, Calle A, Vázquez L, Chacón F, Polavieja P, Reviriego J; on behalf of the CADiNI Study Group. Blood glucose control and quality of health care in non-insulin-treated patients with type 2 diabetes in Spain: a retrospective and cross-sectional observational study. *Diabet Med* 2011;28:731-40.

Evaluación de la pioglitazona y el cáncer

Se sabe que las TZD actúan sobre los receptores PPAR γ , que su activación induce apoptosis en ciertas líneas celulares y que por ello pueden inhibir la actividad invasiva de ciertas células malignas en algunos tipos de cánceres (colon, mama). Por otro lado, si bien es cierto que en animales se ha sugerido que podrían incrementar el riesgo de cáncer, los estudios epidemiológicos con TZD y el riesgo de cáncer en humanos son limitados, y los resultados hasta el momento, no concluyentes. La relación entre PTZD y el cáncer de vejiga se ha apuntado en ciertas ocasiones, habida cuenta de que los PPAR han sido detectados por algunos investigadores en los tejidos uroepiteliales y en tumores de vejiga (TV). En estudios preclínicos se mostró que las ratas macho tratadas con PTZD desarrollaban con más frecuencia TV que aquellas tratadas con placebo. Esto no se observó con las ratas hembras ni con los ratones de ambos sexos. En este sentido, aunque el estudio PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) en 2005 encontró diferencias no significativas de tumores vesicales en la rama de la PTZD, los datos fueron incompletos para establecer conexión alguna. Así, en el PROactive los 2.605 pacientes con PTZD frente a los 2.633 con placebo generaron 14 frente a 6 TV a los 34,5 meses del estudio, y no se llegó a la significación estadística. Por ello, la European Medicines Agency (EMA) solicitó al laboratorio fabricante un estudio epidemiológico sobre su posible relación con los distintos tipos de cáncer. Y en 2003 la Food and Drug Administration (FDA) requirió realizar un estudio de seguridad a diez años con respecto a los TV.

El primer trabajo que comentamos se basa en el protocolo aprobado por la EMA en el que estudia la posible relación entre la PTZD con diez tipos de cánceres y descarta el de vejiga (próstata, mama, pulmón, endometrio, colon linfoma no Hodgkin [NHL], páncreas, riñón, recto y melanoma). La población objeto de estudio fueron diabéticos mayores de 40 años captados entre el 1 enero de 1997 y el 30 de junio de 2005 del Kaiser Permanente Northern California (KPNC) Diabetes Registry; se identificaron los individuos con cáncer del registro del cáncer del KPNC, cuya medicación se investigó (PTZD, otras TZD y medicación antidiabética). Se incluyeron aquellos a los que se les habían prescrito al menos dos envases en seis meses y se calculó la dosis acumu-

lada durante el período estudiado. Como variables de confusión se tuvieron en cuenta el tabaquismo, el IMC, la raza y la duración de la diabetes.

Se siguió a 26.364 pacientes expuestos a la PTZD durante 2,54 (0,1-6,2) años en los que siempre utilizaron la PTZD, y durante 3,7 (0,01-8,5) años en los que nunca. Se encontraron 9.082 cánceres incidentes, que daban una HR asociada al uso de la PTZD de 0,7-1,3, IC al 95% (nótese que incluyendo el 1). Según éste se incrementaría el riesgo con una HR de 1,3 en melanoma y en NHL, al tiempo que la HR disminuiría hasta el 0,7 en cáncer renal. Si bien es cierto que el riesgo de melanoma es el mismo (HR: 1,3) que con la utilización de sulfonilureas (SU), y el de NHL parecido que con otros antidiabéticos, tales como miglitol, acarbosa, nateglinida, repaglinida (HR: 1,7). Por el contrario, la metformina no se asoció con el aumento o disminución del riesgo de los cánceres estudiados. En este estudio no se encontró asociación entre la utilización de PTZD y el riesgo de cáncer en siete de los diez tipos estudiados, lo que sugiere una asociación con el melanoma y el NHL y protección frente al cáncer de riñón. No obstante, los incrementos son pequeños y los IC incluyen en todos ellos la unidad, por lo que estos resultados, y teniendo en cuenta además el corto período estudiado (el período de latencia de los cánceres es de décadas), deberían interpretarse con prudencia.

El segundo estudio se ciñe al protocolo aprobado por la FDA y resume los datos encontrados a la mitad del estudio. Se realizó según las bases de datos del KPNC, igual que el anterior, y con una metodología similar y durante el mismo tiempo de inclusión (1997-2002). Se incluyeron 193.099 personas con DM2 y se excluyó a las que habían tenido un TV previo al inicio del estudio. Al igual que en el anterior, se compararon aquellos que tomaban PTZD con aquellos que utilizaban otra medicación, y se tuvieron en cuenta factores de confusión tales como la edad, el sexo, la raza, otras medicaciones, HbA_{1c}, insuficiencia cardíaca, función renal, tabaquismo y antecedentes de patología vesical. En los 30.173 pacientes del grupo de la PTZD la media de consumo fue de 2,0 años (0,2-8,5), durante un seguimiento de 6,2 años (0,1-11,3), y se presentaron 90 casos de TV. La incidencia de TV por 100.000 personas/año en el grupo de la PTZD fue del 81,5 frente al 68,8 del grupo que nunca

utilizó la PTZD. De acuerdo con estos datos, se descartó que la PTZD se relacionara con el TV, al ser su HR del 1,2, IC al 95%: 0,9-1,5 (incluyendo la unidad), sin que existieran diferencias entre sexos (test interacción, $p = 0,8$). Se apunta, no obstante, que el riesgo fue un 30% mayor en aquellos cuya duración del consumo de PTZD fue de 12-24 meses, en los que su HR se incrementó hasta 1,3 (0,9-2,0), frente a los que nunca habían tomado PTZD, y que el 95% de los TV detectados en este grupo se encontraba en fases muy iniciales. Se comenta, sin embargo, que en el PROactive los ocho casos del grupo PTZD y los tres del placebo ocurrieron el primer año, y el resto hasta los catorce TV de los PTZD y los seis del grupo placebo dentro de los 34,5 meses siguientes, sin que se incrementara la incidencia más allá de los cuatro años estudiados, lo que contradice estos resultados.

En fin, dos evaluaciones que, si bien no son concluyentes para afirmar o descartar la relación de la PTZD con el cáncer, dejan la incertidum-

bre del comportamiento de esta molécula a lo largo del tiempo en dos procesos neoplásicos como son el cáncer de vejiga y el melanoma. La finalización de este último estudio comentado a los diez años es de suponer que aportará datos definitivos que nos despejen las dudas.

- Ferrara A, Lewis JD, Quesenberry CP, Peng T, Strom BL, van den Eeden SK, et al. Cohort study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:923-9.
- Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:916-22.
- 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;366:1279-89.

¿Existe relación entre la variabilidad glucémica y los eventos cardiovasculares?

La relación entre la variabilidad glucémica (VG) y el riesgo de hipoglucemia es algo que se ha sugerido en muchas ocasiones y que se ha relacionado con el mayor riesgo cardiovascular en los diabéticos (DM2) evolucionados con la ECV previa o el mayor RCV. Apuntan que el reanálisis del valor predictivo de la VG en el clásico Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) y de su seguimiento en el DCCT/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) sobre las complicaciones microvasculares no mostró un efecto independiente de la glucemia media (GM) y de la HbA_{1c}. Faltan en este aspecto estudios que evalúen la influencia de la VG sobre los eventos cardiovasculares. El estudio que comentamos sería un reexamen del Hyperglycemia and Its Effect After Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus study (HEART2D) al respecto. El estudio HEART2D incluyó a 1.115 pacientes con DM2 que habían tenido un infarto agudo de miocardio (IAM) reciente y excluyó a los tratados con dieta y a los que presentaban un tratamiento insulínico intensivo. Inicialmente este estudio evaluó las posibles diferencias entre dos tipos de tratamientos insu-

línicos hasta presentar ECV (muerte cardiovascular, IAM, accidente vasculocerebral [AVC], revascularización miocárdica o síndrome coronario agudo). Este tratamiento se inició aleatorizándolo a los 21 días del ingreso por el IAM en dos estrategias: una mediante insulina prandial lispro (PRANDIAL; $n = 557$) y otra mediante una insulina basal glargina o NPH (Neutral Protamine Hagedorn) (BASAL; $n = 558$). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a ECV entre los grupos, HR: 0,98 (IC al 95%: 0,8-1,21).

Como quiera que se alcanzaron HbA_{1c} parecidas entre ambas estrategias, se estudió el comportamiento glucémico posprandial (GPP) y se encontró que el grupo PRANDIAL tuvo valores de GPP más bajos, pero menores de lo esperado. El estudio se paró antes de lo previsto, dadas las pocas diferencias entre los grupos y el bajo número de ECV, pero sirvió para evaluar los efectos de la VG a la hora de interpretar los resultados. La VG se calculó según siete puntos de autoanálisis durante el tiempo que duró el estudio y se comparó con la GM calculando las excursiones glucémicas o los cambios en la glucemia por unidad de tiempo (MAGE).

Se encontró una GM ligeramente menor (18%) en el grupo PRANDIAL frente al BASAL (0,40 frente a 0,49 mmol/l/h, $p = 0,02$) y menor MAGE y desviación estándar (DE) en la PRANDIAL, aunque sin significación estadística; sin embargo, ello no fue suficiente para mostrar una relación en la VG y los ECV. Se concluye que, aunque existe una menor VG en la estrategia PRANDIAL con un control metabólico parecido entre ambas estrategias, ello no se traduce en ningún cambio en los resultados cardiovasculares. Sea como fuere, el estudio se paró antes de tiempo y las diferencias entre

las ramas fueron demasiado ajustadas para poder demostrar efectos cardiovasculares (GM con DE inferiores a 1) que se producen con el tiempo (arteriosclerosis). Algo parecido se encontró a los cinco años del The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), que ya hemos comentado en otros números.

- Siegelar SE, Kerr L, Jacober SJ, Devries JH. A decrease in glucose variability does not reduce cardiovascular event rates in type 2 diabetic patients after acute myocardial infarction a reanalysis of the HEART2D study. *Diabetes Care* 2011;34:855-7.

¿Cuál es el mecanismo por el que los antagonistas de los receptores de angiotensina II previenen la diabetes tipo 2?

Son muchos los ensayos clínicos y algunos metaanálisis que indican el comportamiento beneficioso de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en el metabolismo glucídico, de tal modo que incluso se los ha relacionado como preventivos de la diabetes. El mecanismo por el cual tienen este comportamiento se debe a que la activación/bloqueo del sistema de renina-angiotensina (RAS) tiene una influencia en la resistencia a la insulina sistémica y la función betapancreática. Comentamos en otro número el comportamiento del valsartán en el Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR), que permitió a los cinco años disminuir los casos de DM2 en un 14%, aun sin conocer de qué manera actuaba. El objetivo de este trabajo es completar el NAVIGATOR en el aspecto de investigar cuáles son los mecanismos subyacentes (mejoría de la sensibilidad insulínica y la función betapancreática) beneficiosos de este efecto. Así, individuos con alteración del metabolismo glucídico (GBA o ITG) fueron aleatorizados en un estudio doble ciego a recibir (40) valsartán (320 mg/día) o (39) placebo durante 26 semanas, y se midieron aspectos relacionados con la función betapancreática, el tipo *clamp* hiperinsulinémico-euglucémico, el *clamp* hiperglucémico y la SOG. Los resultados mostraron que a las dos horas de la ingesta de glucosa ésta tendía a incrementarse más en el grupo de placebo que en el de valsartán ($p = 0,09$), y que a las 26 semanas no se modificó ni el IMC, ni el diámetro de cintura, ni la GB, ni la HbA_{1c}, ni el metabolismo

glucídico. Partiendo de que en estado basal no hubo diferencias en la secreción insulínica entre los grupos, a las 26 semanas el grupo de valsartán incrementó la primera ($p = 0,028$) y segunda fase ($p = 0,002$) de la secreción insulínica mediada por glucosa en el *clamp* hiperglucémico, al tiempo que la secreción estimulada por arginina fue comparable en ambos grupos ($p = 0,25$). El tratamiento con valsartán elevó significativamente el índice insulinogénico de la SOG reflejando un aumento en la primera fase de la secreción insulínica en la SOG ($p = 0,027$). El tratamiento con valsartán hizo crecer significativamente la sensibilidad insulínica dependiente del *clamp* frente al placebo, sin que existieran diferencias en los niveles insulínicos entre ambos grupos (*clamp* hiperinsulinémico-euglucémico), aunque no había diferencias significativas en la SOG derivadas del incremento de la sensibilidad insulínica. Estos hallazgos explicarían en parte los efectos de los ARA II (y en concreto del valsartán) en la reducción de la incidencia de la DM2 y se ha postulado que estos fármacos podrían afectar directamente a las células betapancreáticas (al demostrarse su acción sobre receptores RAS *in vitro* e *in vivo* en roedores) e inducir la secreción insulínica con el tiempo.

- Van der Zijl NJ, Moors CC, Goossens GH, Hermans MM, Blaak EE, Diamant M. Valsartan improves b-cell function and insulin sensitivity in subjects with impaired glucose metabolism: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2011;34:845-51.

Pros y contras de utilizar la hemoglobina glucosilada en exclusiva en el diagnóstico

Desde que en 2008 el International Expert Committee de la ADA, junto con la European Association for the Study of Diabetes y la IDF, convinieron en la posibilidad de utilizar la HbA_{1C} en el diagnóstico en individuos no gestantes, han corrido ríos de tinta sobre las ventajas e inconvenientes de usar este parámetro bioquímico exclusivo en el diagnóstico de la DM2. La revisión que comentamos, al margen de estar escrita por dos autores importantes en el diagnóstico de la DM2, estructura el documento de modo que rápidamente podamos saber los «pros» y los «contras» de utilizar la HbA_{1C} en exclusiva para el diagnóstico de la DM2. La World Health Organization examinó el año pasado las evidencias aportadas y la controversia surgida y avaló dicha prueba. Con todo, en ningún momento se ha postulado que esta herramienta diagnóstica sea superior a la GB. Recojo de dicho documento cada una de las pruebas a favor y en contra de utilizar la HbA_{1C} en exclusiva.

Como **pros**:

1. La HbA_{1C} refleja mejor las hiperglucemias que dos valores de GB o SOG, pues pone de relieve el comportamiento bioquímico (miles de glucemias pre y posprandiales) y biológico (asociado a complicaciones) de la hiperglucemia durante un tiempo determinado. Por tanto, es más reproducible que el resto de las pruebas.
2. La HbA_{1C} tiene mejor correlación con las complicaciones de la DM2, como se demuestra en los estudios que correlacionan las retinopatías no proliferativas con los distintos niveles glucémicos y de la HbA_{1C}, que encuentran que la retinopatía diabética se incrementa a partir del valor del 6,5%. A la vez, se ha encontrado una correlación entre la HbA_{1C} y la ECV; la GB es un mal marcador de la evolución de la ECV.
3. La HbA_{1C} no precisa ayuno y no se ve afectada por el estrés, la dieta, el ejercicio, etc.
4. La HbA_{1C} tiene mayor estabilidad preanalítica que la GB, que puede alterarse con el tiempo (consumo de la glucosa en la sangre, el valor disminuye un 5-7% por hora).
5. La estandarización de la HbA_{1C} en los ensayos clínicos no es inferior a la estandarización de la GB. Y si bien se ha hecho un esfuerzo en la estandarización de la HbA_{1C}, las determinaciones hechas con GB en exclusiva no son mejores que

ésta, pues pueden presentar sesgos (un 41%, según una fuente), lo que puede dar lugar a falsas clasificaciones glucémicas.

6. La variabilidad de la HbA_{1C} es menor que la de la GB. Así, el coeficiente de variación de la HbA_{1C} es del 3,6, el de la GB del 5,7, y el de la SOG del 16,6%, lo que obliga a que en la utilización de la GB o de la SOG se precisen dos determinaciones. En la HbA_{1C}, aunque se recomiendan, no serían enteramente necesarias *sensu stricto*.
7. El empleo de un mismo biomarcador tanto para el diagnóstico como para la monitorización del control de la diabetes es una ventaja.
8. El coste de la prueba en relación con el coste de la GB se inclina a favor de esta segunda, si bien es cierto que la GB precisa unas condiciones previas a la prueba (ayuno, por ejemplo) que encarecen el coste global, por lo que al final la GB saldría más cara.
9. La utilización de la HbA_{1C} en el diagnóstico podría cambiar los datos epidemiológicos de la enfermedad, al haberse realizado hasta ahora mediante la GB. En este momento no se conoce cuál es el verdadero patrón oro de la DM2. En realidad, dada la sensibilidad y la especificidad de las pruebas, el valor que mejor se acercaría a este parámetro sería una combinación de las distintas pruebas, la GB, la HbA_{1C} y la SOG; pero, en ausencia de esto, la HbA_{1C} sería la prueba que mejor se adaptaría a esta posición.

Como **contras**:

1. La DM2 se define clínicamente por la elevación de la glucemia y no por la glucosilación de las proteínas.
2. La HbA_{1C} sería un mal indicador de la GPP, el estado más frecuente en el paciente con DM2, por encima de la GB y de la hiperglucemia aguda. A la vez, sería un mal indicador de la resistencia a la insulina y de la secreción de insulina, en comparación con la SOG.
3. La HbA_{1C} tiene una escasa sensibilidad en el diagnóstico de la DM2 y podría cambiar la epidemiología de la DM2.
4. Los niveles de la glucemia a las dos horas de la SOG y la HbA_{1C} son mejores predictores de la ECV que la GB. La ITG estrechamente relacionada con la ECV sólo

es detectable mediante SOG, y no por la HbA_{1C}.

5. Escasa estandarización de la HbA_{1C}.
6. La HbA_{1C} no puede utilizarse rutinariamente en todo el mundo, pues existen anomalías en las hemoglobinas de ciertas razas humanas que interfieren en los resultados, así como situaciones (uremia, embarazo, tabaquismo, malaria, etc.) que podrían afectarle.
7. La HbA_{1C} estaría influida escasamente por la VG (la HbA_{1C} refleja la exposición media de la glucemia).
8. La distinta susceptibilidad a la glucosilación de las hemoglobinas no es relevante para el diagnóstico.

9. No es útil emplear el mismo biomarcador para el diagnóstico y el seguimiento.
10. La determinación de la glucemia es más barata que la HbA_{1C}.

Como se ve, la misma razón sirve como pro y como contra de la utilización de la HbA_{1C} en el diagnóstico, y si bien la hiperglucemia sería necesaria para el diagnóstico de la DM2, en opinión de quien hace este resumen sería más importante fijarnos en lo que prevenimos (complicaciones) que en lo que dejamos de diagnosticar.

- Bonora E, Tuomilehto J. The pros and cons of diagnosing diabetes with A1C. *Diabetes Care* 2011;34 (Suppl 2):S184-90.

¿Influye la intervención en educación sanitaria en la diabetes gestacional?

La DG sigue siendo un tema controvertido. Se define como aquella diabetes que comienza en el embarazo y que cambia su condición tras el parto. Su incidencia es variable, pues va del 2 al 14% de las mujeres embarazadas, y su importancia radica en el riesgo que supone para el feto, al asociarse a distocias en el parto y a malformaciones congénitas. La patogénesis de la DG se encuentra en el antecedente de síndrome metabólico, el sobrepeso u obesidad y en el exceso en la ingesta de grasas saturadas. Por el contrario, el ejercicio físico disminuye el riesgo de DG. Por tanto, se sabe que las modificaciones higiénico-dietéticas están íntimamente relacionadas con la génesis de esta condición en las mujeres gestantes. El estudio que comentamos trata justamente de esto, de si el consejo sobre la dieta, el ejercicio y el control del peso dentro de las visitas rutinarias de la embarazada puede prevenir el desarrollo de la DG y de la macrosomía en el recién nacido.

Se trató de un estudio aleatorizado por grupos en clínicas de maternidad de 14 municipios de la región de Pirkanmaa, de Finlandia, con un mínimo de 14 partos anuales en cada una de ellas. Las 53 enfermeras que participaron introdujeron a mujeres entre 8 y 12 semanas de gestación entre el 1 de octubre de 2007 y el 31 de diciembre de 2008, y completaron el estudio al final de 2009 cuando estas mujeres dieron a luz. Como criterios de inclusión de las mujeres se contó con factores de riesgo del tipo: IMC superior a 25 kg/m², DG o signos de ITG, macrosomía

(> 4.500 g) en anteriores embarazos, antecedentes familiares de primer o segundo grado de DM1 o DM2 o edad superior a 40 años. La intervención se hizo desde la semana 8-12 hasta la semana 37 de gestación sobre la ganancia de peso, en forma de consejos dietéticos y de incremento del ejercicio físico. Se dividió a las mujeres según los consejos recibidos: un grupo con enfermeras que con un tiempo limitado (2 horas) dieron consejos genéricos y otro grupo donde se incluían consejos sobre actividad física (cuatro visitas) y dieta (tres visitas). En este grupo el mínimo de actividad física alcanzada fue el equivalente a 800 MET (*múltiples of resting metabolic equivalents*) y la dieta se mantuvo en un 25-30% de grasas, con menos de 10% de grasa saturada; y en un 5-10% de ácidos grasos poliinsaturados, con un máximo de un 10% de calorías en forma de sacarosa, y en un 25-30 g/día de fibra. Los dos objetivos primarios fueron la proporción de mujeres con DG según la SOG a las 26-28 semanas y el peso del recién nacido según la edad gestacional, y los recién nacidos con peso superior a 4.000 g o 4.500 g; y como objetivos secundarios, la ganancia materna de peso y la utilización de medicación antidiabética por las madres.

De 2.271 mujeres cribadas, 520 (22,9%) se incluyeron en el grupo de intervención (GI) y 496 (21,8%) en el GC. Al final 343 (66,0%) quedaron en el GI y 297 (59,9%) en el GC, aunque 81 (22,6%) del GI y 93 (31,3%) del GC tuvieron una SOG anormal entre las semanas 8 y 12 de gesta-

ción, por lo que fueron excluidas. Al final quedaron 219 (un 89,0% recibió intervención) en el GI y 180 (un 91,8% recibió intervención) en el GC. En ninguna de estas mujeres se constataron diferencias entre ambos grupos en los objetivos primarios a las semanas 26-28 de gestación, de modo que la proporción de DG entre ambos grupos no fue distinta: el 15,8% (34/216) de las mujeres del GI frente al 12,4% (22/179) del GC. Además de la ganancia de peso, la preeclampsia o la utilización de medicación antidiabética fueron parecidas.

La edad gestacional y los partos, por su parte, fueron similar entre ambos grupos (39,4619 frente a 39,6613 semanas), aunque el peso al nacer por edad gestacional y la longitud de los recién nacidos por edad gestacional fueron más bajos en el GI. Sin embargo, si se analiza por subgrupos, aquellas mujeres con mayor adherencia terapéutica en el GI disminuyeron el riesgo de DG frente al GC (el 27,3% frente al 33,0%, $p = 0,43$). Por esto, se concluye que la intervención es efectiva en controlar el peso de los recién nacidos y en su

longitud al nacer, pero en general no tuvo efecto en la prevención de la DG. Esto contrasta con los resultados del estudio HAPO, donde los niveles de glucemia estuvieron relacionados con la longitud del recién nacido al nacer. Con todo, se señala que el hecho de que la cantidad de mujeres incluidas fuera inferior a la necesaria en la hipótesis de detectar al menos un 40% de diferencia de DG entre los grupos, y la cantidad de mujeres excluidas a las 8-12 semanas excesivamente alta (el 23,6% en el GI frente al 31,3% en el GC), restó potencia al estudio. Queda claro, sin embargo, que la intervención activa sobre los estilos de vida influye en el peso al nacer, aunque no en la incidencia de DG, salvo en aquellas mujeres con mayor adherencia al cambio de comportamiento.

- Luoto R, Kinnunen TI, Aittasalo M, Kolu P, Raitanen J, Ojala K, et al. Primary prevention of gestational diabetes mellitus and large-for-gestational-age newborns by lifestyle counseling: a cluster-randomized controlled trial. *PLoS Med* 2011;8:e1001036.

¿Es útil la cronoterapia en el hipertenso diabético?

La utilidad de la cronoterapia no está del todo clara, y menos en los diabéticos. El estudio que comentamos nos plantea el problema del ritmo circadiano en la presión arterial, el momento de ingerir los antihipertensivos y su relación con la mayor o menor morbimortalidad cardiovascular.

Dan como ejemplo que los ARA II y los IECA ingeridos en la cena tienen mayor efecto nocturno, algo importante, pues existe la convicción de que la tensión media nocturna es mejor predictor de ECV que la diurna. Al mismo tiempo, la HTA nocturna es una característica de muchos diabéticos. El estudio de estas situaciones y su relación con el riesgo de padecer ECV mediante MAPA (monitorización ambulatoria de la presión arterial) no es fácil. El estudio MAPEC (Monitorización Ambulatoria para Predicción de Eventos Cardiovasculares) se diseñó para investigar si el tratamiento nocturno (*bedtime*) es mejor a efectos de control tensional y de RCV que el convencional diurno en DM2 en pacientes que toman más de un fármaco antihipertensivo.

El estudio se realizó en 448 (255 varones y 193 mujeres) hipertenso con DM2 españoles de

más de 18 años con un seguimiento entre seis meses y cinco años. Se trató de un estudio aleatorizado a recibir medicación antihipertensiva diurna (232) o nocturna (216). Todos ellos llevaron un Actigraph (Mini-Motion-Logger; Ambulatory Monitoring) en la muñeca, que midió la actividad física durante la MAPA de 48 horas y que corroboró los intervalos de reposo y actividad. Todo ello se programó junto con los controles analítico y de TA ambulatoria en un programa anual (en ciertos casos, más frecuentemente) o tras cambios de medicación. Los eventos registrados fueron muerte por cualquier causa, IAM, angina de pecho, revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca, ictus, etc. A los 5,4 años los pacientes con medicación antihipertensiva nocturna mostraron una TA media nocturna menor y, aunque la TA media diurna fue similar entre ambos grupos ($p = 0,439$), el control de la TA ambulatoria fue superior (un 62,5% frente a un 50,9%; $p = 0,013$). Tuvieron, además, menor RCV que aquellos que la ingerían por la mañana (HR: 0,33 [IC al 95%: 0,21-0,54]; $p = 0,001$). En cuanto a la diferencias de eventos (91) entre los grupos, existió significación estadística (HR: 0,25 [0,10-0,61]; $p = 0,003$), y diferencias en las curvas de supervi-

vencia (Kaplan-Meier, *log-rank* 23,5; $p = 0,001$). Existió, por tanto, una reducción del RCV del 12% por cada 5 mmHg de descenso en la TA sistólica (TAS) nocturna ($p < 0,001$) durante el seguimiento. Se concluye que en aquellos pacientes con más de una medicación antihipertensiva la ingesta nocturna consigue mejor control tensional nocturno, mejor control de la TA ambula-

toria y menos ECV. Y, lo más importante, lo dicen investigadores españoles.

- 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.

¿Se comporta la aspirina en prevención primaria de la misma forma según el tratamiento antidiabético recibido?

Las guías de práctica clínica están de acuerdo en que dosis bajas de aspirina (AAS) son efectivas en la prevención secundaria de ECV del diabético tipo 2; sin embargo, no están de acuerdo cuando se trata de prevención primaria, salvo en aquellos individuos de RCV alto, punto este que aún hoy es objeto de discusión.

El estudio Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) trial y el Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD) trial evaluaron este último supuesto. El JPAD estudió a 2.539 pacientes con DM2 japoneses sin historia de ECV tratados con dosis bajas de AAS y demostró que dosis bajas de AAS reducían la ECV un 20%, pero sin encontrar significación estadística, habida cuenta de la escasa cantidad de eventos estudiados. De la misma forma, el POPADAD en 1.276 pacientes con DM2 y DM1 escoceses, por falta de ECV, tampoco llegó a conclusión alguna.

Dado que se sabe que los pacientes con DM2 evolucionados en tratamiento insulínico tienen mayor mortalidad que los que toman antidiabéticos orales, y éstos a su vez mayor que los que están tratados únicamente con dieta, pensaron que analizando estos subgrupos del JPAD las conclusiones relativas a la prevención primaria con la AAS podrían variar.

En el estudio JPAD los 2.539 pacientes DM2 sin ECV previa fueron aleatorizados en un grupo que tomaba AAS (dosis de 81 o 100 mg/día, 1.262) y otro que no la tomaba (1.277) durante un seguimiento de 4,4 años de media. De la población estudiada se analizaron los subgrupos según el tratamiento antidiabético: 326 con insulina, 1.750 con antidiabéticos

orales y 462 con dieta sola. La incidencia de eventos arterioscleróticos fue de 26,6, 14,6 y 10,4 por 1.000 personas/año, en insulina, antidiabéticos orales o dieta. La AAS no afectó a la incidencia de eventos arterioscleróticos en el grupo de la insulina (HR: 1,19, IC al 95%: 0,6-2,4) ni en el de los que tomaban antidiabéticos orales (HR: 0,84, IC al 95%: 0,57-1,24); no así, en cambio, en el grupo de dieta sola, que a pesar de ser el grupo con menos eventos redujo las tasas (HR: 0,21 [0,05-0,64]; *log-rank test*, $p = 0,0069$). En cuanto a los efectos secundarios en forma de sangrado, fueron muy bajos y parecidos entre los grupos que tomaban o no tomaban AAS.

Se concluye que, paradójicamente, el mayor riesgo de los pacientes con insulinoterapia no disminuía con la AAS y sí, en cambio, en aquellos con dieta sola cuando su riesgo era menor. Hay que tener en cuenta, no obstante, la distinta edad y tipología de los diferentes grupos; mayor edad en los de con dieta sola, con más IMC, menor evolución de su DM2, y con mejor control glucémico y menos complicaciones que los que recibían insulinoterapia. Esto lleva a especular que las dosis bajas de AAS serían más efectivas en estadios precoces de la enfermedad y que perderían efectividad con el paso de los años. Algo que contradice nuestras sospechas anteriores.

- Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Kanauchi M, Nakayama M, Uemura S, et al.; for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Differential effect of low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in diabetes management: a subanalysis of the JPAD trial. *Diabetes Care* 2011;34:1277-83.

¿Cuáles son los umbrales de tensión arterial en el diabético tipo 2?

Hace años que se postula que el límite de 130/80 mmHg de TA es el objetivo ideal alcanzable en el diabético hipertenso. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure recomendó 140/80 mmHg en individuos con HTA, pero intensificar hasta 130/80 mmHg en aquellos que además de HTA tuvieran otras condiciones como la diabetes, la enfermedad renal, etc. Estos argumentos han sido recogidos por otras guías de práctica clínica hasta nuestra fecha. Estudios recientes, como hemos dicho en otros comentarios, han puesto el dedo en la llaga sobre la inconveniencia del «cuanto más bajo mejor», al mostrar efectos no beneficiosos de este comportamiento. El ACCORD BP trial (ACCORD BP), por ejemplo, mostró que TAS de 120 mmHg o menos empeoran la ECV, aunque no así los AVC. Hay que recordar que en este estudio las tensiones finales en el grupo intensivo fueron de 119 mmHg y en el convencional de 133,5 mmHg.

El objetivo de este metaanálisis que comentamos fue evaluar qué umbrales de TA en la DM2 o en la ITG son más beneficiosos para prevenir las complicaciones macro y microvasculares de la DM2. Para ello se hizo una búsqueda en Pubmed, Embase y Central utilizando los términos «diabetes», «diabetes mellitus», «2 diabetes mellitus/IFG/IGT» desde 1965 hasta octubre de 2010 con la condición de ser *randomized controlled trials* (ECA) de más de un año de seguimiento, en ECA con al menos 100 pacientes y que hubieran llegado a alcanzar TAS de menos de 135 mmHg en el grupo intensivo y de menos de 140 mmHg en el convencional, y con diferencias de al menos 3 mmHg entre ellos; se excluyeron los ECA que no llegaran a esta diferencia de TA. Se evaluaron las complicaciones macro y microvasculares y los efectos adversos entre los dos grupos.

Se identificaron 1.330 ECA, aunque sólo 13 cumplieron los criterios de inclusión. Se incluyeron los pacientes con alteraciones glucémicas de The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) y, dentro del ACCORD, el ACCORD-Eye substudy. De los 13 ECA se estudiaron 37.736 pacientes, 19.042 (50,5%) en el grupo intensivo y 18.694 (49,5%) en el convencional, y se siguieron una media de $4,8 \pm 1,3$ años. Los

estudios DREAM y NAVIGATOR, que ya hemos comentado en otras ocasiones, incluyeron individuos sin DM2, pero con ITG.

El GI se asoció con una reducción de un 10% (*odds ratio* [OR]: 0,90; IC al 95%: 0,83-0,98) en todas las causas de mortalidad frente al convencional, pero la mortalidad cardiovascular (IAM, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho, revascularización) no sufrió variación alguna, si bien es cierto que en los AVC existió una reducción del 17% en la OR en el GI, y que hubo mayor beneficio cuando la TAS fue inferior a 130 mmHg (algo ya observado en el ACCORD), con un descenso del 47% en la OR frente al GC. Y todo ello, sin embargo, con un incremento del 20% de los efectos secundarios graves.

En cuanto a las lesiones microvasculares, el control intensivo redujo la microalbuminuria *de novo* en un 17% de la OR frente al grupo convencional (OR: 0,83; IC al 95%: 0,77-0,89), con una tendencia parecida frente a la nefropatía (27%), y con mayores beneficios en valores inferiores a 130 mmHg, que llegaban a reducciones del 36% frente al GC. En cuanto a la retinopatía, no hubo diferencias entre los grupos (OR, 0,93; IC al 95% 0,83-1,05), y de la misma forma se comportó la neuropatía (OR: 1,26; IC al 95%: 0,98-1,62).

Se concluye que, salvo para la prevención del AVC, la teoría de cuanto más bajo mejor no se cumple en general en el aspecto macrovascular y sólo en el microvascular cuando se refiere a prevención renal, a la vez que se incrementan los efectos secundarios. El umbral de 130-135 mmHg en TAS sería un objetivo aceptable, pero no un dato inferior a este valor, ya que los riesgos de efectos adversos superarían los beneficios alcanzados por este nivel tensional.

En fin, que este metaanálisis se aproxima más a los postulados clásicos que a aquellos que entienden que no debe haber diferencias entre los diabéticos y el hipertenso normal.

- Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799-810.

¿Qué pasó hasta el siglo XVI?

Juan Carlos Álvarez Torices

Doctor en Medicina y Cirugía. Médico de familia. Centro de Salud Eras de Renueva, León

1526. Austria. Theophrastus Bombast von Hohenheim (1493-1541 d. de C.) había vuelto de sus viajes al país donde se había doctorado a los 17 años (otros creen que se licenció en Ferrara en 1516). Este suizo había viajado hasta allí junto a su padre, también médico y químico, tras el fallecimiento temprano de su madre. Aunque su cabeza estaba más preocupada por otros menesteres, como intentar cambiar el plomo por oro, aquel día le tocaba ejercer la medicina, pues de algo hay que comer. Le había llegado un enfermo de poliuria. Estaba en extremo delgado, aunque sus familiares decían que comía demasiado bien. Como era hijo de una familia pudiente de Viena, ya había probado con otros médicos que le habían aplicado los tratamientos de la época, los cuales venían dados por las enseñanzas de médicos bizantinos.

Todos ellos partían de las teorías de **Galeno (130-201 d. de C.)**, que creía que los riñones eran el sustrato en esta enfermedad, a la cual unos llaman hidropesía en orina, otros diarrea de orina, otros diabetes y otros *dipsakós*. En realidad, el griego sólo había visto en su vida dos casos de ella, por lo que la consideraba una enfermedad en extremo rara. Pero sabía que los afectados tenían una sed desmedida y, por ello, bebían abundantemente y orinaban enseguida lo que habían ingerido. No obstante, pese a la escasa experiencia que tenía sobre ella, sus teorías al respecto pervivieron durante siglos y se convirtieron, casi, en dogma de fe para los médicos que le sucedieron.

Desde esta base, **Aretaeus de Capadocia (81-138 d. de C.)** hizo la primera descripción exhaustiva de los síntomas. La definía como «una misteriosa y rara enfermedad en humanos, en la cual las carnes se funden por la orina. Los pacientes no paran de beber. Su vida es corta y dolorosa. Padece náuseas, inquietud y sed ardiente, no tardando mucho en expirar». Este médico indicaba un tratamiento dietético, que consistía en leche, vino, verduras asadas y trigo. Al final sabía que llegaría un estadio de intensos dolores, donde sería imprescindible el empleo de opio.

Más tarde, en el año 547 d. de C., **Aecio de Amida (500-570 d. de C.)** menciona en su obra la «enfermedad del hambre insaciable» y recomienda tanto una sangría general como el empleo de eméticos. También era defensor de introducir al enfermo durante horas en un tonel caliente, dejando fuera su cabeza, que estaría fría. Preconizaba que debían comer cerdo, huevos, leche y vino. Desde luego no contradecía a Galeno y defendía que su origen era renal.

No obstante, si el médico hubiera seguido uno de los tratados de medicina más famosos de la época (el de **Alejandro de Tralles [525-605 d. de C.]**, que se publicó hasta el Renacimiento), probablemente le hubiera recomendado comidas muy dispares, como la achicoria y la lechuga, el pescado y la carne, particularmente la pezuña y el hocico de buey. Le prohibiría los alimentos salados y los agrios. Eso sí, por lo menos le dejaría tomar las bebidas en gran cantidad, sin dejar que el enfermo sufriera por una sed insaciable.

Sin embargo, si lo que primaban en él eran las enseñanzas de otro bizantino, **Pablo de Eguina (625-690 d. de C.)**, y tenía como guía en su quehacer su *Compendio de medicina* (año 670 d. de C., publicado hasta el siglo XIX, en que se tradujo al inglés), le habría prescrito una dieta a base de alimentos muy nutritivos, como la mermelada de miel de membrillo, el melón, el vino rosado o la infusión de cebada. También le indicaría, como en el caso anterior, las sangrías al principio y, posteriormente, los eméticos o las sudoraciones en el tonel.

A Theophrastus le parecía increíble que el gran padre de la medicina, **Hipócrates (460-370 a. de C.)**, hubiera descrito la poliuria, pero no la diabetes como tal, y que no fuera hasta la llegada de sus sucesores, **Apolonio de Menfis (¿s. III a. de C.?)** o **Demetrius de Apamaia (s. II a. de C.)**, que no se acuñara el término y se deslagara el cuadro del resto de las poliurias (no está muy claro cuál de ambos fue el artífice de esto). No obstante, él sabía que **Avicenna (980-1037 d. de C.)** ya había descrito que la orina de estos enfermos dejaba un residuo parecido a la miel. Si bien

este árabe, uzbekistani para ser más exactos, no era santo de su devoción, motivo por el que quemaría sus libros, junto con los de Galeno, en la puerta de la universidad en ese mismo año, también sabía que probablemente estaba, en este caso, menos lejos de la verdad que otros sabios occidentales más valorados por sus colegas. Además, le parecía atractiva su teoría de que el origen de la sustancia fuera el hígado y que el paso posterior por los riñones era algo secundario. Y debía de reconocer que la descripción del cuadro clínico y de las complicaciones era bastante fiel a la realidad, pues decía que producía polifagia, tisis, forunculosis, impotencia y gangrena. Sin embargo, no estaba muy de acuerdo con dar semillas de alholva y cedro, como preconizaba en el tratamiento. Él era partidario de la teoría de que «lo parejo cura lo parejo» y que había que buscar otros remedios al problema.

Bueno, el caso es que tenía en sus manos a este diabético. En sus viajes y contactos con gente de todos los orígenes, realizados en los últimos años, había aprendido que ya el chino **Chen Chuan (s. VII d. de C.)** había descrito una poliuria extraña, asociada a una orina dulce, que atraía a los perros, a la que llamaba *hsiao kho ping* (enfermedad de la sed). Recomendaba un tratamiento más lógico, basado en una dieta, sin vino ni dulces.

Además, también sabía que el padre de la medicina hindú, **Súsruta (s. VI d. de C.)**, había descrito dos tipos dentro de esta enfermedad. Uno, que se daba en los jóvenes, que conducía sin remedio a la muerte, y otro, que se daba en personas de cierta edad, grandes comedores de arroz y de dulces. Este último tipo era familiar. Y él tenía delante, para desgracia del enfermo, a uno de los jóvenes.

No obstante, siguiendo su espíritu científico, que lo obligaba a saber algo más de las cosas que lo que meramente le habían enseñado, quería completar su estudio, que para él, de verdad, había iniciado su ídolo, **Aulo Cornelio Celso (30 a. de C. -50 d. de C.)**, el «escritor elegante». Éste ya describió la polidipsia y la poliuria, y había distinguido la fluida y la densa. Fue el primero en aconsejar el ejercicio físico y la abstención de tomar sustancias diuréticas. No obstante, recomendaba las fricciones, los enemas y las purgas con leche y con vino, con las que no estaba de acuerdo.

Pudo ver que, al evaporar su orina, quedaba una sustancia blanca. Ésta, de características salinas, era la que, en los riñones, producía poliuria. Pero su origen no estaba allí. De esta forma iniciaba en Occidente la creencia de la etiología sistémica de la enfermedad. Con ello se atrevía, por primera vez en muchos años, a llevar la contraria a Galeno y su teoría renal. Curiosamente, no supo nunca que era azúcar, pues pensaba que era sal. Tan sólo una cuchara y la lengua le hubieran valido para llegar un poco más allá. Y lo hubiera logrado de haber seguido las enseñanzas de Súsruta, que defendía que hay que ejercer la medicina con los cinco sentidos. Y, por supuesto, de no estar tan obcecado en no dar demasiado crédito a las ideas de Avicena, las cuales, en el fondo, siguió a pies juntillas.

Con ello, completaba la teoría de su antecesor y hacía bueno el sobrenombre por el que era conocido Theophrastus Bombast von Hohenheim: **Paracelso**.

Continuará en el próximo número.