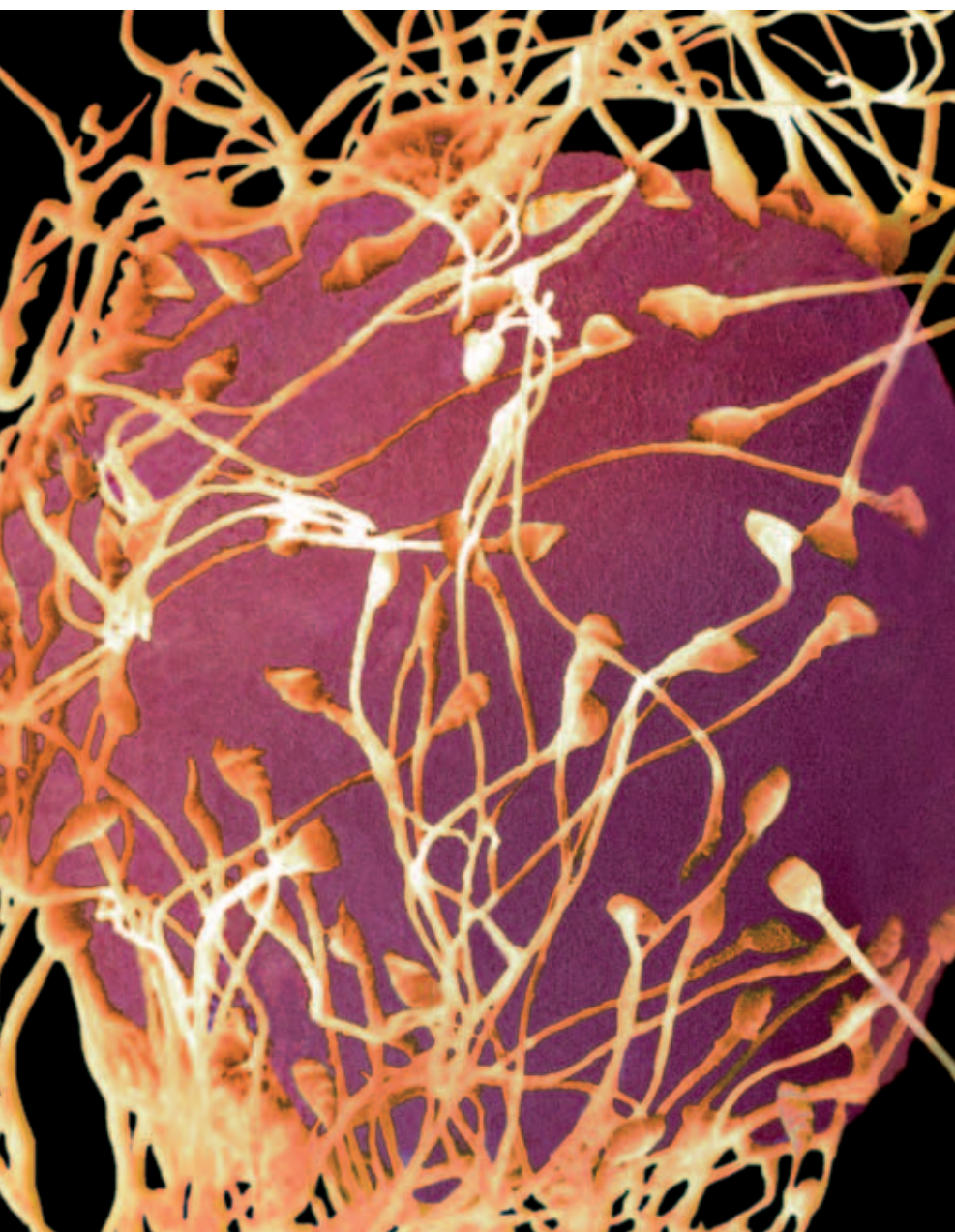


# Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Volumen 03 - Número 04 - 2012  
Periodicidad trimestral



**01** Editorial  
La diabetes en la mujer  
embarazada: una situación  
poliédrica

**Sharon Azriel Mira**

Página 159

**02** Influencia de la obesidad  
en la diabetes gestacional

**Lucrecia Herranz de la Morena**

Página 167

**03** El ojo de la persona  
con diabetes

**José Manuel Díez del Corral Belda**

Página 174

**04** Un señor con miedo al infarto.  
Indicaciones del tratamiento  
farmacológico de la dislipemia  
diabética

**Josep Franch Nadal**

Página 183

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

**Mateu Seguí Díaz**

Página 190

**06** La redención de los vikingos.  
La insulina en Dinamarca

**Juan Carlos Álvarez Torices**

Página 204

# Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



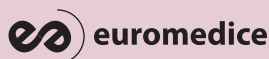
**Director:**  
Pedro Muñoz Cacho

**Secretario de redacción:**  
Josep Franch Nadal

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

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

**Web redGDPS:**  
[www.redgdps.org](http://www.redgdps.org)



Avda. dels Vents 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª  
08917 Badalona  
[euromedice@euromedice.net](mailto:euromedice@euromedice.net)  
[www.euromedice.net](http://www.euromedice.net)

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

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

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

Como ilustración general de la temática tratada en esta publicación, en la portada podemos observar unos espermatozoides intentando fecundar un óvulo. En este momento ya es preciso un óptimo control de la glucemia para minimizar las complicaciones de la diabetes durante el embarazo.

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

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

## SUMARIO:

### EDITORIAL

**La diabetes en la mujer embarazada: una situación poliédrica** 159  
Sharona Azriel Mira

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Influencia de la obesidad en la diabetes gestacional** 167  
Lucrecia Herranz de la Morena

### HABILIDADES PRÁCTICAS

**El ojo de la persona con diabetes** 174  
José Manuel Díez del Corral Belda

### CASO CLÍNICO

**Un señor con miedo al infarto. Indicaciones del tratamiento farmacológico de la dislipemia diabética** 183  
Josep Franch Nadal

### BIBLIOGRAFÍA

**Recopilación de comentarios de artículos del blog de la redGDPS: <http://redgedaps.blogspot.com>** 190  
Mateu Seguí Díaz

### HISTORIA DE LA DIABETES

**La redención de los vikingos. La insulina en Dinamarca** 204  
Juan Carlos Álvarez Torices

## La diabetes en la mujer embarazada: una situación poliédrica

Sharona Azriel Mira

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Infanta Sofía. Madrid*

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es una de las complicaciones más comunes del embarazo, siendo su prevalencia altamente variable según los factores de riesgo de la población estudiada. Ha sido definida durante muchos años como la alteración de la tolerancia a la glucosa de gravedad variable, que se reconoce por primera vez durante la gestación<sup>1</sup>, sin tener en cuenta que la alteración persistiera tras el embarazo y sin excluir la posibilidad de una intolerancia glucémica previa no reconocida o de aparición simultánea con el embarazo. Esta definición facilitaba una estrategia uniforme para la detección y clasificación de la DMG, pero han sido reconocidas múltiples limitaciones al respecto en la última década.

El diagnóstico de DMG es importante por el impacto en la salud maternofetal durante y después del embarazo. En algunas pacientes, el defecto es transitorio o estable, y en la mayoría es progresivo, confiriendo un elevado riesgo de desarrollar DM tipo 2 (DM2) al menos una década después del embarazo índice. A pesar de la morbimortalidad asociada a la DMG, su cribado y diagnóstico siguen siendo temas controvertidos<sup>2</sup>. Incluso la US Preventive Task Force, en el año 2003<sup>3</sup>, ponía en duda los beneficios que podían aportar el despistaje y el diagnóstico de la DMG, debido a la falta de estudios controlados y al incremento injustificado de la tasa de cesáreas una vez diagnosticada la entidad<sup>4</sup>. El estudio Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) demostró los beneficios del diagnóstico y el tratamiento específicos de la DMG frente a un seguimiento obstétrico habitual<sup>5</sup>. Las guías publicadas por diferentes sociedades científicas internacionales difieren considerablemente en las estrategias diagnósticas. Por el contrario, ha habido una aceptación generalizada de los nuevos criterios diagnósticos de la DM en población no gestante, adaptándose a los cambios que han ido aconteciendo en los últimos años y que han sido adecuadamente documentados<sup>6-10</sup>. Los criterios diagnósticos de DM y pre-DM que se están aplicando han aumentado la prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado respecto a los utilizados previamente, pero se han aceptado unánimemente.

Todas las sociedades científicas nacionales e internacionales recomiendan un test de despistaje de la DMG, pero no existe un consenso sobre cómo hacer el cribado y especialmente sobre los criterios diagnósticos. La crítica principal a los test diagnósticos que se utilizan o se han utilizado es que no son específicos para la gestación (Organización Mundial de la Salud) o fueron derivados de criterios de normalidad estadística y se validaron por la evolución materna a DM (O'Sullivan y transformaciones posteriores)<sup>11,12</sup>. En España se siguen empleando los criterios diagnósticos admitidos por el National Diabetes Data Group (NDDG) (1979)<sup>11</sup> y basados en la adaptación a plasma venoso de los criterios de O'Sullivan. Cuando el 4<sup>th</sup> Internacional Workshop-Conferences on Gestational Diabetes Project recomendó la aplicación de los criterios diagnósticos de Carpenter y Coustan (CC)<sup>12</sup>, más estrictos en los cuatro puntos de la sobrecarga oral de glucosa (SOG) de 100 g que los del NDDG, el Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) concluyó, después de la realización de un estudio multicéntrico, que no era necesario adoptar los nuevos umbrales<sup>13</sup>. Ello incrementaría notablemente la prevalencia de DMG (hasta un 32 %), pero sin condicionar una mayor morbilidad maternofetal en aquellas gestantes que solo cumplían los criterios de CC<sup>14</sup>. Ni los criterios del NDDG ni de CC habían sido validados para resultados perinatales, por lo que adoptar puntos de corte más estrictos no aportaba beneficios adicionales.

A pesar de que el primer punto de la SOG de 100 g para el diagnóstico de DMG según el NDDG es de 105 mg/dl, dentro de los objetivos de control glucémicos recomendados por el GEDE, la glucemia capilar basal debe ser inferior a 95 mg/dl. Y en caso de presentar hiperglucemias en ayunas mantenidas, se recomienda insulinoterapia<sup>15</sup>. Aquellas gestantes cuyos valores basales en la SOG de 100 g sean superiores a 105 mg/dl, difícilmente mantendrán valores menores de 95 mg/dl en ayunas en sus perfiles solo con las modificaciones en los hábitos higiénico-dietéticos, debido a su insulín-resistencia. La hiperglucemia basal se correlaciona con resul-

tados perinatales adversos. Otro de los inconvenientes de la estrategia diagnóstica avalada por el GEDE es la repetición de la SOG 100 g cuando hay un solo punto patológico, lo que conlleva, en múltiples ocasiones, a repeticiones innecesarias de una prueba altamente incómoda y mal tolerada por las gestantes si se aplicasen criterios más estrictos.

Dado que el principal objetivo del diagnóstico y del tratamiento de la DMG es la prevención de la morbilidad perinatal, se diseñó el estudio HAPO (Hyperglycemia and Pregnancy Outcome) para definir qué grado de intolerancia a la glucosa tenía que ser diagnóstico de DMG en función de la morbilidad perinatal<sup>16</sup>. Al mismo tiempo, en el estudio HAPO también se proponía que los criterios fueran universales, y por este motivo fue multicéntrico y multiétnico. El HAPO consiguió demostrar la existencia de una relación lineal entre los niveles glucémicos con las alteraciones perinatales del recién nacido y los problemas maternos, preeclampsia, parto prematuro, cesáreas, macrosomía, distocia de hombros, hipoglucemia neonatal, ictericia, etc. Tanto el estudio HAPO como otros dos ensayos clínicos aleatorizados que evaluaban el tratamiento de la hiperglucemia leve materna<sup>5,17</sup> han confirmado la relación entre la hiperglucemia gestacional y los resultados perinatales adversos. Se ha demostrado de una manera fehaciente que los niveles glucémicos en el embarazo se comportan como un «todo continuo» a la hora de asociarse a un mayor o menor grado de morbilidad materno-fetal, lo que dificulta que se establezca un verdadero umbral diagnóstico de DMG.

Como consecuencia de estos resultados, la International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)<sup>18</sup> ha formulado nuevas guías que incluyen la recomendación de un cribado en mujeres de alto riesgo en el primer trimestre para descartar DM pregestacional y una prueba de despistaje a todas las gestantes (salvo diagnóstico previo), entre las semanas 24-28 de gestación, mediante un test de tolerancia oral de glucosa de 75 g de dos horas. El diagnóstico de DMG se obtiene si en el primer trimestre una simple medición de glucemia plasmática basal se encuentra entre 92-126 mg/dl, o si es normal cuando en la SOG 75 g entre la 24-28 semanas de gestación haya un solo punto glucémico alterado (en ayunas > 92 mg/dl, a la hora > 180 mg/dl o a las dos horas de la curva > 153 mg/dl). Para reflejar la asociación continua entre la glucemia materna y los resultados perinatales adversos demostrados en la cohorte de HAPO, se recomienda emplear puntos de corte glucémicos para el diagnóstico que se han definido como las cifras de glucemia a partir de las cuales la morbilidad es 1,75 veces la de la media de la población en relación al peso al nacer y la adiposidad subcutánea y el péptido C de cordón superiores al percentil 90. La aceptación de estos crite-

rios por parte de las distintas sociedades científicas tampoco ha sido unánime<sup>19</sup>. Se han identificado una serie de inconvenientes asociados a los nuevos criterios HAPO, en gran medida derivados del elevado número de diagnósticos, lo que condiciona un mayor coste para los sistemas sanitarios y una medicalización y una posibilidad de yatrogenia, tanto materna como en neonato, asociadas a la intervención.

Por otro lado, el impacto de la obesidad materna sobre la macrosomía fetal o grandes para la edad gestacional es mayor que el derivado de la hiperglucemia, y la obesidad se ha comportado como mejor predictor de la tasa de cesáreas, salvo en la categoría de las glucemias más elevadas. La mayoría de las mujeres incluidas en la cohorte HAPO presentaban niveles glucémicos en categorías inferiores. Para mujeres con hiperglucemia leve, los beneficios obtenidos eran tan modestos con el tratamiento que algunos autores consideran necesario replantear los puntos de corte propuestos para optimizar la relación coste-beneficio. Asimismo, también se ha cuestionado la adecuada reproducibilidad de una simple SOG para el diagnóstico de hiperglucemia leve. De igual modo, se desconoce el riesgo futuro de DM en las gestantes diagnosticadas según esta nueva estrategia. Otra de las críticas de las conclusiones del IADPSG es que se obtuvieron en base a un consenso de un grupo de expertos que acordaron el punto de corte glucémico en relación con un *odds ratio* (OR) que se consideró como umbral de riesgo intolerable, es decir, un umbral arbitrario con el que prevenir los riesgos perinatales inherentes a unas alteraciones glucémicas, pudiendo omitir el diagnóstico de un grupo de gestantes con valores más bajos<sup>20</sup>.

Hasta no hace mucho, las U.S. Preventive Services Task Force y la Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, entre otras, no se pronunciaban sobre su coste-efectividad, al tiempo que el UK National Institute for Health and Clinical Excellence<sup>21</sup>, por su parte, se declaraba a favor de las nuevas recomendaciones. Los acuerdos estuvieron básicamente en el concepto, en la realización de la SOG entre las 24-28 semanas, en la relación lineal entre el grado de hiperglucemia y la morbilidad materno-fetal, en que los umbrales diagnósticos estuvieran relacionados con los OR del peso y la hiperinsulinemia neonatal, y en que un solo valor anormal fuera suficiente para el diagnóstico. Sin embargo, estas decisiones se tomaron sobre resultados de un estudio descriptivo observacional, y no estuvieron basadas en estudios de intervención prospectivos, teniendo en cuenta una población determinada con el riesgo de su extrapolación y con la dificultad de discriminar la mayor influencia de la obesidad sobre la morbilidad maternofetal. Pero, aun con todo y a pesar del incremento considerable de la prevalencia de DMG y del impacto económico potencial desconocido,

la mayoría de organismos internacionales las han admitido, como la American Diabetes Association (ADA)<sup>22</sup>, o están a punto de incorporarlas en sus recomendaciones. Por el contrario, el GEDE no contempla todavía la aplicación del posicionamiento sobre criterios diagnósticos de DMG del ADA 2010 y del IADPSG hasta no confirmar en nuestro medio la reproducibilidad de los resultados del estudio HAPO<sup>19</sup>. Mientras tanto, sigue recomendando mantener los criterios del NDDG, mucho más laxos que los anteriores, y a pesar de que la evidencia demuestra que los tratamientos relativamente no invasivos de la DMG pueden ser beneficiosos en morbilidad perinatal en un número importante de gestantes.

La obesidad constituye actualmente una auténtica pandemia, también en nuestro país, y es un factor de riesgo indiscutible de DMG, por lo que, queramos o no, se va a incrementar la prevalencia de DMG paralelamente a la de

la obesidad en población gestante, con todas las implicaciones económicas para el sistema sanitario que ello conlleva. Asimismo, el número de pacientes con DM2 en edad fértil ha ido en ascenso en los últimos años y ha aumentado la frecuencia de gestantes con DM2 no diagnosticada. Por este motivo, es razonable hacer un cribado en las gestantes con factores de riesgo para DM2 en su primera visita prenatal, aplicando los criterios diagnósticos estándar.

¿Cuánto tiempo habrá que esperar para actualizarnos y globalizarnos? Esperemos no llegar demasiado tarde, como en otros ámbitos...

Por todo ello, la DMG podría ser considerada una situación poliédrica, ya que tiene distintas facetas o caras. Todo el mundo está de acuerdo con lo general, pero nadie se pone de acuerdo en lo particular.

## BIBLIOGRAFÍA

- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
- Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Asses* 2002;6:1-161.
- Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol* 2003;101:380-92.
- Coustan DR. Management of gestational diabetes mellitus: a self-fulfilling prophecy? *JAMA* 1996;275:1199-200.
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
- Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, De Fronzo R, Kahn R, et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.
- American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S62-9.
- International Expert Committee: International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.
- Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010;33:562-8.
- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
- Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:763-73.
- Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, et al. Potencial impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes in Spain. *Diabetologia* 2005;48:1135-41.
- Ricart W. Diabetes gestacional y obesidad materna: enseñanzas de los estudios desarrollados por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo. *Endocrinol Nutr* 2006;52:287-9.
- Corcoy R. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la diabetes mellitus gestacional. *Endocrinol Nutr* 2006;53(Supl 2):64-7.
- The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
- Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339-48.
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82.

19. Corcoy R. Nuevos criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional a partir de del estudio HAPO: ¿Son válidos en nuestro medio? *Av Diabetol* 2010;26(3):139-42.
20. Leary J, Pettitt DJ, Jovanovic L. Gestational Diabetes guidelines in a HAPO word. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010;24:673-85.
21. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 63: Diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. London: NICE; 2008.
22. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11-61.

## Influencia de la obesidad en la diabetes gestacional

Lucrecia Herranz de la Morena

*Jefa de Sección de la Unidad de Diabetes, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Paz, Madrid.  
Profesora Asociada de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid*

La epidemia de la obesidad y, consecuentemente, de la diabetes mellitus tipo 2 está afectando a un número creciente de mujeres en edad fértil. El incremento en la prevalencia de la obesidad es evidente en cualquier población que examinemos. Así, en nuestra unidad de diabetes y embarazo, la frecuencia de mujeres obesas entre aquellas con diabetes gestacional ha aumentado del 9 % en 2001 al 15,8 % en 2010, y en ese período de tiempo el índice de masa corporal (IMC) pregestacional medio se ha incrementado de 24,1 a 25,4 kg/m<sup>2</sup>.

La obesidad durante la gestación se asocia a un incremento de las complicaciones materno-fetales. Cuando obesidad y diabetes gestacional coexisten en el embarazo, van a contribuir de manera independiente y aditiva a aumentar el riesgo de resultados adversos.

### OBESIDAD Y EMBARAZO

Cuando la madre tiene obesidad durante el embarazo, se triplica el riesgo de que aparezcan diabetes gestacional e hipertensión arterial, mientras que las tasas de preeclampsia se duplican. Cuando la mujer es obesa, el intervencionismo obstétrico es mayor (cesáreas y partos inducidos), debido a múltiples factores como la alteración de la contractilidad uterina, las dificultades para realizar registros cardiotocográficos externos y la macrosomía fetal. Entre las mujeres con obesidad, el tromboembolismo pulmonar y la muerte periparto también son más frecuentes que en la población gestante sin obesidad. Finalmente, las mujeres con obesidad tienen abortos espontáneos con más frecuencia y la tasa de abortos de repetición se triplica<sup>1-3</sup>.

Las complicaciones derivadas de la obesidad afectan también al feto. La tasa de malformaciones fetales es superior, parece que específicamente los defectos del tubo neural, aunque no se han podido relacionar con un déficit de ácido fólico en estas mujeres. Las dificultades inherentes al

exceso de panículo adiposo materno para la identificación ecográfica de las estructuras fetales pueden contribuir a la mayor frecuencia de malformaciones no detectadas durante la gestación. Cuando la madre tiene obesidad, aumenta la frecuencia de macrosomía, de distocia de hombro y de mortalidad intraútero. Además, se incrementan las evidencias de que la obesidad materna dejará en la descendencia un legado de obesidad y diabetes<sup>1-3</sup>.

La figura 1 resume las complicaciones del embarazo asociadas a la obesidad.

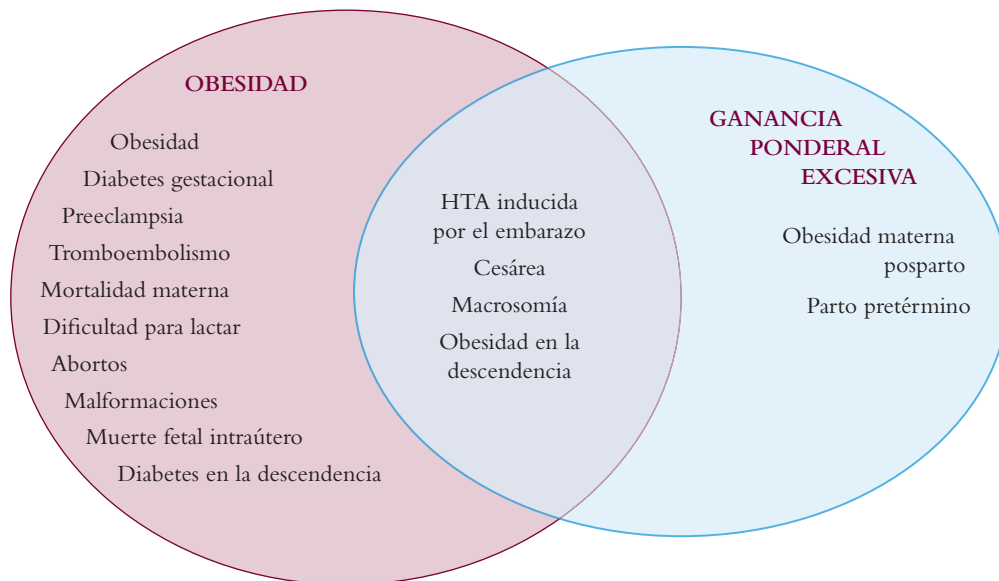
### GANANCIA PONDERAL EXCESIVA DURANTE LA GESTACIÓN

Una de las grandes batallas de la medicina perinatal ha sido conseguir que las madres tuvieran una ganancia ponderal suficiente para garantizar el adecuado desarrollo y crecimiento fetal, y a tal efecto existen múltiples recomendaciones acerca de la ganancia de peso adecuada durante la gestación. Recientemente el IOM (Institute of Medicine)<sup>4</sup> ha modificado estas recomendaciones (tabla 1), en vista de que la ganancia ponderal excesiva también afecta de un modo negativo al embarazo.

La hipertensión arterial, las cesáreas, la macrosomía y el parto pretérmino se han asociado con la ganancia ponderal excesiva durante el embarazo. La obesidad materna después del parto y la obesidad en la descendencia son también más frecuentes cuando ha habido una ganancia ponderal excesiva en la gestación. No existen datos concluyentes acerca de que la ganancia ponderal excesiva durante el embarazo incremente el riesgo de diabetes gestacional<sup>1-3,5</sup>.

En definitiva, la ganancia ponderal materna excesiva durante la gestación comparte con la obesidad materna un perfil de riesgo similar (figura 1).

**Figura 1.** Complicaciones del embarazo asociadas a la obesidad materna y a la ganancia ponderal excesiva durante la gestación



HTA: hipertensión arterial.

**Tabla 1.** Ganancia de peso recomendable en el embarazo. Institute of Medicine (IOM), 2009

IMC pregestación (kg/m <sup>2</sup> )	Ganancia total (kg)	Kg/semana
< 18,5	12,5-18	0,5
18,5-24,9	11,5-16	0,4
25-29,9	7-11,5	0,3
≥ 30	5-9	0,2

IMC: índice de masa corporal.

### OBESIDAD Y DIABETES GESTACIONAL

No hay muchos datos clínicos que comparen el efecto de la obesidad y el de la diabetes gestacional sobre los resultados materno-fetales. Una de las primeras referencias fue el estudio realizado por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo<sup>6</sup> sobre una población de 9.270 mujeres gestantes, en el que se demostró que el impacto del IMC sobre los resultados del embarazo era mucho mayor que el de la diabetes gestacional. Así, el cuartil superior de IMC comprendía el 23 % de los casos de macrosomía, mientras que la diabetes gestacional solo explicaba el 3,8 % de las macrosomías fetales. Más recientemente, los resultados del estudio HAPO (Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome)<sup>7</sup> han venido a confirmar el papel del IMC, independiente de la glucosa, para predecir el crecimiento fetal excesivo.

En mujeres con diabetes gestacional, hay pocas referencias en cuanto al papel del control glucémico frente a la obesidad a la hora de explicar las complicaciones del embarazo. En el trabajo de Langer<sup>8</sup>, donde se analizan mujeres con diabetes gestacional con y sin obesidad, se observó que la frecuencia de complicaciones neonatales era mayor en las mujeres obesas que en las no obesas, independientemente de que el control glucémico fuera bueno o malo, excepto si las mujeres obesas habían sido tratadas con insulina y tenían buen control glucémico.

Nuestra experiencia en mujeres con diabetes gestacional confirma que el peso materno y el control glucémico inciden de forma independiente en las complicaciones maternas y neonatales. Así, el riesgo de recién nacidos con peso elevado para la edad gestacional se incrementa de forma independiente con la ganancia ponderal excesiva y el mal control glucémico. Igualmente, las

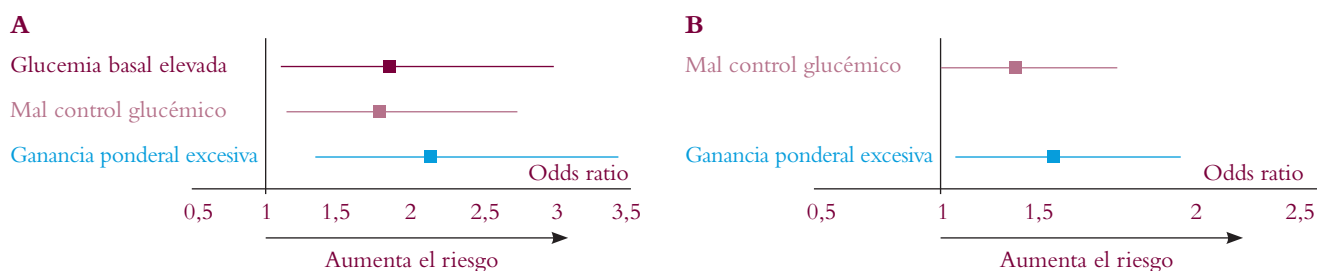
complicaciones neonatales dependen tanto del control glucémico como de la ganancia ponderal (figura 2). En cuanto a las complicaciones hipertensivas, nuestra experiencia indica que la obesidad es la que tiene un peso mayor (figura 3).

### CRECIMIENTO FETAL, DIABETES GESTACIONAL Y OBESIDAD MATERNA

Ambas situaciones, obesidad materna y diabetes gestacional, condicionan un crecimiento fetal excesivo, derivado de un mayor acúmulo adiposo fetal. Clásicamente, el sobrecrecimiento fetal se ha explicado por el incremento en el paso placentario de glucosa, que ocasionaría un hiperinsulinismo fetal. En la actualidad, la propagación de la obesidad a mujeres en edad fértil hace necesario considerar qué otros factores metabólicos maternos pueden incidir en la fisiopatología del sobrecrecimiento fetal.

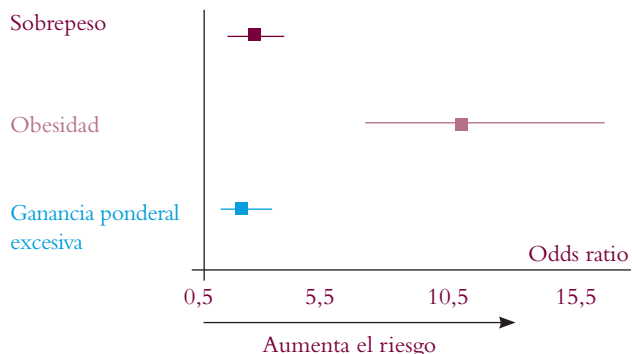
El embarazo condiciona en la madre una resistencia a la insulina fisiológica, necesaria para asegurar una nutrición fetal adecuada. Sin embargo, esta resistencia a la insulina puede incidir en mujeres con disfunción de la célula beta, y condicionar la aparición de la diabetes gestacional y el incremento del tejido adiposo fetal. En las mujeres obesas, la resistencia a la insulina incide en una situación basal de resistencia a la insulina que se magnifica en el embarazo, creando un ambiente metabólico con un exceso de nutrientes; ello aumenta la disponibilidad fetal no solo de glucosa, sino también de ácidos grasos libres (figura 4). De hecho, los niveles de triglicéridos maternos en mujeres obesas parecen ser el mejor predictor del porcentaje de grasa del neonato. Los resultados del estudio de Langer<sup>8</sup>, donde el tratamiento con insulina en mujeres obesas con diabetes gestacional reducía las complicaciones neonatales, apuntarían a que no solo se controlaba la glucemia materna, sino también los triglicéridos maternos.

**Figura 2.** Predictores independientes de recién nacidos de peso elevado para la edad estacional (A) y de complicaciones neonatales (B) en mujeres con diabetes gestacional. Unidad de Diabetes y Embarazo del Hospital Universitario La Paz (1987-2008); n = 2.568



Se considera complicación neonatal la presencia de una o más de las siguientes: recién nacido de peso elevado para edad gestacional, malformación congénita, exitus perinatal, hipoglucemia, hipocalcemia, poliglobulia, hiperbilirrubinemia, distrés respiratorio, sepsis, trauma de parto.

**Figura 3.** Predictores independientes de complicaciones hipertensivas durante el embarazo en mujeres con diabetes gestacional. Unidad de Diabetes y Embarazo del Hospital Universitario La Paz (1987-2008); n = 2.568



**Figura 4.** Aumento de la disponibilidad fetal de nutrientes en situaciones de obesidad materna y diabetes gestacional



AGL: ácidos grasos libres.

### TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD EN MUJERES CON DIABETES GESTACIONAL

El tratamiento de la diabetes gestacional está dirigido a conseguir la normoglucemia materna. Inicialmente, se recurre al tratamiento nutricional y la actividad física, con el autoanálisis de glucemia capilar como herramienta para valorar la respuesta glucémica.

Las recomendaciones nutricionales tienen el objetivo no solo de normalizar la glucemia, sino también de conseguir una ganancia de peso adecuada. Para las mujeres obesas, se puede recurrir a una restricción calórica modesta para lograr que la ganancia de peso no supere las recomendaciones del IOM<sup>4</sup>, que podría limitarse a 5 kg. En la actualidad, la recomendación para mujeres con IMC pregestacional mayor de 29 kg/m<sup>2</sup> es que el aporte calórico sea de 24 kcal/kg/día. Aunque algunas corrientes propugnan una restricción calórica mayor, los posibles efectos sobre el feto por la cetosis materna y el aumento del riesgo de recién nacidos de bajo peso para la edad gestacional hacen que no parezca aconsejable.

El ejercicio físico de intensidad moderada (2,5 horas/semana), siempre que sea posible por las condiciones del embarazo, es el otro elemento básico del tratamiento de la diabetes gestacional. Prácticamente no existen recomendaciones para la práctica de ejercicio físico en gestantes obesas; la Sociedad Canadiense de Obstetricia y Ginecología (SOGC)<sup>2</sup> propugna seguir las recomendaciones generales y marca unos objetivos de frecuencia cardíaca (102-124 lpm para gestantes obesas menores de 30 años y 101-120 lpm para las mayores de 30 años).

Cuando el ejercicio y la alimentación no son suficientes para lograr el control glucémico, se hace necesario

intensificar el tratamiento de la diabetes gestacional. En nuestro medio la insulina es el fármaco de elección para el tratamiento de la diabetes gestacional. El estudio MIG (Metformin in Pregnancy) mostró que el tratamiento con metformina era igual de eficaz que el tratamiento con insulina, si bien la ganancia ponderal materna fue menor. Esto podría hacer plantear su uso en mujeres obesas con diabetes gestacional; sin embargo, se desconocen aún los efectos a largo plazo en los hijos de mujeres tratadas con metformina (ya que la metformina atraviesa la placenta), los resultados neonatales no fueron mejores y, finalmente, la indicación de metformina en el embarazo no está aprobada en España. Por otra parte, con base en los resultados de Langer<sup>8</sup>, el tratamiento con insulina sería especialmente útil para reducir las complicaciones neonatales en gestantes obesas.

Las escasas opciones de mejorar el pronóstico del embarazo si la mujer es obesa hacen que la opción del tratamiento de la obesidad antes de empezar la gestación esté cobrando fuerza. Así, existen ya amplias referencias sobre los resultados del embarazo después de la cirugía bariátrica<sup>9</sup>. Ciertamente, la pérdida ponderal tras la cirugía bariátrica reduce el riesgo de diabetes gestacional, preeclampsia y macrosomía; pero a su vez aumenta el riesgo de recién nacido de bajo peso para la edad gestacional, de crecimiento intrauterino retardado, de parto pretérmino, de déficits nutricionales y de complicaciones derivadas de la cirugía previa. En cuanto al crecimiento fetal se refiere, parece que el riesgo de bajo peso para la edad gestacional se incrementa cuando la cirugía bariátrica ha sido eficaz en términos de la pérdida ponderal<sup>10</sup>. Así pues, aunque existen pocas evidencias, la pérdida ponderal antes de la gestación tampoco parece ser lo más adecuado para un crecimiento fetal normal. Por tanto, parece que, de cara a una nutrición fetal adecuada, la mejor medida es la prevención de la obesidad.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Poston L, Harthoorn LF, Van der Beek EM. Obesity in pregnancy: implications for the mother and lifelong health of the child. A consensus statement. *Pediatr Res* 2011;69:175-80.
2. SOGC Clinical Practice Guidelines. Obesity in pregnancy. *Int J Obstet Gynecol* 2010;110:167-73.
3. Simmons D. Diabetes and obesity in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2011;25:25-36.
4. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. Rasmussen KM, Yaktine AL, eds. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009.
5. Hull HR, Thorntorn JC, Ji Y, Paley C, Rosenn B, Mathews P, et al. Higher infant body fat with excessive gestational weight gain in overweight women. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:211.e1-7.
6. Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, et al. Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycaemia. *Diabetologia* 2005;48:1736-42.

7. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. *BJOG* 2010;117:575-84.
8. Langer O, Yogev Y, Xenakis EMJ, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: the impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1768-76.
9. Hezelgrave NL, Oteng-Ntim E. Pregnancy after bariatric surgery: a Review. *J Obes* 2011;2011:51939-41.
10. Belogolovkin V, Salihu HM, Weldeslasse H, Biroscak BJ, August EM, Mbah AK, et al. Impact of prior bariatric surgery on maternal and fetal outcomes among obese and non-obese mothers. *Arch Gynecol Obstet* 2011;285:1211-8.

## El ojo de la persona con diabetes

José Manuel Díez del Corral Belda

Director médico. Clínica Oftalmológica Díez del Corral. Madrid

### INTRODUCCIÓN

El ojo del paciente diabético padece variadas formas de enfermedad ocular de instauración progresiva a medida que transcurren los años desde el inicio de la diabetes mellitus (DM). La retinopatía diabética (RD) es, sin duda, la más importante, significativa, específica y representativa de las formas de afección ocular en relación con la DM y la que más información va a aportar al médico no oftalmólogo para inferir el estado del sistema vascular del resto del cuerpo. Pero no debemos olvidar que la RD no es la única forma de afectación ocular relacionada con la DM: el paciente diabético presenta también con frecuencia otras alteraciones oculares, como son cataratas (cuádruple incidencia que en no diabéticos), defectos refractivos asociados a estados de hiper- o hipoglucemia, neuropatías oculomotoras, ópticas o de las vías simpáticas pupilomotoras; o, de forma menos frecuente, complicaciones graves de la RD proliferativa, como el glaucoma neovascular, patología de difícil manejo y de mal pronóstico visual, o el desprendimiento de retina traccional.

### EPIDEMIOLOGÍA

La RD es la primera causa de ceguera en el Primer Mundo y la primera causa de pérdida visual grave e incluso de ceguera legal (si entendemos por tal una agudeza visual inferior a 1/10 o bien un campo visual reducido a menos de 10°) en pacientes jóvenes y en edad laboral, con las implicaciones sociales y económicas que ello conlleva. Ser diabético implica un riesgo 25 veces superior de desarrollar ceguera que en los no diabéticos.

Los estudios de prevalencia muestran que en poblaciones diabéticas controladas por médicos de Atención Primaria la prevalencia de RD entre los diabéticos es del 25 % y que esta es mayor en los dependientes de insulina (60 %) que en los no dependientes (20 %)<sup>1</sup>. La baja visión

(agudeza visual menor o igual a 3/10) afecta al 5-15 % de los diabéticos, y la ceguera legal bilateral afecta hasta a un 5 %, cifra que se incrementa hasta un 8 % en diabéticos tipo 1.

La instauración de la RD está estrechamente relacionada con el tiempo de evolución de la enfermedad<sup>2</sup> y el grado de control metabólico, de modo que la incidencia anual de casos nuevos de RD es de 0,2 % en DM tipo 1, de 0,1 % en DM tipo 2 dependientes de insulina y de 0,04 % en DM tipo 2 no dependientes de insulina. De este modo, entre los diabéticos tipo 1 con poco tiempo de evolución de la enfermedad apenas existen casos de RD, pero a largo plazo (DM de más de 20 años de evolución) prácticamente todos acaban desarrollando algún grado de RD. Entre los diabéticos tipo 2, la RD ya está presente al diagnóstico en hasta un 20 % de los pacientes debido al frecuente retraso en el diagnóstico de la DM. Sin embargo, el curso más benigno de este subgrupo hace que 20 años después del diagnóstico aún haya un grupo numeroso de diabéticos tipo 2 sin ningún grado de RD (45 % de los no dependientes de insulina y 20 % de los dependientes de insulina) (tabla 1).

**Tabla 1.** Prevalencia de retinopatía diabética en función del tipo de diabetes y del tiempo de evolución de enfermedad

Años de evolución de DM	DM1	DM2
< 5 a	2 % RD	20 % RD
> 15-20 a	98 % RD 50 % RDP	NID: 55 % RD ID: 80 % RD 10 % RDP

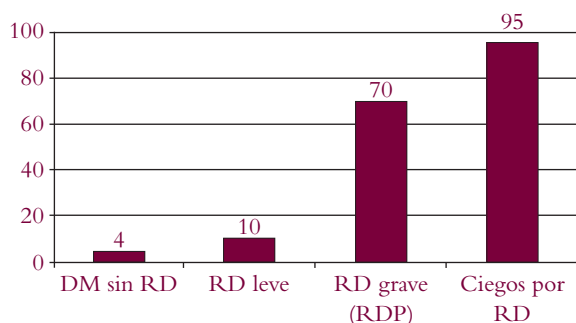
ID: insulino dependiente; DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; NID: no insulino dependiente; RD: retinopatía diabética; RDP: retinopatía diabética proliferativa.

La RD es, asimismo, predictora del estado vascular del resto de los órganos y sistemas: una maculopatía difusa y grave se asocia a disfunción grave cardíaca y renal; y la RD proliferativa se asocia a riesgo aumentado de infarto de miocardio, nefropatía, amputación y muerte. Por esta razón, el diagnóstico de esta fase de la enfermedad obliga a una valoración médica completa y concienzuda. La mortalidad está relacionada con el estado de la retina del diabético, de modo que el diabético sin RD tiene una supervivencia media a los siete años del 96 %, mientras que los ciegos por dicha causa ven reducida esta cifra a solo un 5 % en algunas series (figura 1).

Los factores de riesgo de la RD y el impacto de su control sobre el desarrollo de la enfermedad son bien conocidos gracias a los estudios a gran escala<sup>3-5</sup> llevados a cabo en las últimas cuatro décadas, como The Diabetes Control and Complication Trial (DCCT), United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) y otros. El mal control glucémico (estrechamente relacionado con la gravedad de la RD), el mayor tiempo de evolución (relacionado especialmente con la prevalencia de RD), el tipo de DM (peor si es tipo 1) y el tipo de tratamiento que el paciente ha precisado (peor en los dependientes de insulina), la hipertensión arterial (comporta un mecanismo de daño sobre la retina que se superpone y potencia con la propia DM), la menor edad al diagnóstico de la DM (después de la pubertad), la dislipemia, el embarazo, la anemia, la nefropatía y la apnea obstructiva del sueño son los principales factores de riesgo de RD; mientras que otros factores, como el tabaquismo, los factores genéticos, el glaucoma, el consumo de alcohol y de antioxidantes, son controvertidos o han sido descartados en cuanto a su papel como factor de riesgo de la RD. La miopía puede comportarse como un factor protector contra la RD.

Cabe destacar el importante papel que la reducción de las cifras de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) (y en menor

**Figura 1.** Mortalidad a siete años de los pacientes diabéticos según el grado de retinopatía



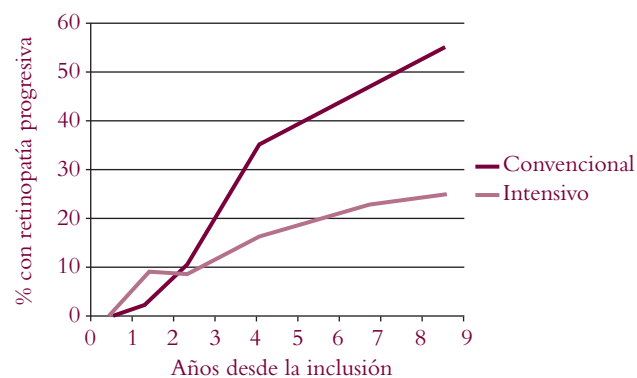
DM: diabetes mellitus; RD: retinopatía diabética; RDP: retinopatía diabética proliferativa.

medida también el control estricto de la tensión arterial) tiene en ralentizar el inexorable aumento de prevalencia de la RD entre los diabéticos con los años de evolución de la enfermedad, así como en frenar la progresión a formas más graves, disminuir la necesidad de tratamiento con láser, la incidencia de ceguera, la aparición de edema macular, de hemorragia vítrea, de catarata y, de forma global, a mejorar el pronóstico visual del paciente. Esto se ha demostrado tanto en los diabéticos tipo 1 como en los tipo 2 a través de los estudios DCCT y UKPDS, respectivamente.

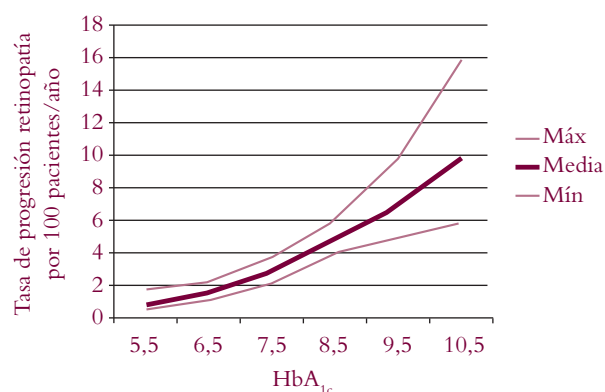
La reducción de la tensión arterial ha mostrado también su efecto beneficioso de modo análogo (si bien no tan importante) al de la reducción de la HbA<sub>1c</sub>.

La progresión de la RD está fuertemente relacionada con el tratamiento instaurado (convencional o intensivo) (figura 2) y con las cifras de HbA<sub>1c</sub> que se logren obtener, y se ha demostrado que todo decremento de una cifra patológica de HbA<sub>1c</sub> se asocia a un efecto beneficioso (figura 3).

**Figura 2.** Porcentaje de pacientes con retinopatía a lo largo de los años en función del tratamiento instaurado, convencional o intensivo



**Figura 3.** Probabilidad de progresión de la retinopatía en función de la hemoglobina glucosilada



HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada.

El conocido empeoramiento inicial de la RD que en algunos pacientes se produce con la instauración del tratamiento intensivo queda sobradamente compensado con la mejor evolución a largo plazo que muestran los pacientes con tratamiento intensivo.

A mayor grado de RD, el control metabólico va siendo menos eficaz en frenar la progresión, con efecto «bola de nieve», por lo que no debemos olvidar que anticiparse al daño y lograr el control de la DM antes de tener una RD avanzada ha de ser un objetivo prioritario.

### FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la RD pasa toda ella por las alteraciones microvasculares propias de la DM, sin que tengan relevancia los fenómenos macroangiopáticos, dada la ausencia de vasos de más calibre en el ojo. Dos son los fenómenos patogénicos principales que intervienen en el desarrollo de esta RD.

#### Oclusión microvascular

La oclusión microvascular se asocia al engrosamiento de la membrana basal del capilar, a la proliferación endotelial y al aumento de la agregación plaquetaria. Ello condiciona la presencia de hipoxia tisular, la cual a su vez se ve agravada por la menor capacidad de la HbA<sub>1c</sub> para liberar su oxígeno en los tejidos y por la ocupación de la hemoglobina por glucosa-6-fosfato que bloquea el transporte de oxígeno. Esta hipoxia tisular intenta ser compensada por los mecanismos de autorregulación de la vasculatura retiniana mediante cambios que inicialmente solo son funcionales, pero que al cronificar acaban siendo anatómicos e irreversibles.

Cuando dichos mecanismos fracasan, tiene lugar un incremento de los niveles del factor de crecimiento vascular endotelial que hace aparecer en la retina anomalías microvasculares intrarretinianas y neovasos. Estos últimos determinan la fase proliferativa de la RD, que es la de mayor gravedad y en la que se pueden producir complicaciones que comprometen de forma aguda y grave la visión del paciente, como la hemorragia vítrea, el desprendimiento de retina o el glaucoma neovascular.

#### Incremento de la permeabilidad vascular

Debido principalmente a la pérdida de pericitos capilares, los vasos retinianos de menor calibre se vuelven exce-

sivamente permeables, lo que permite la extravasación de plasma. La acumulación de edema en el parénquima retiniano lo engrosa y desestructura, y esa situación se vuelve irreversible en caso de cronificar.

### CLÍNICA Y EXPLORACIÓN DEL FONDO DE OJO

A consecuencia de dichos fenómenos patogénicos van a aparecer progresivamente en el ojo con RD los hallazgos oftalmoscópicos característicos de ella (figuras 4-10). Estos se ubican inicialmente de forma preferente en la media periferia retiniana, es decir, en torno a las arcadas vasculares principales de la retina, para poco a poco extenderse tanto a la periferia como hacia el centro, es decir, hacia la mácula.

- Los capilares que pierden la integridad de su pared van a permitir la extravasación de plasma que da lugar a **edema** del parénquima retiniano (macular o extramacular), que se muestra engrosado.
- También ese deterioro de la pared capilar permite que el vaso se dilate en forma sacular y dé lugar a la lesión más característica de la RD: el **microaneurisma**. Son pequeños puntos rojos, bien delimitados y dispersos. Constituyen la primera expresión de RD apreciable en el fondo de ojo.

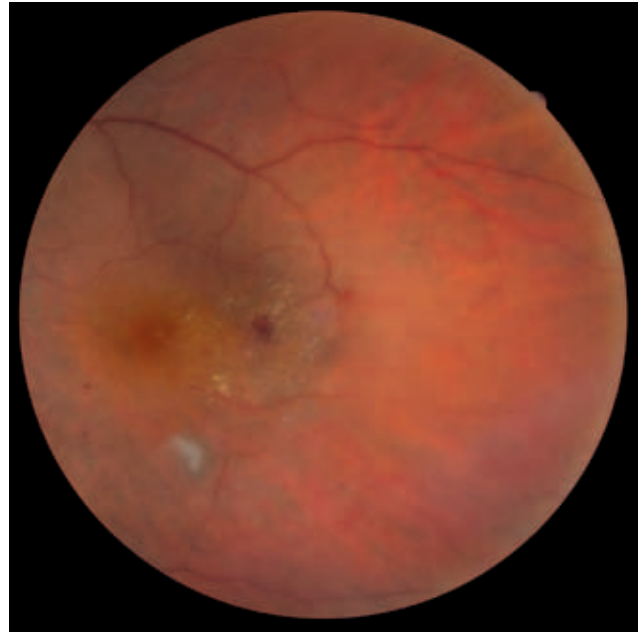
**Figura 4.** Exudados duros en estrella macular, edema macular, microaneurismas y cicatrices periféricas de fotocoagulación láser



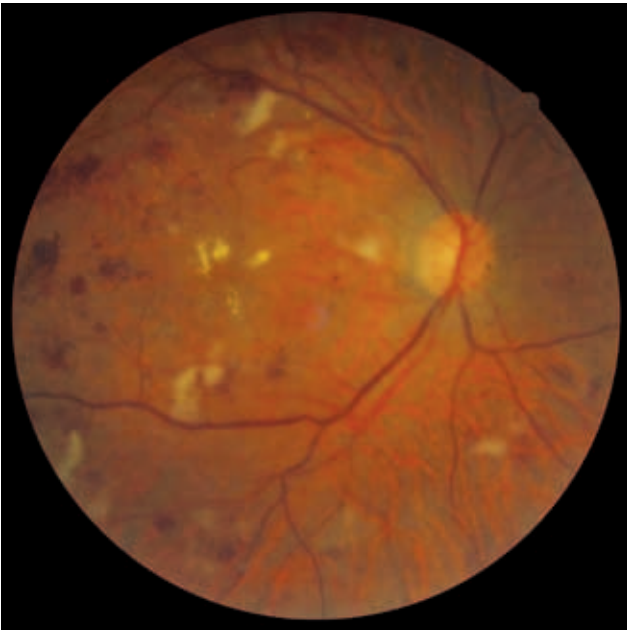
**Figura 5.** Exudado algodonoso suprapapilar y hemorragias epirretinianas



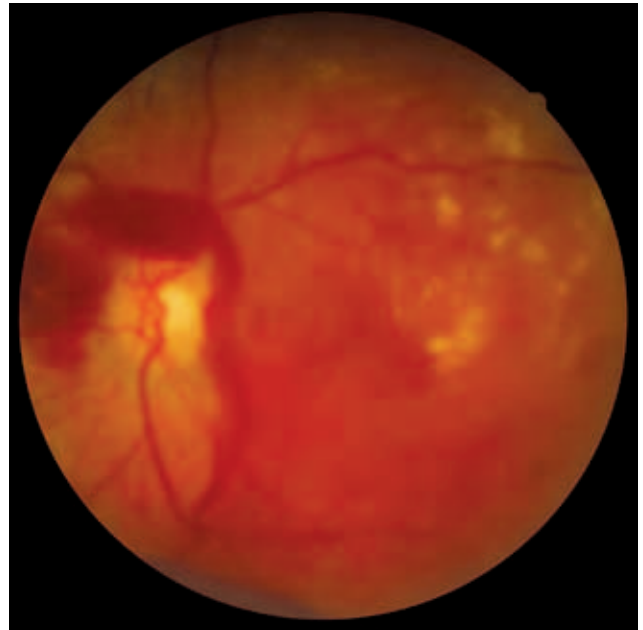
**Figura 7.** Exudados duros en disposición circinada en torno a un área de edema, con hemorragias y microaneurismas



**Figura 6.** Exudados duros centrales y blandos periféricos. Nótese la diferencia entre ambos



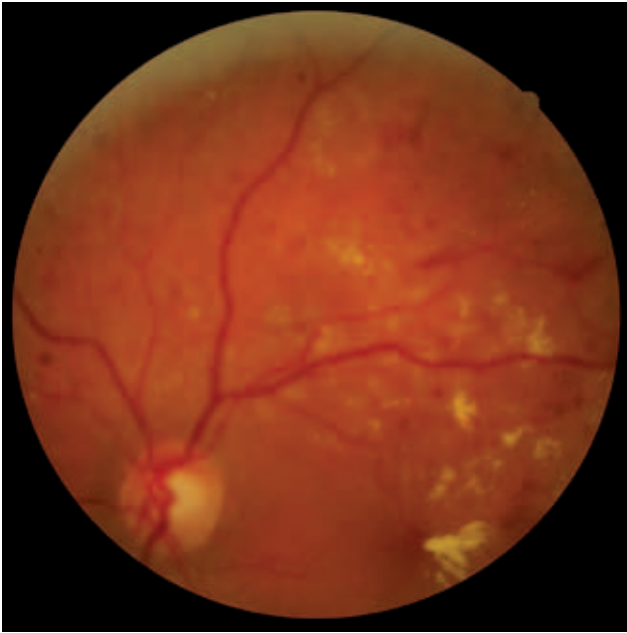
**Figura 8.** Hemorragia prerretiniana (subhialoidea) secundaria a neovasos



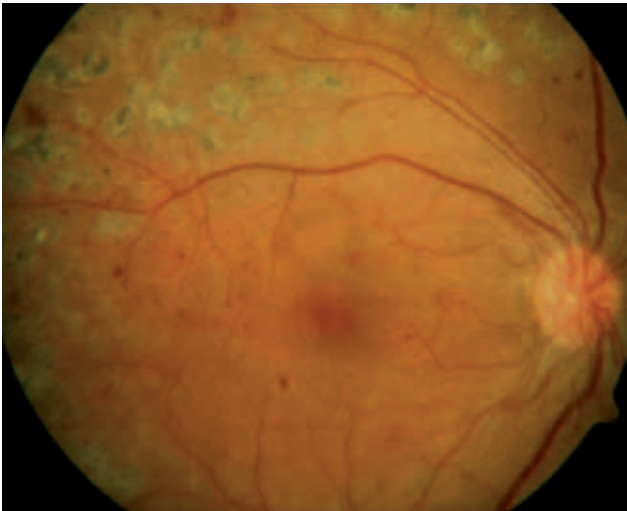
- Esta fragilidad de la pared provoca rotura capilar que da lugar a **hemorragias** de pequeño o mediano calibre visibles en la superficie de la retina.
- Los lípidos plasmáticos extravasados se aglomeran conformando los llamados **exudados duros o céreos**. Estos son lesiones blanquecino-amarillentas,

de borde bien definido y que pueden aparecer aisladas, confluentes o rodeando puntos de extravasación conformando coronas o fragmentos de coronas con el clásico aspecto circinado, que van a demarcar muy bien los puntos de fuga plasmática.

**Figura 9.** Múltiples exudados duros, hemorragias epirretinianas discretas y microaneurismas



**Figura 10.** Neovasos papilares: vasos finos, entrecruzados, desordenados y aberrantes



Cuando este edema se va instaurando en el centro de la retina, es decir, en la mácula, se produce una pérdida de visión progresiva, uni- o bilateral, simétrica o más frecuentemente asimétrica, indolora, que comienza siendo leve pero que puede acabar por ser muy grave con el paso de meses o años. El edema macular es la principal causa de pérdida de visión en el paciente diabético y la principal diana terapéutica en la RD. Su tratamiento precoz logra que la pérdida visual sea reversible en gran medida. Estos mismos síntomas pueden estar provocados también por isquemia macular, que

es menos frecuente, más grave y de difícil manejo y resolución, pues provoca atrofia irreversible de los fotorreceptores maculares con el daño visual que ello conlleva. Una maculopatía difusa y grave siempre debe hacernos sospechar una disfunción grave de otros órganos y sistemas, principalmente del riñón y el corazón, que deben ser investigadas.

- La isquemia de la capa de fibras nerviosas de la retina como resultado la lisis axonal y el vertido del contenido axoplásmico a la superficie de la retina, que conforma los llamados **exudados blandos o algodinosos**, de bordes menos delimitados y color blanco.
- La respuesta a la isquemia se manifiesta oftalmoscópicamente como cambios anatómicos vasculares (**arrosariamiento venoso** con aspecto en «ristra de salchichas» y **estenosis** o incluso oclusión **arterio- lar** con arterias en hilo de plata), y posteriormente con la aparición de **anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMA)**, que tienen aspecto de vasos finos, tortuosos y aberrantes; y de **neovasos**, de aspecto similar y abigarrados en grupos que a veces incluso hacen relieve sobre la retina y se introducen en la cavidad vítrea. La aparición de los neovasos marca el paso de una forma más leve de RD (forma no proliferativa, antes llamada «de fondo») a la forma más grave llamada RD proliferativa.

En este estadio de la enfermedad aparecen las complicaciones causantes de pérdidas de visión bruscas, graves, unilaterales (pueden bilateralizarse con el tiempo) e indoloras: **desprendimiento de retina traccional** (que se visualiza como una retina blanca y colapsada hacia la cavidad vítrea, en ocasiones con aspecto en tienda de campaña) por retracción de penachos fibrovasculares que crecen de la superficie de la retina hacia el interior de la cavidad vítrea; y **hemorragia vítrea** (que dificulta e incluso imposibilita la visualización de estructuras intraoculares) por rotura de neovasos. Las hemorragias que parten de estos neovasos ocasionalmente pueden ser autolimitadas y dar lugar a la aparición de grandes (pero no masivas) **hemorragias prerretinianas**, circunscritas, que tapan por completo sectores de la retina.

### CLASIFICACIÓN

Con base en los hallazgos oftalmoscópicos se establece la clasificación internacional de la RD, que se muestra aquí simplificada:

- RD no proliferativa (no hay neovasos):
  - Leve: solo algunos microaneurismas, exudados duros o hemorragias epirretinianas.

- Moderada: más que la leve, menos que la grave.
- Grave: abundantes hemorragias y microaneurismas, exudados duros y blandos, IRMA, estenosis arteriolar, arrosariamiento venoso.
- RD proliferativa (hay neovasos): aparecen neovasos en la exploración. Puede complicarse con hemorragia vítrea, desprendimiento de retina y glaucoma neovascular.

Además del grado de RD presente, desde fases moderadas de la RD no proliferativa puede estar presente también el edema macular, que se manifiesta por exudados duros en el área macular o aumento del grosor macular.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de RD se establece fundamentalmente por los hallazgos oftalmoscópicos descritos y que son hallados mediante oftalmoscopia binocular indirecta con midriasis farmacológica realizada por un oftalmólogo. Sin embargo, en los últimos años, y dada la dificultad para obtener una adhesión adecuada de los pacientes al seguimiento recomendado, se están llevando a cabo programas de *screening* de RD en centros de salud de Atención Primaria o bien en centros de especialidades, mediante retinografía no midriática. De esta forma evitamos tener que derivar a todo paciente al especialista, con la reducción del cumplimiento que ello conlleva (la accesibilidad a atención especializada es, especialmente en el medio rural, frecuentemente difícil).

Estos programas de *screening* consisten en la práctica de una a tres fotografías de fondo de ojo de cada ojo, llevadas a cabo por cámaras fotográficas especiales que permiten su realización sin dilatar la pupila del paciente. Dichos retinógrafos pueden incluso desplazarse de unos centros a otros, y de este modo agrupar las citas de los pacientes diabéticos pendientes de revisarse en un mismo día para que les sean realizadas las fotografías. De este modo se optimizan más aún los recursos. Lo ideal es tener en cada centro un médico de familia referente, con entrenamiento adecuado, que interpreta en primera instancia dichas fotografías. Si en ellas se encuentra cualquier dato patológico, las fotos se remitirán a través de red informática al oftalmólogo de referencia (en general, en el hospital de referencia), que valorará el caso y establece la necesidad y prioridad de derivación de ese paciente. Aquellos pacientes cuya retinografía no sea valorable o no sea realizable serán derivados al especialista para su gradación precisa y tratamiento, si este fuera necesario. Además de la patología vinculada a la DM, hasta en un tercio de los casos que se derivan la patología no es

RD sino otras, como degeneración macular asociada a la edad, que también se beneficiarán de un diagnóstico precoz. Es un método que en repetidos estudios se ha mostrado coste-efectivo<sup>6,7</sup>.

Ello aumenta significativamente el número de pacientes adecuadamente revisados, pero cuenta con una serie de limitaciones: una menor efectividad (sensibilidad del 80-90 % y especificidad del 90 %) para detectar la patología que el examen de fondo de ojo mediante oftalmoscopia binocular indirecta; la presencia de un 15 % de pacientes cuyos reducidos diámetros pupilares no permiten la retinografía no midriática y obligan a dilatarles las pupilas con tropicamida colirio o bien a derivarles al especialista; la limitación en los conocimientos de los médicos que lo interpretan (frecuentemente es un médico de familia y no un oftalmólogo el que interpreta en primera instancia y criba); y sobre todo la imposibilidad de percibir aquellos edemas maculares que no presenten exudados duros, pues para ver el engrosamiento del tejido es precisa la visión binocular, que no puede obtenerse en una fotografía aislada, estática y bidimensional (sí en complejos sistemas fotográficos estereópticos de uso no extendido en la actualidad). En cualquier caso, el edema macular no es un hallazgo aislado, sino que aparece en la RD de grado al menos moderado, por lo que, aunque el edema no se perciba en la fotografía, los demás hallazgos, como microaneurismas, hemorragias, etc., van a llevar a derivar a ese paciente al oftalmólogo.

Dilatar con tropicamida las pupilas de todos los pacientes, o al menos de las de aquellos que no sean valorables en primera instancia sin midriasis, hace que la proporción de pacientes valorables mediante retinografía supere el 95 %. El riesgo de iatrogenia por este procedimiento es ínfimo, pues el temido glaucoma agudo por bloqueo angular es muy difícil de provocar mediante tropicamida, ya que se trata de un midriático de acción y reversibilidad rápidas y de potencia midriática moderada, si bien teóricamente es posible.

## PAUTA RECOMENDADA DE REVISIÓN DEL FONDO DE OJO

La pauta de revisiones de fondo de ojo más aceptada es la que sigue:

- Diabéticos tipo 1: en algún momento en los cinco primeros años tras el diagnóstico.
- Diabéticos tipo 2: al diagnóstico (el 20 % ya tendrá algún grado de RD).
- Si no hay RD o presenta forma leve: anualmente (pacientes bien controlados, sin albuminuria y de reciente diagnóstico pueden ser vistos cada 2-3 años).

- RD no proliferativa moderada: cada 6-12 meses. En esta fase puede empezar a instaurarse el edema macular.
- RD no proliferativa grave: cada tres meses.
- RD proliferativa: cada dos meses.
- Edema macular presente: al menos cada tres o cuatro meses.
- Gestantes que ya eran diabéticas: al menos en el primer trimestre, mejor si es cada trimestre, y cada seis meses hasta el año del parto.
- DM gestacional: no precisa.

### TRATAMIENTO

---

El tratamiento de la RD está enfocado a controlar el edema macular y a revertir (o evitar la aparición) de neovasos (forma proliferativa). En su caso, también pueden tratarse las complicaciones.

El primer paso terapéutico ha de ser lograr un control metabólico riguroso, lo que permitirá mejores resultados terapéuticos y menor progresión del daño.

El tratamiento más consolidado desde la década de los ochenta es la fotocoagulación con láser<sup>8,9</sup>, que podrá llevarse a cabo de tres modos diferentes: láser focal macular, encaminado a destruir puntos concretos de fuga de plasma que causan edema macular focal; láser en rejilla macular, encaminado a destruir grupos de fotorreceptores para disminuir el consumo de oxígeno y con ello reducir el edema macular difuso, no achacable a puntos de fuga capilar definidos, sino a una disfunción vascular más global; y panfotocoagulación láser de la periferia de la retina, encaminado a causar una gran destrucción de fotorreceptores extramaculares para cortar la cadena constituida por la hipoxia, aumento de factor de crecimiento vascular endotelial, aparición de neovasos y complicaciones. Si existen neovasos, el objetivo es que estos reviertan con la panfotocoagulación. El tratamiento con láser es un tratamiento destructor que causa limitación del campo visual, de la sensibilidad al contraste, en ocasiones disminución de la agudeza visual, sangrado, etc., por lo que, si bien es necesario para evitar la progresión hacia la ceguera, también es cierto que no es en absoluto inocuo.

El láser focal y la panfotocoagulación tienen gran eficacia en sus indicaciones, pero el tratamiento del edema macular difuso con láser en rejilla es decepcionante y en ello se focalizan los nuevos tratamientos, algunos más consolidados, como la vitrectomía, y otros prometedores, pero pendientes de resultados a más largo plazo, como el uso de

corticoides o antiangiogénicos intravítreos. Es en esta línea de investigación en la que más hincapié se está haciendo en los últimos años. Los antiangiogénicos (anticuerpos monoclonales contra el factor de crecimiento vascular endotelial) están demostrando una gran eficacia para controlar los edemas maculares difusos, al obtener ganancia visual y mejoría anatómica en muchos casos, pero obligan a inyecciones repetidas intravítreas a lo largo de los años (en ocasiones solo una o dos, pero otras veces pueden hacer falta reinyecciones cada pocos meses a lo largo de años). Los corticoides intravítreos también han mostrado su eficacia, pero a los riesgos propios de las inyecciones intravítreas (desprendimiento de retina, endoftalmitis, hemorragia vítrea) se suma un importante incremento del riesgo de desarrollo de cataratas e hipertensión ocular. Estos tratamientos de nueva línea son complementarios con los otros disponibles, no se excluyen mutuamente y son cada día más utilizados en la clínica diaria.

### OTRAS PATOLOGÍAS OCULARES RELACIONADAS CON LA DIABETES

---

El paciente diabético está expuesto a otros problemas oculares, además de la RD.

#### Catarata

---

La catarata es mucho más incidente en diabéticos que en no diabéticos (10 % en tipo 1 y 25 % en tipo 2, a los diez años). Los resultados quirúrgicos son *a priori* excelentes, siempre y cuando el edema macular sea tratado adecuadamente (previa o simultáneamente), pues este empeorará probablemente con la cirugía si no se maneja de forma adecuada.

#### Cambios refractivos asociados a hiperglucemias

---

La hiperglucemia y la hipoglucemia cambian el estado osmótico del cristalino e inducen hipermetropización o miopización, respectivamente, de instauración brusca y generalmente reversible en semanas<sup>10</sup>.

#### Neuropatía diabética

---

Al igual que otros nervios, el II par craneal puede afectarse por la DM, causando una neuropatía óptica isquémica no arterítica, con pérdida de la agudeza y el

campo visual que pueden mejorar parcialmente de forma espontánea.

Los pares craneales III, IV y VI pueden afectarse también por microangiopatía de los *vasa nervorum*, dando lugar a estrabismo, diplopía y ptosis de instauración brusca y reversibles de forma espontánea hasta en un 60 % de los casos.

El sistema nervioso simpático también sufre daño por la DM que se manifiesta con miosis y falta de reactividad pupilar a los fármacos midriáticos.

## Glaucoma neovascular

El glaucoma neovascular es una consecuencia de la RD proliferativa, debido al tapizado del drenaje del humor acuoso en el ángulo iridocorneal por neovasos, que impiden el drenaje del humor acuoso y causan una grave y difícilmente tratable hipertensión ocular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Goldarecena B. Prevalencia de retinopatía diabética en una población diabética registrada en atención primaria. Arch Soc Esp Oftalmol 1998;73:263-8.
2. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of diabetic retinopathy study (DRS) findings, DRS report number 8. Ophthalmology 1981;88:583-600.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86.
4. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet 1998;352:837-53.
5. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14 year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. Ophthalmology 1998;105:1801-15.
6. Sender MJ, Montserrat S, Badia X, Masera M, de la Puente ML, Foz M. Cámara de retina no midriática: estudio de coste-efectividad en la detección temprana de la retinopatía diabética. Med Clin (Barc) 2003;121:446-52.
7. Ahmed J, Ward TP, Bursell SE, Aiello LM, Cavallerano JD, Vigersky RA. The sensitivity and specificity of non-mydratic digital stereoscopic retinal imaging in detecting diabetic retinopathy. Diabetes Care 2006;29:2205-9.
8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. Am J Ophthalmol 1976;81:383-96.
9. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Report number 1. Arch Ophthalmol 1985;103:1796-806.
10. Gwinup G, Villarreal A. Relationship of serum glucose concentration to changes in refraction. Diabetes 1976;25:29-31.

## CONCLUSIONES

En la RD, los esfuerzos deben ir encaminados a impedir la aparición y la progresión de la enfermedad mediante un riguroso control metabólico y de todos los factores de riesgo. Los tratamientos tienen efectos secundarios evidentes y bien conocidos, si bien es cierto que son demostradamente útiles en dificultar la progresión hacia la ceguera en un porcentaje grande de pacientes. En los últimos años están desarrollándose nuevas líneas de tratamiento de resultados prometedores y accesibles para la práctica diaria. Es importante concienciar a los médicos y pacientes de la importancia del *screening*, diagnóstico y tratamiento a tiempo de la RD, y fomentar la adhesión al programa de seguimiento de fondo de ojo del paciente diabético. Las nuevas estrategias de examen, como la retinografía no midriática, están ya suponiendo un impulso favorable en ese campo. Por otra parte, explorar el estado ocular es sencillo e inócuo, y no solo tiene utilidad para el oftalmólogo, sino que permite inferir el estado de otros órganos y sistemas de valoración más compleja o invasiva.

## Un señor con miedo al infarto. Indicaciones del tratamiento farmacológico de la dislipemia diabética

Josep Franch Nadal

Médico de familia. EAP Raval Sud. Barcelona

El Sr. Cayetano acude a la consulta porque su hermano, que también es diabético, acaba de padecer un infarto de miocardio. Quiere asegurarse de que a él no le pasará, a pesar de que no tiene síntomas ni nunca ha tenido dolor torácico. No le gustan mucho los médicos (la última revisión fue hace casi un año), pero ahora está asustado.

### ANAMNESIS

El Sr. Cayetano tiene 66 años. Lo conocemos desde hace ocho años, aunque viene poco por la consulta a pesar de nuestras recomendaciones. Entre sus antecedentes destacan:

- **Diabetes mellitus tipo 2** de 12 años de evolución. Actualmente, sigue un tratamiento con metformina 1.000 mg + vildagliptina 50 mg 1-0-1. No se le han detectado complicaciones diabéticas. No es fumador y consume alcohol con moderación. La última exploración, hace nueve meses, fue normal: no alteraciones de la sensibilidad, sensible al monofilamento, pulsos periféricos normales e índice tobillo/brazo de 1,1 bilateral. La última exploración oftalmológica, hace 1,5 años, fue normal. No hay ningún registro de electrocardiograma en la historia clínica. Peso: 94 kg; altura: 1,71 cm; índice de masa corporal: 32,3 kg/m<sup>2</sup>.
- **Hipertensión arterial** diagnosticada hace 8 años, tratada con ramipril 10 mg (en el último control, hace nueve meses, fue de 134/82 mmHg).
- Diagnosticado de **dislipemia** hace 8-10 años, pero hasta hace cuatro años no se le recomendó tratamiento farmacológico con simvastatina 10 mg. El paciente la tomó un solo mes. No recuerda sus niveles de lípidos.
- **Analítica actual:**
  - Glucemia en ayunas: 147 mg/dl; hemoglobina glucosilada: 7,2 %.

- Colesterol total: 208 mg/dl; colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL): 56 mg/dl; colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL): 112 mg/dl; triglicéridos: 198 mg/dl; colesterol no-HDL: 152 mg/dl. Este perfil se corresponde con el de una dislipemia asociada al síndrome metabólico o también llamada «dislipemia aterogénica» (figura 1).
- Índice albumina/creatinina: 142 mg/g.
- Creatinina: 1,2 mg/dl; filtrado glomerular calculado por MDRD: 64 ml/min.
- Aunque en estos momentos no hay sintomatología de dolor torácico, se solicita un electrocardiograma que resulta totalmente normal. No hay signos de cardiopatía isquémica aguda, fibrilación auricular ni hipertrofia de ventrículo izquierdo.

### ¿MEDIMOS SU RIESGO CARDIOVASCULAR?

En estos momentos, antes de tomar decisiones sobre el uso de hipolipemiantes, puesto que estamos en un caso de prevención primaria en una persona con diabetes, puede ser muy útil calcular su riesgo cardiovascular. Lo consideramos prevención primaria porque tenemos una única determinación de la microalbuminuria, que es moderadamente elevada. En caso de que persista la microalbuminuria más de 3 meses, es posible que debamos replantearnos el caso y considerarlo como equivalente a una situación asimilada a la prevención secundaria.

Debido a que existen varios métodos que miden distintas cosas, realizamos una recopilación de los cuatro métodos más utilizados en personas con diabetes: UKPDS<sup>1</sup> y ADVANCE<sup>2</sup>, porque han sido diseñados específicamente para la población diabética; la versión clásica de Framingham<sup>3</sup>, por ser el que más experiencia de uso tiene, y

**Figura 1.** Características de la dislipidemia en el síndrome metabólico y la diabetes

Aumentados	Descendidos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Triglicéridos</li> <li>• Lipoproteínas de muy baja densidad</li> <li>• Lipoproteínas de baja densidad (pequeñas y densas)</li> <li>• Apo B</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lipoproteínas de alta densidad</li> <li>• Apo A-I</li> </ul>

	Diabetes tipo 1 Buen control	Diabetes tipo 1 Mal control	Diabetes tipo 2
Quilomicrones	Normales	Aumentados	Aumentados
VLDL	Normales	Aumentados	Aumentados
LDL	Normales o disminuidos	Normales	Normales
HDL	Normales	Disminuidos	Disminuidos
Tamaño de las LDL	Normales		Disminuidos
Lp (a)	Normales	Normales	
Apo B			Aumentados
Apo A1			Aumentados

Apo: apolipoproteínas; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Lp: lipoproteínas; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

el REGICOR<sup>4</sup>, porque está adaptado a la población mediterránea (tabla 1). Los resultados muestran una clara discordancia entre todos ellos. Probablemente, sus posibilidades de presentar una cardiopatía isquémica en los próximos 10 años oscilan entre el 25 y el 30 % (UKPDS y Advance, que lo calculan a 4,5 años); 9 % según REGICOR. Podríamos considerar estos valores como altos para su edad y sexo.

Este paciente presenta una diabetes tipo 2 con un síndrome metabólico (hipertensión arterial, obesidad, dislipemia). En estos pacientes, la dislipemia típica es la que cursa con unos niveles no excesivamente elevados de colesterol total, con c-HDL bajo y especialmente con triglicéridos muy altos, lo que en el fondo refleja un aumento de la resistencia a la acción de la insulina. Los niveles de LDL suelen estar discretamente elevados, pero el principal problema de estas lipoproteínas es que son más pequeñas y densas, por lo que resultan mucho más aterogénicas.

**¿TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO HIPOLIPEMIANTE O NO?**

Probablemente ha llegado el momento de plantearnos la posibilidad de dar un tratamiento farmacológico con estatinas o no.

Si atendemos a los objetivos de control propuestos por la American Diabetes Association<sup>5</sup> (ADA) (figura 2), observaríamos que debería tener niveles de c-LDL < 100 mg/dl (o no-HDL < 130 mg/dl), con una evidencia de nivel A.Y, en segundo lugar, unos triglicéridos < 150 mg/dl y un c-HDL > 40 mg/dl (pero con un nivel de evidencia claramente inferior). Por tanto, su c-LDL de 112 mg/dl debería descender por lo menos en un 11 %.

En la tabla 2 se muestra la capacidad de reducción del c-LDL de distintas estatinas a diferentes dosis<sup>6,7</sup>. Para alcanzar esta reducción del 11 %, se puede conseguir prácticamente

**Tabla 1.** Riesgo cardiovascular estimado según diferentes métodos de cálculo

	UKPDS	ADVANCE	Framingham	REGICOR
Riesgo enfermedad coronaria a 10 años	25 %			9 %
Riesgo accidente cerebrovascular a 10 años	14 %			
Riesgo evento cardiovascular mayor a 4-5 años		15 %	8 %	
a 10 años			18 %	
Riesgo de muerte coronaria a 10 años	18 %			
Riesgo de muerte por accidente cerebrovascular a 10 años	2 %			

con todas las estatinas en monoterapia a la dosis más baja comercializada (fluvastatina de 20; lovastatina, pravastatina o atorvastatina de 10; simvastatina o rosuvastatina de 5 mg), aunque la respuesta a las estatinas puede ser individual.

Según la ADA<sup>5</sup>, en el tratamiento de la dislipemia de la persona con diabetes, se debe:

- Recomendar la modificación del estilo de vida: reducción del consumo de grasas saturadas, grasas trans y colesterol; aumento de ácidos grasos N-3, fibras viscosas y estanoles/esteroles vegetales; pérdida de peso (en caso de estar indicada) y aumento de la actividad física (evidencia A).

- Usar estatinas:
  - Con enfermedad cardiovascular previa (evidencia A).
  - Sin enfermedad cardiovascular pero > 40 años y múltiples factores de riesgo cardiovascular (evidencia A).
  - c-LDL repetidamente > 100 mg/dl (aunque no tenga factores de riesgo cardiovascular) (evidencia E).
- Si no se alcanzan los objetivos a dosis máximas de estatinas, es necesario combinar con otros hipolipemiantes (evidencia E).

Si seguimos las recomendaciones de la redGDPS<sup>8</sup> en su posicionamiento en el pasado número de esta misma revista (figura 3), vemos que una de las primeras cosas que debemos hacer es estar seguros de que no presenta una enfermedad renal crónica, definida por la presencia de microalbuminuria o filtrado glomerular < 60 ml/min. Esto cambiaría el panorama, puesto que se ha comprobado que la presencia de una enfermedad renal crónica incrementa de forma notable el riesgo cardiovascular. Esto, junto con un riesgo límite (9 % según REGICOR), puede hacer aconsejable esperar un mínimo de tres meses y repetir la analítica, especialmente el índice albúmina/creatinina y el perfil lipídico. Mientras tanto, es el momento de incrementar la mejora del estilo de vida de forma que sea más saludable, con más ejercicio físico y siguiendo una dieta equilibrada. Es muy probable que en breve sea necesario iniciar un tratamiento con estatinas.

En la historia clínica hay datos que sugieren un mal cumplimiento por parte del paciente. Este es otro de los aspectos que hay que trabajar si le queremos ayudar.

**Figura 2.** Control de la dislipemia en el diabético

**Objetivo:** con ECV -> LDL < 70 mg/dl (evidencia B)  
sin ECV -> LDL < 100 mg/dl (evidencia A)

**Objetivo secundario:** TGC < 150 mg/dl  
HDL > 40 mg/dl (hombres) o  
> 50 mg/dl (mujeres) (evidencia C)

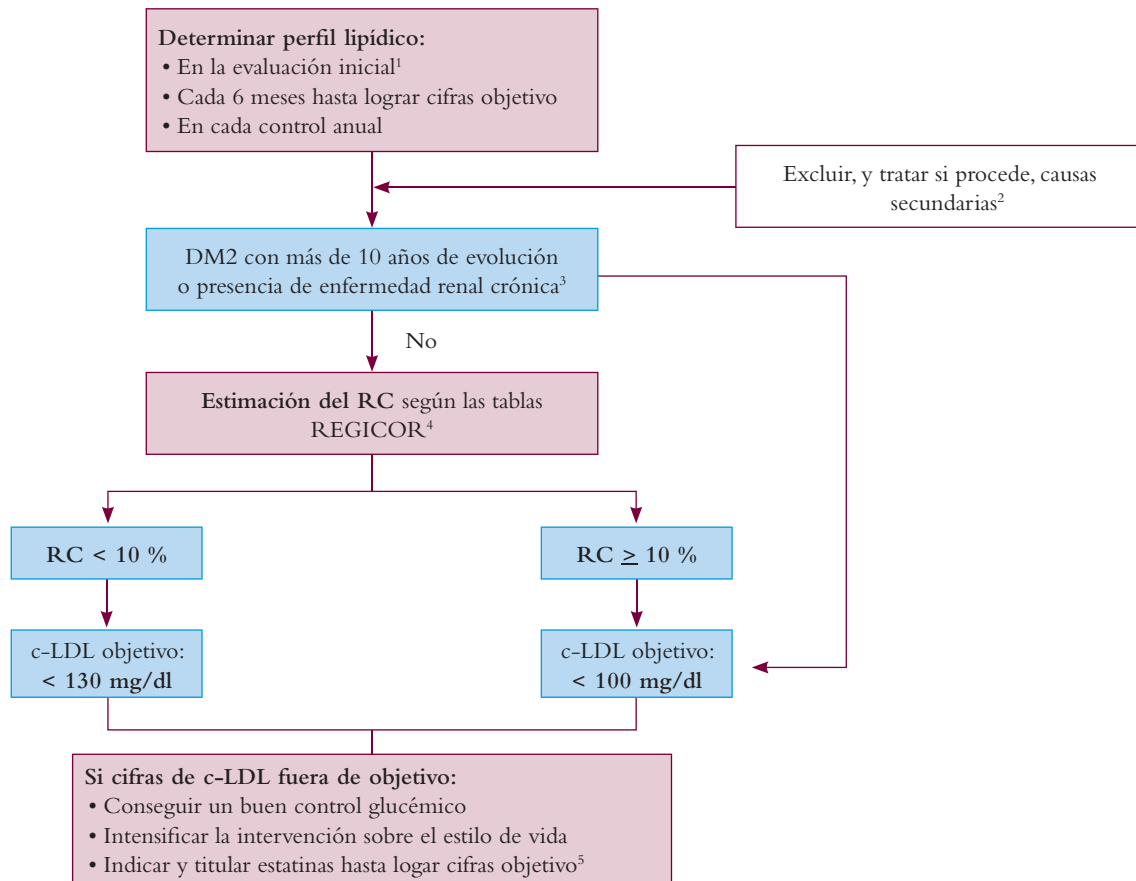
**Objetivo alternativo:**  
reducción del colesterol LDL aproximadamente en un  
30-40 % respecto al valor basal (evidencia A)

ECV: enfermedad cardiovascular; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TGC: triglicéridos.  
ADA. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2012;35(Suppl 1):s11-63.

**Tabla 2.** Eficacia hipolipemiente (reducción c-LDL) de diversas estatinas

	Dosis diaria				
	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Lovastatina	–	21 %	27 %	31 %	–
Pravastatina	–	22 %	32 %	34 %	37 %
Fluvastatina	–	–	22 %	25 %	35 %
Simvastatina	26 %	30 %	38 %	41 %	47 %
Atorvastatina	–	39 %	43 %	50 %	60 %
Rosuvastatina	45 %	52 %	55 %	63 %	–
Pitavastatina: 1 mg = 35 %; 2 mg = 39 %; 3 mg = 44 %					
c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad.					

**Figura 3.** Objetivo c-LDL en prevención primaria en función del riesgo cardiovascular en el paciente con DM2



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

<sup>2</sup> Las causas más frecuentes son: fármacos, hipotiroidismo, alcohol, colestasis, síndrome nefrótico.

<sup>3</sup> Presencia de micro o macroalbuminuria o filtrado glomerular  $< 60$  ml/ml/1,73 m<sup>2</sup> durante más de tres meses.

<sup>4</sup> En la estimación del RC se han de tener presentes los modificadores del riesgo: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz, obesidad, retinopatía, alteración del índice tobillo/brazo o aumento del grosor de la íntima-media carotídea.

<sup>5</sup> Si no se alcanzan los objetivos con estatinas en monoterapia, valorar tratamiento combinado.

C-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; DM2: diabetes mellitus tipo 2; RC: riesgo cardiovascular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stevens R, Kothari V, Adler AI, Stratten IM, Holman RR. UKPDS 56. The UKPDS Risk Engine: a model for the risk of coronary heart disease in type 2 diabetes. *Clinical Science* 2001;101:671-9. Disponible en: <http://www.dtu.ox.ac.uk>.
2. Kengne AP, Patel A, Marre M, Travert F, Lievre M, Zoungas S, et al. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2011;18(3):393-8. Epub 2011 Feb 28.
3. Anderson KM, Wilson PWF, Kannel WB. An update coronary risk profile. A Statement for health professionals. *Circulation* 1991;3:356-62.
4. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdón F et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-61.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl 1):s11-63.
6. Morrison A, Glassberg H. Determinants of the cost-effectiveness of statins. *J Managed Care Pharm* 2003;9(6):544-51.
7. Massana L, Plana N. Actualización de las tablas de planificación terapéutica de la hipercolesterolemia. *Med Clin (Barc)* 2010;135(3):120-3.
8. Rodríguez A, Alemán JJ, Álvarez A, Serrano A, Torres JL. redGDPS: Estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. *Diabetes Práctica* 2012;3(1):9-19.

## 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

La cirugía bariátrica mantiene sus beneficios a los seis años de la operación

De la cirugía bariátrica (CB) hemos hablado en otras ocasiones. Este estudio se diferencia de otros comentados porque determina durante largo tiempo los resultados de pérdida de peso y cardio-metabólicos de pacientes que presentaban una obesidad grave, a los que se les realizó un *by-pass* en Y de Roux (RYGB), a los que se comparó con controles. Controles que también eran obesos graves, a los que no se les operó. La hipótesis de partida que se plantearon fue que la pérdida de peso y los objetivos cardio-metabólicos se presentarían a los dos años de la cirugía y que persistirían más allá de seis años.

El estudio de Utah se realizó en 1.156 individuos obesos graves con índice de masa corporal (IMC)  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> (82 % mujeres, con IMC medio 45,9 35 kg/m<sup>2</sup>; intervalo de confianza [IC] al 95 %, 31,2-60,6), con edades comprendidas entre 18-72 años, entre julio de 2000 y junio de 2011. De estos, 418 pacientes fueron sometidos a CB mediante la RYGB y cada uno de ellos se comparó con dos pacientes sin cirugía (controles). Los controles fueron dobles; el grupo control tipo 1 (C1) fueron pacientes incluidos para cirugía, pero que no habían sido operados (n = 417), y el grupo control 2 (C2) fueron obesos graves no quirúrgicos, seleccionados aleatoriamente (n = 321) de la base de datos de Utah. Los grupos control no recibieron ninguna intervención para perder peso, aunque podían, si querían, seguir cualquier tipo de terapia con este propósito. Entre los grupos se compararon la pérdida de peso, la diabetes mellitus (DM) tipo 2, la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia (DLP) y la calidad de vida.

A los seis años, el 92,6 % (387/418) del grupo de CB, el 72,9 % (304/417) del C1 y el 96,9 % (311/321) del C2 se mantuvieron en el seguimiento, aportando datos. Así, en este tiempo tras la CB, el 27,7 % (IC 95 %, 26,6-28,9 %) perdió peso del estado inicial, en comparación con el 0,2 % (IC 95 %, -1,1-1,4 %) ganado en el C1 y el 0 % (IC 95 %, -1,2-1,2 %) del C2. En este aspecto, el grupo de CB perdió un 34,9 % (IC 95 %, 33,9-35,8 %) a los dos años, y un 27,7 % (IC 95 %, 26,6-28,9 %) al sexto año.

En cuanto a la remisión de la DM tipo 2 a los dos años tras la CB, fue del 75 % (IC 95 %, 63-87 %), y a los seis años del 62 % (IC 95 %, 49-75 %) en la RYGB, frente al 8 % (IC 95 %, 0-16 %) en el C1, y al 6 % (IC 95 %, 0-13 %) en el C2, con remisiones según la *odds ratio* (OR) de 16,5 (IC 95 %, 4,7-57,6; P = 0,001) frente al C1, y de 21,5 (IC 95 %, 5,4-85,6; P = 0,001) frente al C2.

Además de la DM tipo 2, también hubo una remisión de la HTA, del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y de los triglicéridos.

Los ingresos en estos grupos fueron del 33 (7,9 %) en los sometidos a CB, 13 (3,9 %) en el grupo C1 y 6 (2,0 %) en el C2, respectivamente.

Concluyen que la CB mediante RYGB en obesos graves, en comparación con los pacientes obesos no sometidos a cirugía, se asocia a mayores tasas de remisión de la pérdida de peso, de la DM tipo 2 y de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV), y con ello, a menor riesgo cardiovascular (RCV) tras seis años de seguimiento.

- Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kolotkin RL, LaMonte MJ, Pendleton RC,

et al. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. JAMA 2012;308(11):1122-31.

**El estudio  
Look AHEAD  
ha sido  
detenido  
prematuramente**

La pérdida de peso en corto espacio de tiempo tiene efectos beneficiosos en prácticamente todos los FRCV, especialmente en la HTA y las DLP. Sin bien es cierto que no se conocen a ciencia cierta sus efectos a largo plazo, sobre todo sobre la mortalidad, que pueden ser incluso paradójicos (aumento de la mortalidad). Por ello, en 1997 el National Institutes of Health y el Centers for Disease Control and Prevention propusieron el estudio Look AHEAD (Action For Health in Diabetes), con el que examinar los beneficios y riesgos de la pérdida de peso en diabéticos tipo 2 y poder dar, a la sazón, recomendaciones generales en salud pública.

El estudio Look AHEAD es un ensayo clínico aleatorizado (ECA) multicéntrico cuyo objetivo fue determinar los efectos de la intervención en los estilos de vida sobre la meta a alcanzar y mantener la pérdida de peso a lo largo del tiempo mediante la restricción calórica y el ejercicio físico en pacientes con DM tipo 2. Los 5.145 pacientes proceso de estudio estaban afectados de DM tipo 2 y obesidad ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) o sobrepeso ( $IMC 25-29 \text{ kg/m}^2$ ), y sus objetivos estuvieron relacionados con la prevención de la morbimortalidad cardiovascular a lo largo del tiempo.

Sin embargo, según leemos, el Look AHEAD Trial ha sido detenido, al no poder reducir o prevenir los eventos cardiovasculares (ECV) en los diabéticos tipo 2. Ha fracasado, de alguna manera, al no encontrar beneficios entre las tasas de infarto agudo de miocardio (IAM), accidente vásculo-cerebral (AVC) u hospitalización por angina de pecho, entre los pacientes aleatorizados a tratamiento intensivo sobre los estilos de vida, frente a aquellos controles que siguieron exclusivamente consejos. Y todo ello, independientemente de la reducción de peso y la mejora en la condición física de los diabéticos tipo 2.

Según aquello a lo que hemos tenido acceso, la intervención sobre la pérdida de peso fue de un 10 % en el primer año, del 6,5 % los siguientes tres años y del 5 % al finalizar los once años de seguimiento. En este sentido, tanto la hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) y la tensión arterial (TA), como el c-HDL y los triglicéridos mejoraron en el brazo de intervención sobre los estilos de vida; sin embargo, el c-LDL permaneció invariable entre ambos grupos. Esto explicaría la falta de diferencias entre los ECV de los grupos.

Si bien es cierto que la modificación de los estilos de vida previene o retrasa la DM tipo 2, la reducción de peso exclusivamente con dieta y ejercicio no mejoraría el riesgo de ECV del diabético tipo 2, según apuntan.

Malas noticias para aquellos que creemos firmemente en la utilidad de la modificación de los estilos de vida en la prevención de las complicaciones macrovasculares del diabético tipo 2, y un paso más, aunque no lo queramos, hacia la medicalización del paciente con DM tipo 2, al no afectar estas medidas al c-LDL, al parecer el responsable del fracaso del ECA.

Lo peor, el mensaje de que el esfuerzo en la modificación de los estilos de vida no se traduzca en mejoras cardiovasculares evidentes. Habrá que «esperar y ver» cómo acaba este asunto.

- Ryan DH, Espeland MA, Foster GD, Haffner SM, Hubbard VS, Johnson KC, et al.; Look AHEAD Research Group. Look AHEAD (Action for Health in Diabetes): design and methods for a clinical trial of weight loss for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes. Control Clin Trials 2003;24(5):610-28.

¿Aumenta la depresión el riesgo de mortalidad en el diabético?

La depresión (DP) es dos veces más frecuente en los diabéticos que en la población general y, al parecer, según algún estudio, el 25 % de los pacientes con DM tendrían algún síntoma de este trastorno del humor. Los diabéticos con DP suelen tener un inicio de su DM más precoz, al tiempo que tienen menor adherencia a los consejos sobre dieta, ejercicio y medicación. Por tanto, su control glucémico es *a priori* peor, y su RCV y de complicaciones microvasculares más alto, según señalan. En estudios epidemiológicos anteriores, tras controlar otras variables, los diabéticos con DP, frente a los que no la tenían, mostraban un riesgo aumentado de mortalidad del orden del 33-52 %.

El ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) tangencialmente estudió la relación entre DP, mortalidad y ECV en un subestudio basado en el ACCORD Health-Related Quality of Life (HRQL).

En este estudio que comentamos, se intenta investigar si los antecedentes de ECV o la aleatorización del diabético tipo 2 según los brazos de objetivos glucémicos intensivos o convencionales pudieran afectar a los resultados.

Del ACCORD ya hemos hablado en otras ocasiones, y sucintamente recordamos que fue un ECA que intentó evaluar los efectos de dos estrategias en tratamiento intensivo glucémico, lipídico y tensional, sobre los ECV en la DM tipo 2. El ECA glucémico aleatorizó a 10.251 pacientes con DM tipo 2 en dos brazos: intensivo (HbA<sub>1c</sub>: 6 %) y convencional (HbA<sub>1c</sub>: 7-7,9 %). Ambos brazos (junto con el lipídico) dieron lugar a ocho posibles combinaciones de resultados.

Los objetivos del HRQL se evaluaron sobre las intervenciones en 2.053 pacientes de los ocho grupos del ACCORD. Se evaluaron las posibles relaciones entre DP y ECV y control glucémico mediante nueve ítems del Patient Health Questionnaire (PHQ-9), una versión del Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Se definió como DP mayor cuando existieron cinco síntomas con

una puntuación igual o mayor de 2. Una puntuación total igual o mayor de 10 en el PHQ-9 tiene una sensibilidad del 77 % y una especificidad del 94 % de diagnóstico de DP mayor. Esta puntuación también está asociada a mayor riesgo de mortalidad (RMO), de demencia y de complicaciones macro- y microvasculares. Se midieron los síntomas de DP a los 12, 36 y 48 meses. A los datos se les aplicó un modelo de regresión proporcional de riesgo utilizando las *hazard ratios* (HR) al 95 % de IC.

Como se esperaba, los pacientes con DP fueron mujeres más jóvenes, de menor educación, fumadoras, obesas y con niveles de HbA<sub>1c</sub>, colesterol total y triglicéridos más elevados. Existía mayor proporción de tratamientos con insulina (ISN) o sulfonilureas (SU).

Según los modelos aplicados, la DP no estuvo estadísticamente relacionada con los objetivos primarios del ACCORD (muerte cardiovascular, ataque cardíaco no fatal o AVC), HR 1,53 (IC 95 %, 0,85-2,73), o con sus objetivos microvasculares, 0,93 (0,53-1,62), pero todas las causas de mortalidad se incrementaron significativamente cuando la puntuación del PHQ-9 dio como resultado una DP mayor, HR 2,24 (1,24-4,06), y cuando la puntuación del PHQ-9 fue igual o superior a 10, HR 1,84 (1,17-2,89). La probable DP mayor según el PHQ-9 tuvo un impacto límite en los objetivos macrovasculares del ACCORD, HR 1,42 (0,99-2,04).

Se concluye que el efecto de la DP sobre cualquier causa de mortalidad no se relacionó con ECV previos o con la asignación a un brazo u otro de control glucémico; sin embargo, la DP incrementa el riesgo de cualquier causa de mortalidad e incrementa el riesgo de los ECV en sujetos con alto RCV.

- Sullivan MD, O'Connor P, Feeney P, Hire D, Simmons DL, Raisch DW, et al. Depression predicts all-cause mortality: epidemiological evaluation from the ACCORD HRQL substudy. *Diabetes Care* 2012;35(8):1708-15.

## ¿Cuál es el impacto del cumplimiento terapéutico y la adherencia a la visita médica en la mortalidad del diabético?

La DM, en general, está relacionada con mayor mortalidad; una mortalidad que se relaciona, a su vez, con mayores costes sanitarios y una mayor morbilidad que afecta a la calidad de vida del diabético tipo 2. Los FRCV se relacionan con este mayor riesgo y, dentro de estos, la HTA y la DLP, que son los más importantes, han mejorado su control, pero no así el control glucémico. Los resultados de este están condicionados por el grado de adherencia y cumplimiento terapéutico. Una adherencia y un cumplimiento que, en general, los estudios publicados muestran que son bajos y que se relacionan, en el caso de la glucemia, en muchas ocasiones con unos resultados pobres.

La insulinoterapia por su parte, aunque es el tratamiento más potente y eficaz, precisa unas condiciones específicas en el diabético para que se traduzca en un mejor control glucémico. De ahí que la falta de cumplimiento sea especialmente trascendente. El estudio que comentamos intenta determinar si el cumplimiento terapéutico y la adherencia (con falta de adherencia a los contactos con el sanitario en el primer nivel) se pueden traducir en mortalidad en este tipo de pacientes.

Los datos se obtuvieron del Health Improvement Network, una base de datos anónima y longitudinal de más de 350 centros de Atención Primaria del Reino Unido. Esta base de datos incluye la información de más de ocho millones de pacientes, de los cuales en cuatro millones hubo un registro activo y fueron seguidos prospectivamente (según información que introducían los sanitarios) mediante un sistema informático que valoraba el cumplimiento en la medicación y en la asistencia a las visitas sanitarias (médico o enfermera). Dentro de los criterios de inclusión, el paciente diabético precisaba llevar al menos 36 meses de seguimiento, y 6 meses de observación de insulinoterapia, además de 30 meses de tratamiento con ISN, antes de entrar en el período de observación/valoración de la mortalidad. La mortalidad, por tanto, se valoró (en forma de tasas y riesgos) a partir de los 36 meses del inicio.

La población estudiada hasta su fallecimiento o la finalización del estudio fue de

15.984 pacientes. Además de las dos variables, se valoraron covariables como el sexo, la edad, el IMC, la HbA<sub>1c</sub>, el colesterol, la TA, el hábito tabáquico y la comorbilidad (enfermedad renal, alteración visual, etc.).

De los 13.401 pacientes con DM que finalmente se estudiaron, 6.227 (39,0 %) perdieron al menos un contacto médico durante el período de evaluación, y de ellos 4.346 fallaron en dos visitas y 1.881 en más de dos citaciones. El número de pacientes que no cumplieron con su medicación fue de 705 (4,4 %). A su vez, del número de pacientes que perdieron más de una citación, 423 (2,6 % de toda la cohorte) tampoco cumplieron con su medicación. El no cumplimiento fue mayor en aquellos que menos cumplían con sus visitas de control, OR 2,45 (IC 95 %, 2,099-2,857). De igual forma, si se compara el grupo de asistentes con los no asistentes a la atención médica, estos eran más fumadores, más jóvenes y tenían una HbA<sub>1c</sub> mayor con un mayor índice de morbilidad de Charlson (P inferior a 0,001).

En cuanto a la mortalidad, las tasas brutas (no ajustadas) fueron mayores en aquellos diabéticos que no eran cumplidores con su medicación o con sus visitas de control. Tras ajustar por las covariables, el no cumplimiento incrementaba la mortalidad significativamente, HR 1,58 (IC 95 %, 1,17-2,14) y, de igual forma, la no atención médica mostraba una HR de 1,16 (1,04-1,30) cuando se faltaba a una cita, y de 1,61 (1,36-1,90) cuando era de dos o más visitas.

Existía interacción entre ambos comportamientos, aunque el riesgo no fuera aditivo, de tal modo que tener ambos comportamientos no incrementaba el riesgo más que cada comportamiento por separado.

Un estudio distinto que da que pensar sobre la influencia del comportamiento de nuestros pacientes y los resultados en mortalidad que se obtienen.

- Currie CJ, Peyrot M, Morgan CL, Poole CD, Jenkins-Jones S, Rubin RR, et al. The impact of treatment noncompliance on mortality in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35(6):1279-84.

Parecida  
eficacia a  
los dos años  
entre la  
asociación de  
metformina-  
glimepirida o  
metformina-  
linagliptina

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) son una de las últimas incorporaciones a nuestro arsenal terapéutico oral hipoglucemiante. Los inhibidores de la DPP-4 actúan inhibiendo la enzima que degrada el péptido 1 *glucagon-like* (GLP-1) incrementando los niveles de este. Los inhibidores de la DPP-4 conocidos son la sitagliptina, la vildagliptina, la saxagliptina, la alogliptina y la linagliptina, e incrementan la secreción insulínica posprandial (el llamado efecto incretínico), al tiempo que reducen la secreción de glucagón. Sin embargo, su potencia hipoglucemiante en solitario no es mayor a la de otros antidiabéticos orales (ADO) utilizados hasta el momento. Su asociación con metformina (MET) mejora su potencia, pero no supera la asociación clásica de MET con SU, asociación propuesta en segundo escalón en las guías de práctica clínica (GPC), cuando la MET no consigue mantener la HbA<sub>1c</sub> en buen control metabólico. Por ello, es este un tema importante, dada la posibilidad de que esta asociación pudiera ser una alternativa a las SU, debido a sus efectos adversos del tipo ganancia ponderal, posibilidad de hipoglucemias y, en último término, por esta posibilidad, el aumento del RCV. En este caso se compara un inhibidor de la DPP-4, la linagliptina, con una SU tipo (glimepirida).

Se trata de un ensayo clínico doble ciego, multicéntrico (209 lugares), en 16 países, de no inferioridad a dos años, en diabéticos tipo 2 entre 18-80 años, IMC igual o menor a 40 kg/m<sup>2</sup>, con HbA<sub>1c</sub> entre 6,5-10,0 % tratados con MET (1.500 mg o más) sola o con otros ADO (se hizo un lavado de estos durante el cribado) con una aleatorización 1:1; un grupo (777) tratado con linagliptina (5 mg) y el otro (775) con glimepirida (1-4 mg) vía oral

y una vez al día, durante 104 semanas (análisis previo de seguridad a las 52 semanas).

El objetivo primario fue el cambio en la HbA<sub>1c</sub> al finalizar el período. Se valoró por tanto la eficacia, la seguridad y los efectos cardiovasculares de dicha asociación.

Las reducciones en los niveles de HbA<sub>1c</sub> (basal 7,69 %, desviación estándar (DE) 0,03, en ambos grupos) fueron parecidas entre el grupo de linagliptina: -0,16 % (DE 0,03), y en el de la glimepirida: -0,36 % (DE 0,03). El criterio de no inferioridad se definió previamente en un margen del 0,35 % y la diferencia encontrada entre ambos fue del 0,20 % (IC 95 %, 0,09-0,30).

Las hipoglucemias fueron escasas entre ambos grupos, pero inferiores con linagliptina, 58 (7 %) de los 776 de linagliptina frente a 280 (36 %) de los 775 pacientes de la glimepirida (P < 0,0001). La hipoglucemia grave se presentó en 1 (inferior al 1 %) en el grupo de linagliptina frente a 12 (2 %) en el de glimepirida. De la misma forma, el grupo de linagliptina tuvo menos ECV, 12 frente a 26 de la glimepirida; riesgo relativo (RR) 0,46, (IC 95 %, 0,23-0,91; P = 0,0213). Con ello se muestra la bondad de la molécula a los dos años de funcionamiento y que su asociación con MET tiene una potencia parecida a la asociación de MET con glimepirida. Unas conclusiones que se han de tener en cuenta.

- Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380(9840):475-83.

Las  
hipoglucemias  
graves  
incrementan  
la mortalidad  
del diabético

El buen control metabólico choca frontalmente con el riesgo de hipoglucemia. A las hipoglucemias se les ha achacado incrementar la mortalidad cardiovascular (MCV) y global de los pacientes a los que se les ha administrado tratamiento intensivo, como mostraron los grandes estudios ACCORD y Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation (ADVANCE). Según es-

tos, las hipoglucemias graves estarían directa y significativamente relacionadas con las tasas de muerte. Según la American Diabetes Association (ADA), una hipoglucemia grave sería aquella que presenta niveles de glucemia inferiores a 70 mg/dl (3,9 mmol/l) o presencia de signos típicos de hipoglucemia sin una explicación alternativa y que se resolvieron al administrar glucosa y, al tiempo, que necesita de asistencia externa

(médica o no médica). En este sentido, la información que da el paciente con DM tipo 2, o autogenerada por él (IAD), es fundamental y se trata un sistema que se usó en el ACCORD y que puede ser utilizado, por su sencillez y bajo coste, para estudiar, como en este caso, la relación de la hipoglucemia grave y la mortalidad.

Así pues, se estudió la información aportada por IAD de 1.020 pacientes con DM (216 DM tipo 1, 797 DM tipo 2) durante 12 meses (agosto 2005-julio 2006), de 18-93 años, a los que se les investigó el número de hipoglucemias producidas en los seis meses anteriores. Las hipoglucemias leves se definieron como mareos, visión borrosa, confusión, sudor, sin requerir ninguna asistencia externa, a diferencia de la hipoglucemia grave. Se registraron, de estos, el tipo de DM, las HbA<sub>1c</sub>, el tratamiento, etc., y se relacionaron con la mortalidad de esta cohorte durante cinco años, a partir del registro del Social Security Death Index.

La HbA<sub>1c</sub> fue de  $7,2 \pm 1,4$  % y cerca del 8 % de los pacientes con DM tuvieron alguna hipoglucemia grave (dato semejante al de estudios anteriores); la mortalidad global durante los cinco años fue del 13,8 % y era mayor entre los pacientes con más hipoglucemias graves ( $P = 0,01$ ) y en aquellos de mayor edad

( $P = 0,001$ ). Si bien es cierto que las hipoglucemias graves se asociaron a mayores niveles de HbA<sub>1c</sub> ( $7,6 \pm 1,5$  frente a  $7,2 \pm 1,4$  %;  $P = 0,017$ ), estas no influyeron en la mortalidad.

Según estos datos, las hipoglucemias registradas mediante IAD fueron predictivas de la mortalidad a los cinco años e incrementaban su RMO en 3-4 veces, OR 3,3 (IC 95 %, 1,5-7,3). De la misma forma, la mortalidad fue mayor entre los que tuvieron hipoglucemias graves que en aquellos que solo las tuvieron leves (23,7 frente a 13,0 %;  $P = 0,01$ ). Sin embargo, también las hipoglucemias leves generaron mayor mortalidad que en aquellos sin hipoglucemias, OR 1,5 (0,9-2,4), aunque en estos sin significación estadística. Ni el tipo de DM, ni su duración, ni la HbA<sub>1c</sub> influyeron en el RMO.

Concluyen que las hipoglucemias graves incrementan el RMO del paciente con DM en general en 3-4 veces, un dato que es semejante a las 2,3 veces del ACCORD o a las 3,3 del ADVANCE.

- McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012;35(9):1897-901.

### ¿La terapia intensiva con insulina o con triple terapia oral preserva la función beta-pancreática?

Es conocido que la edad, la carga genética y los factores ambientales influyen en la función beta-pancreática, que esta en los diabéticos tipo 2 está íntimamente relacionada con la resistencia a la ISN y que va disminuyendo al cabo del tiempo; de tal modo que, a partir de cierto punto, esta situación se manifiesta con hipoinsulinemia. Este resultado se produce, a su vez, por los efectos tóxicos de la hiperglucemia (glucotoxicidad) y de los ácidos grasos libres (lipotoxicidad) sobre las células beta-pancreáticas. Por ello, se cree que todo lo que se haga por disminuir estos efectos tóxicos preservará la función beta-pancreática.

En este aspecto existe en nuestras consultas una consolidada inercia terapéutica (no cambiar el tratamiento a pesar de no llegar al objetivo metabólico). Algún estudio ha cuantificado en alrededor de 24 meses el tiempo que el médico

tarda, en el paciente con DM tipo 2 con HbA<sub>1c</sub> mayores de 8 %, en modificar el tratamiento.

Con todo y en condiciones ideales, es conocido que en el United Kingdom Prospective Diabetes Study, en pacientes con DM tipo 2 recién diagnosticados, la dieta solo consiguió los objetivos metabólicos (HbA<sub>1c</sub>) en el 25 % de los diabéticos a los tres años, y que la ISN lo hizo en un 47 % y las SU en un 50 %, en este mismo lapso de tiempo. El conocido Diabetes Outcome Progression Trial, que comparó tres grupos de ADO, glibenclamida (glyburide), MET y rosiglitazona, mostró que a los seis meses todas las molécula mejoraban la función beta-pancreática, pero a partir de entonces existían diferencias entre ellas.

Pocos estudios han estudiado este efecto con el tratamiento precoz con ISN, pero aque-

llos que lo han hecho han mostrado una mejoría en la función beta-pancreática a corto plazo, que se mantenía una vez suspendido el tratamiento y que llegaba a tasas de remisión de entre el 45-51 % al año. Si se compara el tratamiento ADO con la ISN a los seis meses, ambos grupos mejoraban la función beta-pancreática, pero en mayor grado con la ISN.

El estudio que comentamos evalúa el grado de mejoría de la función beta-pancreática en pacientes con DM tipo 2 recién diagnosticados sometidos a la terapia intensiva con ISN + MET frente a aquellos con triple terapia oral (TTO), durante un período de 3,5 años. La TTO se hizo a base de MET, glibenclamida (glyburide) y pioglitazona (PIO).

Se trata de un ECA en 58 pacientes con DM tipo 2 recién diagnosticados (45 % raza negra y 38 % hispanos), captados entre noviembre de 2003 y junio de 2005, entre 21-70 años que fueron tratados durante tres meses con ISN + MET, a partir de lo cual fueron aleatorizados en TTO o ISN + MET.

La función beta-pancreática fue evaluada utilizando un test alimentario *mixed-meal challenge test* con el que tener en cuenta las interacciones incretínicas, a los 6, 12, 18, 30 y 42 meses. El análisis fue por intención de tratar. Tras los 3,5 años el 83 % del grupo de ISN y el 72 % de TTO terminaron el tratamiento, con un cumplimiento del  $87 \pm 20$  % en el grupo de la INS y del  $90 \pm 15$  % en el grupo de la TTO. La función beta-pancreática se preservó en ambos grupos a los 3,5 años del diagnóstico sin excesivas diferencias entre ellos, según el área

debajo de la curva del péptido C ( $P = 0,14$ ) o de la ratio de péptido C y glucosa ( $P = 0,7$ ). El grado de control se mantuvo correctamente en ambos grupos (al final del estudio la  $HbA_{1c}$  fue de  $6,35 \pm 0,84$  % en el grupo de la ISN frente al  $6,59 \pm 1,94$  % del grupo de la TTO). El peso se incrementó en ambos grupos desde  $102,2 \pm 24,9$  kg a  $106,2 \pm 31,7$  kg en el grupo de la ISN, y de  $100,9 \pm 23,0$  kg a  $110,5 \pm 31,8$  kg en el grupo de la TTO, sin diferencias estadísticamente significativas ( $P = 0,35$ ). Las hipoglucemias disminuyeron con el tiempo ( $P = 0,01$ ), sin diferencias entre los grupos ( $P = 0,83$ ).

Concluyen que la función beta-pancreática en los diabéticos recién diagnosticados se preserva en el tiempo (al menos 3,5 años) con una terapia intensiva, tanto mediante ISN + MET como con TTO. O sea, viene a decirnos que hagamos lo que hagamos lo importante es ajustar el tratamiento a los objetivos metabólicos, de tal modo que evitemos los efectos tóxicos de la hiperglucemia y de los ácidos grasos sobre las células beta-pancreáticas, y que con ello preservemos su función. Por lo tanto, la consecuencia sería que habría que ser más estrictos con los objetivos al inicio de la DM tipo 2, a la vez que habría que combatir la inercia terapéutica.

El estudio ha sido promovido y financiado por la industria farmacéutica y fue presentado en la última 72ª sesión científica de la ADA.

- Harrison LB, Adams-Huet B, Raskin P, Lingvay I.  $\beta$ -cell function preservation after 3.5 years of intensive diabetes therapy. *Diabetes Care* 2012;35(7):1406-12.

## El control glucémico estricto influye en la aparición y desarrollo de la neuropatía diabética

Hace algún tiempo que hemos comentado la falta de evidencias que apoyen la relación entre el buen control metabólico y la aparición y evolución de la neuropatía (NEU) en el diabético. La importancia de la NEU es que se encuentra en el 10 % de los diabéticos recién diagnosticados y llega a afectar al 40-50 % de estos a los diez años de evolución de su enfermedad. Al mismo tiempo, la incidencia de úlceras en el pie diabético entre diabéticos tipo 1 y diabéticos tipo 2, según un reciente estudio de Abbott et al., anualmente es del 2,2 %, por lo que no es un asunto baladí.

Por ello, Callaghan et al. junto a la Cochrane Library han realizado recientemente una revisión sistemática de la evidencia, con el objetivo de mostrar la influencia del control glucémico en la prevención de la polineuropatía distal y simétrica en diabéticos tipo 1 y tipo 2. Para ello, hicieron una búsqueda de ECA entre 1966 y enero de 2012 en MEDLINE, entre 1980 y enero de 2012 en EMBASE y en CENTRAL, que evaluara (objetivo primario) el buen control glucémico con la NEU después de, al menos, un año de la intervención, y definida esta

con una escala clínica *ad hoc*. Y, como objetivo secundario, su relación con la velocidad nerviosa de conducción motora y el test de sensibilidad vibratoria.

Se identificaron 17 ECA, 7 en diabéticos tipo 1, 8 en diabéticos tipo 2 y 2 con los dos tipos de DM.

El metaanálisis de los dos estudios (1.228 individuos) en DM tipo 1 que documentó el objetivo primario (incidencia de NEU) reveló una disminución del riesgo de NEU en aquellos diabéticos con control glucémico estricto ( $HbA_{1c}$  inferior a 6,0 %), frente al control convencional (7,0-7,9 %), y el riesgo diferencial anual de desarrollo de NEU era de -1,84 % (IC 95 %, -1,11 y -2,56). De la misma forma, en los cuatro ECA en DM tipo 2 (6.669 individuos) en el tratamiento intensivo frente al convencional, la diferencia fue menor y no significativa, de -0,58 % (IC 95 %, 0,01 y -1,17;  $P = 0,06$ ).

En cuanto a los objetivos secundarios, también fueron significativamente mejores en los diabéticos con control intensivo que en los otros.

Concluyen que existe una evidencia de gran calidad que relaciona el mejor control glucémico con la prevención y el desarrollo de la NEU, al tiempo que esta reduce las alteraciones en la conducción nerviosa motora y en la sensibilidad vibratoria, tanto en DM tipo 1 como en DM tipo 2. Sin embargo, la relación con la incidencia de NEU en la DM tipo 2, aunque existente, no es significativa. Con todo, señalan que las conclusiones son extremadamente dependientes del limitado número de ECA: en el caso de la DM tipo 1, las conclusiones se basan en un 97,4 % en las conclusiones del Diabetes Control and Complications Trial, y en la DM tipo 2, el 70,6 % depende del ACCORD.

Dicho documento se hace eco de que, al tiempo que la mejoría en el control glucémico influye positivamente en la NEU, es causa significativa del riesgo de episodios de hipoglucemia grave, con lo que sería necesario valorar el riesgo/beneficio de esta actuación.

- Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD007543.

## ¿Confiere la enfermedad renal crónica el rango de equivalente coronario a la diabetes tipo 2?

Desde que Hafner et al. (1998) postularan que la DM tipo 2 tenía un RCV semejante al paciente coronario, han corrido ríos de tinta al respecto. A partir de aquí, habría GPC que, como el Adult Treatment Panel III (2002), clasificarían al estado diabético como «equivalente coronario». Y aunque la DM tipo 2 no es un equivalente coronario *sensu stricto*, sí que tiene un RCV que se aproxima al paciente en prevención secundaria, si se dan ciertos factores en su evolución. Uno de ellos es la enfermedad renal crónica (ERC), cuya concomitancia eleva el riesgo a ser un «equivalente coronario».

Recordamos que se considera «equivalente coronario» un riesgo superior al 20 % de sufrir un IAM o muerte por causa coronaria.

Este estudio que comentamos se basa en los datos proporcionados por una cohorte de pacientes del Alberta Kidney Disease Network y del National Health and Nutrition Examination

Survey, a los que se midió la tasa de filtración glomerular (TFG) y la proteinuria. Se definió ERC cuando la TFG estaba entre 15-59,9 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> (estadios 3 y 4 de la ERC). Mediante bases de datos hospitalarias y unos algoritmos validados, se identificó a los pacientes con DM tipo 2 y a aquellos que sufrieron IAM, que fue el objetivo primario. Mediante curva de regresión de Poisson, se calcularon las tasas de riesgo relativas de IAM durante el seguimiento y se determinó la cohorte en cinco grupos: 1°. Personas con IAM previo (con o sin DM tipo 2 o ERC), y 2-5°. Grupos sin IAM previo mutuamente excluyentes según tuvieran DM tipo 2 y ERC.

En un seguimiento de 48 meses se encontró que 11.340 (1 %) de 1.268.029 individuos estudiados fueron ingresados por IAM. Según estos datos, y después de ajustar por edad, estatus socioeconómico y comorbilidad, las tasas de IAM fueron mayores en las personas con IAM previo (18,5/1.000 personas/año, IC

95 %, 17,4-19,8) que en aquellas con ERC o DM tipo 2 de 6,9 (IC 95 %, 6,6-7,2) y 5,4 (5,2-5,7) 1.000 personas/año, respectivamente. Lo que no apoyaría *a priori* a la ERC o a la DM tipo 2 como equivalentes coronarios, según los postulados de Haffner et al.

Del mismo modo, en las personas sin IAM previo las tasas de IAM fueron menores en los individuos con DM tipo 2 pero sin ERC, 5,4/1.000 personas/año (IC 95 %, 5,2-5,7), que en aquellos que presentaban a la vez una ERC, 6,9/1.000 personas/año (IC 95 %, 6,6-7,2) (P inferior a 0,0001).

Asimismo, las tasas de incidencia de IAM en individuos con DM tipo 2, 6,6/1.000 personas/año (IC 95 % 6,4-6,9), fueron más bajas que las de aquellos con DM tipo 2 con ERC cuando su TFG fue menor de 45 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> con proteinuria manifiesta, 12,4/1.000 personas/año (IC 95 %, 9,7-15,9).

Por otro lado, la tasa de mortalidad no ajustada en individuos con ERC que habían tenido un IAM fue de 3,6/1.000 personas/año, más alta que la observada en aquellos

con DM tipo 2 que habían tenido un IAM, 1,9/1.000 personas/año, o un reinfarcto, 2,7/1.000 personas/año.

Todo apunta a que la ERC es un potente FRCV que debería tenerse en cuenta a la hora de calcular el riesgo de sufrir un futuro ECV, y que su sola presencia apuntaría al paciente con DM tipo 2 como de alto riesgo de sufrir eventos coronarios.

- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-34.
- Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106:3143-421.
- Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. Lancet 2012;380:807-14.

**Los factores de riesgo tradicionales no explicarían el comportamiento de la mortalidad en los diabéticos de mayor edad**

Es un estudio importante para nosotros, pues, liderado por el doctor Enrique Regidor, eminente especialista en salud pública, cuenta con la colaboración de varios miembros de la red, entre los que me encuentro.

Aunque, como hemos visto en otras ocasiones, la mortalidad del diabético con el no diabético tiende a coincidir en los últimos estudios, se acepta *a priori* que el diabético tiene menos esperanza de vida que el no diabético. Esta diferencia se achaca a factores intrínsecos del diabético y a otros relacionados con los factores de riesgo. De ahí que todo lo que se haga para disminuir estos factores de riesgo mejorará a la sazón el RMO de este segmento poblacional. Existen evidencias en este sentido relacionadas con el control de la TA, los lípidos, etc. Sin embargo, las recomendaciones no tienen en cuenta que algunos factores de riesgo en ciertas poblaciones (como son los individuos ancianos) podrían no estar relacionados con el

aumento del RMO. Este aspecto, por ejemplo, la obesidad en este segmento de edad, podría reducirla, según algún estudio. De ahí que en este estudio nos planteáramos el objetivo de evaluar la asociación entre DM y la mortalidad a los ocho años en una cohorte de pacientes mayores, a la vez que identificar los posibles factores de riesgo que explicaran esta relación.

Para ello, utilizamos una muestra de 4.008 individuos españoles mayores de 60 años, no institucionalizados y captados entre el 1 de octubre de 2000 y el 31 de marzo de 2001, y seguidos prospectivamente hasta el 31 de octubre de 2008. La selección fue con base en muestra representativa (clústeres), según estratos de edad, sexo y lugar de residencia, a partir de registros del censo poblacional. La información (encuesta y exploración física) se recolectó directamente en el domicilio de los individuos con una tasa de respuesta del 71 %. La situación vital era conocida en 3.991 individuos (99,6 %) el 31 de

octubre de 2008. Se definió a los individuos como diabéticos si existía diagnóstico previo por su médico o si tomaban medicación anti-diabética. Dentro de los factores de riesgo de mortalidad, se investigó si existía soporte social, la dieta, la actividad física, los estilos de vida, la obesidad, la HTA, la DLP, etc. Tras el seguimiento, se encontró que 667 de los individuos eran diabéticos y 972 murieron durante el seguimiento. Existió mayor RMO, tanto en varones como en mujeres, en aquellos que veían menos a la familia o a los amigos, que eran fumadores o que lo habían sido, que eran sedentarios o que no consumían frutas, verduras o aceite de oliva al menos una vez a la semana, etc., que tenían HTA o que tenían alguna enfermedad crónica. La actividad física se asoció con la enfermedad cardíaca en las mujeres, pero no en los varones. Por otro lado, el consumo ocasional de alcohol o la obesidad redujo el RMO en ambos sexos.

La HR de mortalidad en los diabéticos frente a los no diabéticos ajustada por edad, situación, educación, tratamiento con estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o aspirina fue del 1,4 (IC 95 %, 1,11-1,76) en varones y del 1,7 (IC 95 %, 1,37-2,10) en mujeres. Después de ajustar por los factores de riesgo, solo se produjeron pequeños cambios en la HR; así, incluso ajustando por enfermedad cardíaca o cáncer, la HR de mortalidad diabéticos frente a no diabéticos pasó a 1,43 (IC 95 %, 1,12-1,82) en varones y 1,67 (IC 95 %, 1,34-2,08) en mujeres.

Las HR de mortalidad de la mayoría de los factores de riesgo y enfermedades crónicas fueron similares en personas con y sin diabetes, aunque las HR de mortalidad por DLP y por AVC fueron diferentes según los grupos.

Tanto en diabéticos como en no diabéticos, las HR de mortalidad en la mayoría de los factores de riesgo fueron parecidas en varones y mujeres, con la excepción de la enfermedad cardíaca en el diabético y la actividad física con respecto a los no diabéticos.

Se concluye que la HR de mortalidad encontrada en los pacientes con DM mayores de 60 años frente a los no diabéticos fue del 1,4 (IC 95 %, 1,11-1,76) en varones y del 1,7 (IC 95 %, 1,37-2,10) en mujeres, aunque el exceso de RMO en diabéticos frente a no diabéticos no puede explicarse únicamente por los factores de riesgo de mortalidad o por la presencia de RCV o cáncer. Si bien es cierto que el apoyo social y familiar, el tabaco, el consumo de alcohol, la actividad física, el consumo de frutas o vegetales, etc. serían predictores del RMO tanto en varones como en mujeres.

- Regidor E, Franch J, Seguí M, Serrano R, Rodríguez-Artalejo F, Artola S. Traditional risk factors alone could not explain the excess mortality in patients with diabetes: A national cohort study of Spanish older adults. *Diabetes Care* 2012;35(12):2503-9.

### ¿Aumentan el riesgo cardiovascular las dietas proteinadas?

Mucho se ha escrito sobre las dietas proteinadas, las dietas disociadas y las dietas cetogénicas, útiles para perder peso al inicio del tratamiento dietético, pero cuya repercusión no se conoce a ciencia cierta en términos de salud a lo largo del tiempo. Tal como muestra un artículo de revisión publicado en *Av de Diabetología* de Pelaz y Calle, denominamos dieta proteinada a aquella en que las proteínas se encuentran entre 25-35 % del contenido calórico, en contraste con una dieta equilibrada, donde este porcentaje rondaría el 15 %. Esto hace que el contenido en hidratos de carbono (HC) sea bajo o inferior al 30 %, por lo que estas dietas también son denominadas como «bajas en hidratos de carbono». Esta baja proporción de HC genera un estado

de cetosis, que es el responsable de la sensación de saciedad precoz, que las diferencia de las dietas más equilibradas, lo que las haría más soportables. Sin embargo, la diferencia ponderal al cabo del tiempo entre ambas no es significativa, como se ha visto en algún estudio, y su repercusión en los parámetros de salud no es del todo conocida, aunque existen estudios de cohortes que han intentado estudiar este particular. Comentan que, como en el conocido Nurses Health Study en Estados Unidos, estos tipos de dietas no se asociaron con incrementos en la enfermedad isquémica del corazón, mientras otras cohortes de pequeño tamaño en esta parte del Atlántico (dos de ellos realizados en Suecia y otro en Grecia) mostraron incrementos signifi-

cativos de la MCV. Se apunta que las diferencias a un lado u otro del Atlántico fueron debidas al tipo de proteínas ingeridas (animal frente a vegetal) y a la prevalencia de la obesidad.

El estudio del que hablamos tuvo como objetivo determinar la repercusión de estas dietas en la MCV. Se trata de un estudio prospectivo de cohortes (Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort) sobre 43.396 mujeres de Suecia de 30 a 49 años, residentes en Uppsala entre 1991-92. Inicialmente, la cohorte propuesta fue de 96.000 mujeres que fueron aleatorizadas y seleccionadas por estratos de edad (30-34, 35-39, 40-44 y 45-49) e invitadas por correo electrónico a participar respondiendo a un cuestionario. Finalmente, solo se recibieron 49.261 cuestionarios. A estas se les hizo un seguimiento medio de 15,7 años, mediante encuesta dietética y registros poblacionales, y a partir de estos se determinó la asociación de ECV incidente, según el descenso en deciles de ingesta en HC y el incremento en deciles en la ingesta de proteínas, y con la combinación de ambas variables ajustada por ingesta de energía, de grasas saturadas y de insaturadas. El resultado fue que por cada decil que se descendía en HC o se incrementaba en proteínas, o por cada dos unidades de incremento en la puntuación de porcentajes bajos HC y altos en proteínas, existía una asociación estadísticamente significativa con el incremento en la incidencia de ECV ( $n = 1.270$ ). La razón de tasas de incidencia de ECV se estimó en 1,04 (IC 95 %, 1,00-1,08), 1,04 (1,02-1,06) y 1,05 (1,02-1,08), respectivamente. Si se ve en términos absolutos, se generarían cuatro o cinco casos de ECV por cada

10.000 mujeres y año que realizaran una dieta proteinada, frente a aquellas cuya dieta fuera equilibrada en HC. O, visto de otro modo, se incrementaría un 4 % el RCV con solo disminuir la ingesta de HC en 20 g (un panecillo) o un 5 % si se aumentara la ingesta de proteínas en 5 g (el equivalente a un huevo hervido).

No se encontró heterogeneidad entre estas asociaciones de las puntuaciones con los cinco objetivos cardiovasculares: enfermedad isquémica del corazón ( $n = 703$ ), AVC tromboembólico ( $n = 294$ ), AVC hemorrágico ( $n = 70$ ), hemorragia subaracnoidea ( $n = 121$ ) y enfermedad arterial isquémica periférica ( $n = 82$ ). Con ello, concluyen que las dietas proteinadas, sin considerar las características de los HC o de las proteínas a lo largo del tiempo, se asocian con un incremento de la ECV. Con todo, se vierten críticas a este estudio por llegar a unas conclusiones, muy débiles por otra parte, con una sola evaluación de la dieta (al inicio) y buscar asociaciones a los 15 años, cuando es difícil garantizar este tipo de dietas en el tiempo. Además, señalan que existiría gran cantidad de factores confusivos que no habrían sido tenidos en cuenta.

- Lagiou P, Sandin S, Lof M, Trichopoulos D, Adami HO, Weiderpass E. Low carbohydrate-high protein diet and incidence of cardiovascular diseases in Swedish women: Prospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e4026.
- Floegel A, Pischon T. Low carbohydrate-high protein diets. *BMJ* 2012;344:e3801.
- Pelaz-Berdullas L, Calle-Pascual AL. Dieta proteinada en la diabetes de tipo 2. *Av Diabetol* 2012;28:27-31.

### ¿Se debe tratar farmacológicamente la hipertensión arterial leve?

Para ello comentamos los dos principales documentos que, a mi entender, últimamente han sido publicados en relación con la HTA. Uno es la GPC del Canadian Hypertension Education Program, y el otro, la revisión Cochrane Collaboration Librarian sobre la farmacoterapia de la HTA leve.

El primer documento vuelve a hacer una actualización de las recomendaciones para la prevención, el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento de la HTA de los adultos según la

evidencia científica, hasta el momento, e incorpora los ECA hasta agosto de 2011.

El segundo intenta determinar las evidencias, los beneficios y los daños sobre la mortalidad y la morbilidad de tratar farmacológicamente la HTA leve (140-159/90-99 mmHg sin enfermedad cardiovascular). En este aspecto, las evidencias de que el tratamiento de la HTA disminuye los ECV o la mortalidad, hasta el momento, combinan los distintos estadios de la HTA, desde la leve (140-159/90-99 mmHg) a la grave

( $\geq 160/100$  mmHg), a la vez que combinan también pacientes con ECV previos (prevención secundaria) con individuos sin ECV (prevención primaria), con alteración de los órganos diana o sin ellos, etc.

Por ello, se hizo una búsqueda hasta mayo de 2011 en bases de datos médicas (CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews y la Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness) de ECA en los que se incluyera fármaco antihipertensivo frente a placebo o ausencia de tratamiento de, al menos, un año de duración. Se identificaron 11 ECA, de los cuales solo cuatro se utilizaron en esta revisión, que correspondieron a 8.912 individuos.

Se demostró que en tratamientos de entre 4-5 años con fármacos antihipertensivos frente a placebo en HTA leve sin ECV no se reduce la mortalidad total: RR 0,85 (IC 95 %, 0,63-1,15), que en estas condiciones, en 7.080 individuos, no se redujo la enfermedad coronaria: RR 1,12 (IC 95 %, 0,80-1,57), los AVC: RR 0,51 (IC 95 %, 0,24-1,08), o la totalidad de los ECV: RR 0,97 (IC 95 %, 0,72-1,32). Por otro lado, la medicación produjo efectos secundarios que dieron lugar a su retirada: RR 4,80 (IC 95 %, 4,14-5,57).

Se comenta que en el mejor escenario la reducción del riesgo absoluto es del 0,25 % de la mortalidad y del 0,78 % en la mortalidad por ECV en cinco años. Esto significa tratar a 400 personas durante estos cinco años para prevenir una muerte o a 128 para prevenir un ECV.

Se concluye, por tanto, que en adultos con HTA leve el tratamiento farmacológico en prevención primaria (no ECV) no reduce la mortalidad ni la morbilidad durante 4-5 años. Este tratamiento genera abandonos en el 9 % debido a los efectos secundarios.

Con todo, se señala que la evidencia es limitada y que se necesitan más ECA para evaluar los beneficios o daños de prescribir fármacos en estas situaciones.

En la GPC del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) sobre la HTA, el tratamiento se inicia en pacientes  $\leq 80$  años con nivel 1 (TA  $\geq 140/90$  mmHg y monitorización

ambulatoria de la presión arterial [MAPA] o automedición de la presión arterial [AMPA] con TA media diurna  $\geq 135/85$  mmHg) de HTA, si existe daño de un órgano diana o si existe ECV, enfermedad renal, DM o un RCV del  $\geq 20$  % (nuevo desde el año 2011). En el nivel 2 (TA  $\geq 160/100$  mmHg y AMPA o MAPA con media diurna  $\geq 150/95$  mmHg), se señalaba ofrecer directamente el tratamiento antihipertensivo.

La GPC del Canadian Hypertension Education Program, que comentamos, indica la terapia farmacológica en adultos cuando los promedios de TA sean  $\geq 160/100$  mmHg en pacientes sin daños en órganos diana u otros FRCV (A). Debe considerarse la terapia farmacológica en TA diastólica  $\geq 90$  mmHg en presencia de daño en órganos diana u otros FRCV (A); y también cuando la TA sistólica  $\geq 140$  mmHg en presencia de daño en órganos diana (recomendación C entre 140-160 mmHg y A en más de 160 mmHg). Así, no contradice lo aportado por el NICE hace un año y la actual revisión de la Cochrane Collaboration.

En este aspecto, según la GPC canadiense, se debe prescribir terapia farmacológica en todos los pacientes que cumplen las anteriores indicaciones independientemente de la edad (B), aunque con precaución en ancianos.

Dentro de las recomendaciones, esta GPC incluye: 1. Modificar los valores de corte y objetivo de tratamiento de la HTA en los no diabéticos con ERC en  $\leq 140/90$  mmHg en vez de  $\leq 130/80$  mmHg; 2. Mantener los valores de corte y el objetivo del tratamiento de la HTA en los diabéticos en  $\leq 130/80$  mmHg, según señalan los resultados de recientes metaanálisis y, en mi opinión, al hilo de las recomendaciones de la ADA y en contra de las últimas del Joint National Committee.

- Daskalopoulou SS, Khan NA, Quinn RR, Ruzicka M, McKay DW, Hackam DG, et al.; Canadian Hypertension Education Program. The 2012 Canadian hypertension education program recommendations for the management of hypertension: blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, and therapy. *Can J Cardiol* 2012;28(3):270-87.
- Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD006742.

El estudio  
Di@bet.es y  
la prevalencia  
de la diabetes  
en España

En esta época de relajo conviene dirigir la vista atrás y ver lo que hemos publicado y lo que hemos dejado de publicar, por si algún estudio de interés quedara en el tintero. En este aspecto, pido disculpas por no comentar el estudio Di@bet.es, publicado a principios de año, por su transcendencia e interés en nuestro país. Aún sencillo en su metodología, es importante conocer sus conclusiones.

Se trata de un estudio que ha surgido del acuerdo entre la Sociedad Española de Diabetes, la Federación Española de Diabetes y el Ministerio de Sanidad y Consumo, dentro de la Estrategia Nacional sobre la Diabetes (2006) de realizar un gran estudio de prevalencia de la DM y sus factores de riesgo asociados representativo de la sociedad española.

La prevalencia de la DM varía según los factores socioeconómicos, culturales, raciales, y por el sistema utilizado en su detección. Por ello, en los países occidentales la prevalencia de la DM aumenta sin cesar y podríamos decir que esta enfermedad crónica tiene tintes epidémicos. En España son numerosos los estudios en este sentido, y la prevalencia actual va de un 10 % a un 15 %, dependiendo de la comunidad autónoma y el sistema utilizado.

En este sentido, el estudio Di@bet.es, como hemos adelantado, es un estudio transversal representativo de la población española, que investigó la prevalencia de la DM y la prediabetes (PD) y su asociación con diversos factores de riesgo, mediante una encuesta de salud poblacional entre 2009 y 2010. Tras incluir al 55,8 % de los adultos identificados y excluir al 9,9 % por diversas causas recogidas en los criterios de exclusión, quedó una muestra de 5.072 individuos mayores de 18 años (41,6 % varones y 58,4 % mujeres). De estos, 1.952 (38,5) no se hicieron la prueba de tolerancia oral a la glucosa (SOG), pues 181 habían sido previamente diagnosticados de DM tipo 2, 87 tuvieron una glucemia capilar (GCP) mayor de 7,8 mmol/l y 1.384 rehusaron hacérsela. En este aspecto, si el individuo tenía una GCP inferior a 7,8 mmol/l y no recibía tratamiento para la DM tipo 2, se le ofrecía la realización de una

SOG, con la determinación de la glucemia a las dos horas.

Los participantes correspondieron a 100 centros (número equivalente a cada región) y se determinaron las variables demográficas, clínicas y de estilo de vida.

Este estudio mostró que el 30 % de la población española tiene alguna alteración glucémica y que la DM tiene una prevalencia del 13,8 % (IC 95 %, 12,8-14,7 %), donde la mitad es DM desconocida, 6,0 % (5,4, 6,7 %). Estos datos son similares a los de un reciente estudio portugués que mostró una prevalencia del 11,7 % en esa población.

Los trastornos de regulación de la glucosa, disglucemia o PD, entendiéndose con ello los conceptos de glucosa basal alterada y de intolerancia a la glucosa *sensu stricto* (aisladamente), representaron un 3,4 % (IC 95 %, 2,9-4,0 %) y un 9,2 % (IC 95 %, 8,2-10,2 %), respectivamente. Como era de esperar, tanto la DM como la PD se incrementaron significativamente con la edad (P inferior a 0,0001) y fueron mayores en los varones que en las mujeres (P inferior a 0,001). De la misma forma, la prevalencia de la obesidad, de la HTA, de los triglicéridos elevados, del c-HDL bajo o de la historia familiar de DM tipo 2 fue más frecuente en los pacientes con DM tipo 2 y PD. El nivel educacional bajo fue más frecuente (incremento de un 28 % en el riesgo de DM tipo 2) en los diabéticos tipo 2 conocidos.

Si bien es cierto que las conclusiones son las esperadas, este estudio tiene la fuerza de referirse a una muestra estadísticamente representativa de la población española (aunque con escasa participación: 56 %) y que para el diagnóstico se utilizó la SOG.

En mi opinión, es una lástima que no se hubiera solicitado al tiempo la HbA<sub>1c</sub>.

- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55(1):88-93.

## La redención de los vikingos. La insulina en Dinamarca

Juan Carlos Álvarez Torices

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

1946. Hans estaba tan feliz que se iba a dar el placer de tomar en su almuerzo un buen trozo de *kransekage* (un pastel hecho con pasta de almendras) en lugar del emparejado de salmón que le había preparado su mujer, María. Él, **Hans Christian Hagedorn (Dinamarca, 1888-1971)**, con una corpulencia imponente y unos rasgos faciales que le daban la viva imagen de sus ancestros, tenía limitado el placer de la comida porque había sido atacado por su gran rival, la diabetes.

Pero hoy tenía motivos para darse esta pequeña licencia en su dieta. En su despacho del Hospital Steno Memorial, que había fundado en 1932 y del que era director, tenía un *dossier* que cambiaría, para bien, la calidad de vida de muchos diabéticos durante décadas. Dos de los investigadores bajo sus órdenes, **Charles Krayenbühl** y **Thomas Rosenberg**, habían logrado la insulina-protamina cristalizada. Por fin habían obtenido una insulina de acción prolongada que evitaría un sinnúmero de pinchazos. Además, gracias a su pH neutro, se podía mezclar con la insulina rápida en la misma jeringuilla, sin pérdida ni modificación del efecto de cada una de ellas.

Ya habían pasado muchos años desde que iniciara su guerra contra esta enfermedad. Recordaba cómo recién conseguida la licenciatura de medicina se había trasladado al interior de la península de Jutlandia, a Brande, una pequeña localidad cerca de Herning, en una de las zonas más pobres de Dinamarca. Eligió ese lugar para estar lejos de sus padres y de la universidad. Su ánimo no estaba para soportar a ninguna de esas dos instituciones. Allí se enamoró de María Stavstrup, la dentista local, con la que se casó. Como, por desgracia, los hijos no venían, empleó su tiempo en la ciencia. En el verano de 1917, junto al farmacéutico local, **Birger Norman Jensen (Dinamarca 1889-1946)**, comenzó a trabajar en el desarrollo de un «micrométodo» para la determinación de la glucemia. Las técnicas existentes necesitaban 10 ml o más de sangre y esa era una cantidad excesiva. Pese a la escasez de reactivos y de aparataje provocada por la Gran Guerra, que no terminaría hasta el 11 de

noviembre de 1918, lograron tener éxito en su propósito. Acabaron y publicaron sus resultados en tan solo un año (el 1 de agosto de 1918). El sistema, basado en el ferrocianuro, solo necesitaba 0,2 ml y era tan sencillo y fiable que fue el utilizado durante los siguientes 40 años en muchos laboratorios de los países nórdicos, hasta la llegada de los procedimientos enzimáticos.

Pero, poco después, la epidemia de gripe española golpeó Dinamarca. Esta le hizo estar muy ocupado. Cuando acabaron las secuelas del virus, decidió abandonar su retiro y trasladarse de nuevo a Copenhague. Allí comenzó a trabajar en su tesis titulada *Sobre la regulación del azúcar en la sangre humana*. Su defensa, en 1921, impresionó en gran manera al **doctor Schack August Steenberg Krogh (Dinamarca, 1874-1949)** (premio Nobel en 1920 por descubrir el intercambio gaseoso en la respiración y la fisiología de los vasos capilares) y a su esposa Marie. Sospechaban que ella había desarrollado la enfermedad y pidieron una consulta con Hagedorn que, con su método analítico y su habilidad clínica, confirmó el diagnóstico. Desde ese momento se convirtió en su diabetólogo «de cabecera».

En 1922, el doctor Krogh estaba dando una serie de conferencias en Estados Unidos. Allí todo eran comentarios sobre el éxito que habían obtenido en Canadá con un nuevo fármaco para la diabetes, la insulina. Su mujer le convenció para cambiar el itinerario y hacer una escala en Toronto, donde se pusieron en contacto con los **doctores John James Richard Macleod (Escocia, 1876-1935)** y **Fredrick Grant Banting (Canadá, 1891-1941)**. Ella buscaba, como cualquier diabético presente, pasado o futuro, una alternativa a la espartana dieta a la que la sometía la enfermedad. El 12 de diciembre de 1922 el matrimonio desembarcaba en el muelle de Langelinie, en Copenhague. En su bolsillo tenían los permisos de la Universidad de Toronto para producir la insulina para Escandinavia. Al día siguiente se reunieron. Tomaron la decisión de que, trabajando con páncreas vacunos y de pescado, Hagedorn se encargaría de

la producción de insulina y Krogh de desarrollar un método para la normalización de los preparativos. Para ello fundaron el **Nordisk Insulinlaboratorium** (más tarde sería Nordisk Gentofte), con el apoyo de la casa real danesa, como una institución sin ánimo de lucro. Junto a ellos, en la parte financiera, estaba **August Kongsted**, que ponía su empresa (Leo Pharmaceutical Products) y la condición de fabricar la insulina con el apellido «Leo». Era un tributo que había que pagar por el capital.

El doctor Krogh contrató al ingeniero **Harald Pedersen (1878-1966)** para construir el aparato necesario. Poco después se incorporó a la compañía su hermano, el químico **Thorvald Pedersen (1887-1961)**. Entre todos lograron, el 13 de marzo de 1923, aplicar la terapia con insulina al primer diabético danés. En noviembre comercializaron el fármaco. Lograron hacerlo a la vez que los Laboratorios Lilly en Estados Unidos, pero a un precio considerablemente más bajo. Ese mismo año el doctor Krogh proponía a Banting y a Mcleod para el Nobel de Medicina que finalmente obtuvieron (para obtener este premio es necesario ser presentado por determinadas instituciones o por alguien que ya lo posea).

No obstante, Hagedorn y Thorvald Pedersen no tenían una buena relación. Los constantes choques entre ambos desembocaron, en abril de 1924, en el despido de Thorvald. Evidentemente, con él se marchó su hermano y ambos se establecieron de forma independiente. Fundaron **Novo Terapeutisk Laboratorium**. Habían aprendido mucho en el campo de la insulina y ese mismo año tuvieron éxito en su producción. En 1925, los hermanos informaban por carta a los farmacéuticos daneses de la existencia en el mercado de la insulina y la jeringa Novo. De esta forma, un pequeño país de algo más de 45.000 km<sup>2</sup> tenía ubicados dos de los tres grandes fabricantes de insulina del mundo (el tercero era Lilly, en Estados Unidos).

Recordaba cómo la primera preocupación de todos era obtener una insulina cada vez más pura, con menos contaminantes, culpables del sinnúmero de abscesos y de reacciones adversas que padecían los enfermos. Ahora se daba cuenta de que habrían tardado bastante menos tiempo en lograrlo si la comunidad científica hubiera dado crédito al trabajo de **John Jacob Abel (Estados Unidos, 1857-1938)**, que afirmó, en 1926, haber logrado cristalizarla y, con ello, separarla más fácilmente de sus impurezas. Por aquel entonces muchos prebostes de la ciencia médica no creían que esto fuera posible. Pero, a medida que lo conseguían, comprobaban que todo yin tiene su yang, pues la denominada insulina regular perdía efectividad y, consecuentemente, las cantidades que había que inyectar eran cada vez mayores (hasta 18 ml), más frecuentes y más dolorosas. Estaba claro que el

siguiente paso que había que dar era prolongar el tiempo de acción del fármaco.

Fueron varios años de trabajo. En 1935 Novo comercializó una insulina mezclada con adrenalina, que buscaba aumentar el tiempo de absorción. Evidentemente la retiraron en poco tiempo del mercado por sus efectos secundarios. El «fiasco» de sus competidores le dolió como diabetólogo, pero, debía reconocer, le produjo un cierto placer. Al fin, en 1936, él junto con su viejo amigo **Birger Norman Jensen** e **Ingrid Wodstrup-Nielsen** descubrieron que la protamina, una proteína básica obtenida del semen de la trucha de río, se podía unir a la insulina, de características ácidas. La unión de ambas se disociaba lentamente en el cuerpo humano, prolongando su efecto hasta casi 24 horas. El problema era que el paciente debía mezclarla con un tampón para llevarla hasta un pH de 7,0 antes de inyectarse, lo que hacía muy engorrosa su aplicación clínica. Por suerte, este problema lo solventaron, al año siguiente, en los Laboratorios Connaught de Canadá, la cuna de la insulina, los **doctores David Alymer Scott (Canadá, 1892-1971)** y **Albert Madden Fisher (Canadá, ¿?)** añadiendo zinc. Era la **insulina protamina zinc (ZPI)**. Tan solo había que agitarla intensamente antes de la inyección. Ni que decir tiene que su competencia (Novo) la puso en el mercado danés en 1938. Desde otro frente, en 1939 la compañía inglesa Burroughs Wellcome lanzó la **insulina-globina**, desarrollada por **L. Reiner, S. Searle** y **E. H. Land**, que tenía una acción de unas 12 horas.

Poco después vinieron otros problemas diferentes que le obligaron a dedicar todo su tiempo. Por un lado, la escasez de páncreas animales provocaba una escasez de insulina. Incluso llegó a viajar hasta el Polo Sur para intentar el procesamiento de la glándula de las ballenas en la cubierta de un barco ballenero. Aunque estas tenían un tamaño considerable, pues cada una pesaba en torno a los 50 kg, el método no resultaba en absoluto rentable y hubo de descartarlo.

Pero aún peor fue lo que ocurrió el 9 de abril de 1940: la operación Weserübung. Los alemanes, sin respetar la neutralidad de su país, lo invadieron en tan solo un día. La rendición inmediata, casi sin lucha, y la idea de la «pureza de raza» del pueblo danés que tenía Hitler procuró a Dinamarca cierta autonomía durante toda la guerra, pues funcionó más como un protectorado que como un país ocupado. Incluso tuvieron la suerte de que como comisario del Reich estuviera Werner Best quien, comparado con el resto de los nazis que gobernaban Europa, era bastante blando y fácil de tratar. Incluso, al final de la guerra, «Herr» Best se negó a obedecer la orden de Hitler de aplicar la política de «tierra quemada» a Dinamarca. Fue curioso que durante los cinco

años de ocupación lograra evadir las peticiones alemanas de insulina, alegando que tenía que mandar toda la producción a la Cruz Roja. Esto produjo una importante pérdida de ventas de la compañía (de 2,8 a 1,5 millones de coronas al año). Pero si los daneses habían hecho que escaparan de las SS 7.500 de los 8.000 judíos que vivían en su territorio, no iba él a ser menos consiguiendo escatimarles unos cuantos miles de viales de insulina.

Y, al final, un año después de finalizar la ocupación nazi había nacido la insulina **Neutral Protamine Hagedorn** o **NPH**. Sin embargo, no lograron comercializarla hasta 1950. Eso sí, lo hicieron tomando como base la insulina porcina, para así aminorar los problemas de incompatibilidad, lo que les auguraba un buen futuro. Por su parte, en 1953 Novo introducía sus insulinas lentas («Lente», «Semilente» y «Ultra-Lente»), cada una con diferentes perfiles de acción, basados en las distintas proporciones de zinc que llevaban. Con los años, la insulina isofánica se logrará purificar y se producirá a partir de *E. coli* con un origen humano, pero

seguirá siendo, al fin y al cabo, insulina NPH. A día de hoy, tras más de 60 años, es la única de todas ellas que aún perdura, junto con la regular.

El doctor Hagedorn murió el 6 de octubre de 1971, tras un lento pero constante deterioro físico ocasionado por la enfermedad de Parkinson, que sufrió durante años. No pudo ver cómo, en enero de 1989, desaparecía la rivalidad con el legado de los hermanos Pedersen al unirse ambas compañías y formar **Novo Nordisk A/S**, el principal fabricante de insulina del mundo. Tampoco cómo la NPH sigue siendo, en pleno siglo XXI, la insulina de referencia para la Food and Drug Administration, pues todos los nuevos preparados insulínicos basales o intermedios deben hacer sus estudios encaminados a demostrar que no son inferiores a ella. Probablemente esto hubiera hecho brotar una sonrisa de satisfacción por el trabajo bien hecho a este culto y luchador vikingo.

*Continuará en el próximo número.*