

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

Las amputaciones se reducen con un abordaje específico

De las amputaciones de las extremidades inferiores (AMPEI) como complicación final del pie diabético ya hemos hablado en otras ocasiones. Las consecuencias de las AMPEI son variadas, yendo desde la merma de la calidad de vida del individuo con diabetes (DM) y del entorno (familiar, laboral, social) hasta el sistema sanitario por sus intervenciones y costes económicos.

Las AMPEI se consideran marcadores negativos del cuidado del pie diabético, encontrándose grandes variaciones en este aspecto según los países y zonas de los mismos, como ya hemos comentado en otra ocasión.

La atención especial al pie diabético se ha contemplado en diversos sistemas sanitarios, como el holandés, el escocés o el danés desde 1990, del que hablamos seguidamente y para el que se han destinado equipos específicos multidisciplinarios al respecto. Algo que se aconsejó en el International Consensus of the Diabetic Foot (ICDF) hace algunos años.

Estas actuaciones en salud pública han demostrado disminuir el número de AMPEI, al tiempo que se incrementaba el número de revascularizaciones en estas personas; sin embargo, falta una homogeneización de los criterios a este respecto para conocer realmente el problema, como hemos señalado en algún *post* anterior. En este *post* nos hacemos eco de dos estudios, uno realizado en Dinamarca y otro en Italia, que de manera distinta intentan evaluar la tendencia poblacional de este problema.

El estudio danés analiza las AMPEI entre los años 2000 y 2011 de 11 332 personas con DM (tanto tipo 1 [DM1] como DM2) reclutadas del Steno Diabetes Center a partir de una base médica electrónica de pacientes.

Entre los años 2000 y 2011 hubo 384 AMPEI (205 mayores y 179 menores). En este período, la incidencia de

AMPEI disminuyó un 87,5 % entre los varones y un 47,4 % entre las mujeres con DM1, y un 83,3 % y un 79,1 % entre los hombres y mujeres con DM2 ($p < 0,001$), respectivamente. Este descenso se produjo sobre todo en las AMPEI mayores. En el 2011, la tasa de incidencia a los 50 años de edad de las AMPEI fue de 0,25 (IC 95 %: 0,07-0,82) por 1000 pacientes y año en los varones, y de 0,21 (IC 95 %: 0,06-0,71) entre las mujeres, que aumentó a la edad de 70 años a 0,56 (IC 95 %: 0,18-1,89) por 1000 pacientes en varones y a 0,41 (IC 95 %: 0,16-1,09) en mujeres. La incidencia entre AMPEI menores no mostró cambios.

Concluyen que en Dinamarca la incidencia de AMPEI se redujo significativamente entre los años 2000 y 2011 tras el seguimiento de esta patología por centros especializados.

El segundo estudio que reseñamos es el referido a la tendencia temporal tanto en individuos con DM como sin DM en Italia, a partir de la base de datos hospitalaria de ese país, entre los años 2001 y 2010. Así, anualmente las hospitalizaciones por AMPEI se evaluaron tanto en uno u otro colectivo, analizando tanto las AMPEI menores como mayores.

Según esto, entre los años 2001 y 2010, 11 639 individuos con o sin DM de media anualmente sufrieron una AMPEI; el 58,6 % presentaba DM, lo que supuso el 60,7 % de las hospitalizaciones.

Las tasas crudas de AMPEI en el 2010 fueron de 20,4 por 100 000 habitantes, 247,2 en las personas con DM y 8,6 por 100 000 personas sin DM, de manera que presentar DM se asoció a un alto riesgo de sufrir una AMPEI, tal como se esperaba. El riesgo relativo estimado (Poisson) fue de 10,9 (IC 95 %: 9,4-12,8).

Globalmente, en todo el período hubo una reducción de las tasas de AMPEI mayor tanto en personas con DM

(230,7 %) como sin DM (212,5 %), y al tiempo que las tasas de AMPEI menores se incrementaban progresivamente en personas sin diabetes (+22,4 %), se estabilizaba en aquellas con DM (-4,6).

Según este estudio, se observó una reducción en las hospitalizaciones por AMPEI mayores, lo que indica que existiría un tratamiento precoz que prevendría esta situación. Queda claro que el tratamiento específico de esta patología mejora su evolución ulterior, pero esta mejoría se refiere tanto a los individuos con DM como a aquellos que no presentaban DM. La mejoría, se sugiere, tendría que ver

más con una prevención terciaria (revascularizaciones) que con una prevención primaria (control del pie diabético), aunque este no era el propósito de estos estudios.

- Lombardo FL, Maggini M, De Bellis A, Seghieri G, Anichini R. Lower extremity amputations in persons with and without diabetes in Italy: 2001-2010. *PLoS One* 2014;9(1):e86405.
- Jørgensen ME, Almdal TP, Faerch K. Reduced incidence of lower-extremity amputations in a Danish diabetes population from 2000 to 2011. *Diabet Med* 2014;31(4):443-7. Epub 2013 Oct 21.

Mejora el manejo de las complicaciones de la diabetes mellitus en EE. UU.

Desde los grandes estudios en diabetes tipo 1 (DM1) con el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) y en diabetes tipo 2 (DM2) con el United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS), entre otros, se sabe que el control intensivo glucémico y de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) es capaz de reducir o retrasar las complicaciones micro y macroangiopáticas del individuo con DM a largo plazo. A partir de aquí, y por los aspectos epidémicos de la DM, se considera esta entidad susceptible de un abordaje en salud pública, que incluye desde el control de los factores de riesgo y el manejo por los sanitarios de esta entidad hasta aspectos organizativos y cambios en los estilos de vida, autocontrol por parte del paciente, etc.

La autoconcienciación, el autocontrol y la irrupción de nuevos y mejores fármacos, sean hipoglucemiantes, antihipertensivos, hipolipemiantes o quirúrgicos (cirugía bariátrica, revascularización miocárdica, etc.), han incidido de manera determinante en la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad.

En este aspecto, comentamos un trabajo que con datos representativos del sistema sanitario de EE. UU. analiza cuatro indicadores centinela de la DM relacionados con la morbilidad y uno con la mortalidad, con lo que se evalúa la tendencia de las complicaciones relacionadas con la DM durante los últimos 20 años.

Se realizó a partir de la base de datos de la National Health Interview Survey (NHIS), que evalúa anualmente a 57 000 adultos, estimando el nivel de salud de la población estadounidense y la utilización de los recursos sanitarios; de la National Hospital Discharge Survey (NHDS), que evalúa los hospitales de corta estancia de 50 estados; y otras bases de datos *ad hoc*. Se definieron los casos incidentes de cinco complicaciones

relacionadas con la DM, tales como amputación de las extremidades inferiores (APEI), infarto de miocardio (IAM), accidente vasculocerebral (AVC), enfermedad renal terminal (ERT) y fallecimiento por crisis hiperglucémica (CHG) (acetoadicidosis, coma hiperosmolar hiperglucémico). De los cinco indicadores (APEI, IAM, AVC, ERT y CHG), se calculó la incidencia en intervalos de cinco años desde el año 1990 hasta el 2010, con dos denominadores poblacionales de EE. UU.: 1) mayores de 20 años con DM según la encuesta NHIS; 2) según el censo poblacional de EE. UU. Con el primero se determinaron las tasas de incidencia en adultos con DM, y con el segundo, las complicaciones en la población general de EE. UU., lo que da una idea de los cambios en la influencia de las complicaciones de la DM en esa población.

Como primer cambio, la prevalencia de DM en los adultos que cumplieron con los criterios de DM se triplicó de 6,5 a 20,7 millones, aunque la población se incrementó solo un 27 % en dicho período de tiempo. Por el contrario, las complicaciones relacionadas con la DM (cinco indicadores) disminuyeron significativamente entre los años 1990 y 2010. En números absolutos, el mayor descenso se produjo en el IAM, 95,6 menos casos por 10 000 personas y año (IC 95 %: 76,6 a 114,6); en el AVC 58,9 menos casos por 10 000 personas y año (IC 95 %: 41,6 a 76,2); en la APEI 30,0 menos casos por 10 000 personas y año (IC 95 %: 17,4-42,6); y a mucha distancia la ERT, 7,9 menos casos por 10 000 personas y año (IC 95 %: 5,5-10,2), y el CHG, 2,7 menos casos por 10 000 personas y año (IC 95 %: 2,4 a 3,0).

Según las tasas de incidencia, las complicaciones decrecieron en dicho período, de mayor a menor: IAM, -67,8 % (IC 95 %: -76,2 a -59,3); CHG, -64,4 % (IC 95 %: -68,0 a -60,9); seguido por AVC (-52,7 %) y APEI (-51,4 %) y,

en menor proporción, ERT (-28,3 %). Las reducciones de las tasas de incidencia fueron mayores entre los adultos con DM que en aquellos sin DM, lo que sugiere una reducción en el riesgo de complicaciones asociadas a esta condición.

Según el denominador fuera estandarizado por la población general, los cambios afectaron a las tasas de IAM y a los CHG (2,7 y 0,1 menos casos por 10 000 personas y año, respectivamente), pero no a las APEI, AVC y ERT.

Concluyen que las complicaciones relacionadas con la DM han disminuido sustancialmente en las dos últimas décadas en EE. UU. a pesar de que la epidemia de DM sigue creciendo.

- Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med* 2014;370(16):1514–23.

La actividad física previene la mortalidad en los individuos con diabetes

La relación entre la diabetes tipo 2 (DM2) y la enfermedad cardiovascular (ECV) está bien fundamentada. Por esto, el incremento de la prevalencia de la DM2 en los países occidentales hace que el riesgo de la ECV aumente sin control. Los efectos de la ECV se manifiestan epidemiológicamente en un crecimiento de la mortalidad por causa cardiovascular (MCV) y en la mayor prevalencia de enfermedad coronaria (EC). Para ello se hacen especiales esfuerzos en el control de los factores de riesgo cardiovascular de estas personas, tales como la hipertensión arterial, la dislipemia y la hiperglucemia; a la vez que se utilizan fármacos y modificaciones de los estilos de vida, tal como se ha hablado en otros *post*.

En concreto, es conocido que el ejercicio físico está relacionado con menor MCV y mortalidad por cualquier causa (MCC). La explicación se encuentra en que el ejercicio físico permite aumentar la sensibilidad a la insulina, mejorar el control glucémico y disminuir y ayudar al mantenimiento del peso corporal.

Sin embargo, no se han encontrado diferencias entre las intervenciones activas mediante consejos y entrenamiento externo (ejercicio físico supervisado) con la actividad habitual de practicar ejercicio físico por parte del paciente.

Según leemos, en el 2011 un documento del Chief Medical Officers del Reino Unido instaba a los adultos con DM de ese país a practicar un ejercicio físico aeróbico de moderada intensidad al menos 150 minutos semanales (por ejemplo, 5 días de 30 minutos), 75 minutos de actividad energética o una combinación equivalente entre ambas. El objetivo de este estudio fue examinar la asociación entre la actividad física total y según los diversos tipos de actividad física, así como el riesgo de MCV y MCC, en una muestra representativa de individuos con DM de la población adulta de Inglaterra y Escocia, a partir de la Health Survey for England y Scottish Health Survey. Así,

se identificó a 4456 individuos con DM (tanto DM1 como DM2) mayores de 50 años, de los que se evaluaron al final 3038 individuos con DM entre los años 1997 y 2008, lo que supuso 675 fallecimientos.

La edad de los participantes fue ≥ 50 años y fueron seguidos un tiempo medio de 75,2 meses tanto para MCV como para MCC. Los datos sobre el ejercicio fueron recogidos por entrevistadores entrenados en una encuesta en la que se incluyó la frecuencia, la duración, la intensidad, el tipo de ejercicios, caminar, correr, la actividad física en el hogar y el número de horas por equivalente metabólico semanal practicado durante el último mes anterior a la entrevista.

El resto de información (medicación, analítica, presión arterial, etc.) fue recogida por enfermeras entrenadas en el domicilio del paciente. A partir de ahí, se calculó el nivel de actividad física y se puso en relación con la MCV y MCC.

Como no podía ser de otra manera, hubo una relación inversa dosis/respuesta, después de ajustar covariantes, entre el ejercicio total practicado y la MCC y MCV. En comparación con los individuos sedentarios, aquellos que hacían algún tipo de actividad, aun por debajo de lo recomendado o los que se encontraban dentro del rango de actividad de lo recomendado, tuvieron un 26 % (IC 95 %: 39–11 %) o un 35 % (IC 95 %: 47–21 %) menor MCC y MCV, respectivamente. Estos resultados se mantuvieron por encima y por debajo de los niveles medios de actividad física media realizada.

Los deportes, los ejercicios físicos con participación o caminar por encima de la media estuvieron inversamente asociados con la MCC, pero no con la MCV. La actividad física doméstica no se asoció con descensos de la mortalidad. Por tanto, una prueba más (y esta vez en población occidental) de que la actividad física, aunque sea moderada, está relacionada con la prevención de la MCC y MCV.

- Sadarangani KP, Hamer M, Mindell JS, Coombs NA, Stamatakis E. Physical activity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in

diabetic adults from Great Britain: pooled analysis of 10 population-based cohorts. *Diabetes Care* 2014;37(4):1016-23.

Mejora el control de la presión arterial de los pacientes con diabetes tipo 2 en España

Tenemos en nuestras manos una nueva entrega del PRESCAP (PRESión arterial en la población española en los Centros de Atención Primaria), esta vez sobre el control de la presión arterial (PA) en la población con diabetes tipo 2 (DM2) asistida en nuestros centros de Atención Primaria.

Hace un par de años ya comentamos la evolución del control de la PA en los diferentes cortes del PRESCAP (2002, 2006, 2010), señalando que en el subgrupo de individuos con DM2 la media de la PA según los diferentes cortes temporales fue de $143,5 \pm 15,7/82,4 \pm 9,2$ mmHg, $139,8 \pm 15,7/80,6 \pm 10,1$ mmHg y de $137,7 \pm 15,6/78,9 \pm 10,6$ mmHg, respectivamente ($P < 0,0001$). Las tasas de control eran más bien bajas, aunque han mejorado con el tiempo, así, del 9,1 % (IC 95 %: 8,0-10,2 %) en el PRESCAP 2002 se pasó al 15,1 % (IC 95 %: 13,8-16,5 %) en el PRESCAP 2006, y al 19,7 % (IC 95 %: 18,4-20,9 %) en el PRESCAP 2010 ($P < 0,05$). Concluían que, si bien las tasas de control en general de la PA en España habían mejorado entre los años 2002 y 2010, haciéndose mayor uso de fármacos *ad hoc*, en los pacientes con DM2 esta era claramente insuficiente. Si bien es cierto que los niveles de buen control fueron fijados en una PA inferior a 130/85 mmHg en el PRESCAP 2002 e inferior a 130/80 mmHg en el PRESCAP 2006 y en el PRESCAP 2010. En esta entrega, sin embargo, siguiendo la actualización de la guía de práctica clínica (GPC) de la Sociedad Europea de Hipertensión del 2009, se consideró un punto de corte de buen control por debajo de 140/90 mmHg. Aunque también se evaluaron los resultados por puntos de corte más ajustados (inferior a 130/80 mmHg u otros), según las diversas guías de práctica clínica.

Como es conocido, el PRESCAP es un estudio transversal, descriptivo y sobre todo multicéntrico, con los datos aportados por personas mayores de 18 años con diagnóstico de HTA de más allá de seis meses y en tratamiento con fármacos antihipertensivos (al menos desde tres meses anteriores a la evaluación) y captados en tres días consecutivos (en este corte, los días 8, 9 y 10 de junio del 2010) por un número representativo (2635) de médicos de Atención Primaria de toda España, mediante un muestreo consecutivo y un máximo de cinco pacientes por médico.

De 12 961 pacientes con hipertensión arterial (HTA), 3993 (30,8 %) presentaban a su vez DM2, por lo que fueron incluidos en el análisis. La edad media fue de 68,23 ($\pm 10,2$) años y el 50,1 % fueron mujeres con una HTA de 9,31 ($\pm 6,8$) años desde el diagnóstico. El 73,9 % estaba en tratamiento con más de un fármaco.

En este corte y con los umbrales que hemos señalado, el 56,4 % (IC 95 %: 54,3-58,4) de los pacientes con DM2 e HTA tuvieron niveles de PA inferiores a 140/90 mmHg. De ellos, el 58,5 % (IC 95 %: 57-60) solo cumplió en la PA sistólica y el 84,6 % (IC 95 %: 83,2-85,8) en la PA diastólica. Si aplicamos los criterios de la American Diabetes Association (2013) (PA inferior a 140/80 mmHg), el 35,7 % (IC 95 %: 33,21-38,19) de los pacientes con DM2 tuvo un buen control.

El mal control estuvo asociado con un mayor índice de masa corporal y de perímetro abdominal, peor control metabólico, mayor presencia de albuminuria y peor filtrado glomerular, aumento del colesterol total y del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad, de los triglicéridos, mayor sedentarismo, hábito tabáquico y de exceso de consumo de alcohol, y también con no haberse tomado la medicación antihipertensiva el día de la encuesta.

Hay que señalar que con los umbrales actuales (140/90 mmHg) y con la evolución a mejor que nos han señalado los sucesivos PRESCAP, el PRESCAP-Diabetes 2010 muestra un incremento considerable en las tasas de buen control, hasta un 56,4 %, lo que no es baladí.

- Barquilla García A, Llisterri Caro JL, Prieto Díaz MA, Alonso Moreno FJ, García Matarín L, Galgo Nafra A, et al.; en representación del Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (Grupo HTA/SEMERGEN) y de los investigadores del Estudio PRESCAP 2010. [Blood pressure control in a population of hypertensive diabetic patients treated in primary care: PRESCAP-Diabetes Study 2010.] *Semergen* 2014 Apr 2. [Epub ahead of print].

El valor de tomar la presión arterial simultáneamente en ambos brazos

Traemos a colación un tema no habitual. Raro, nuevo o no tan nuevo, pero del que no se habla. ¿Existe alguna relación entre la diferencia de presiones arteriales (PA) entre los brazos y el riesgo cardiovascular (RCV)? Pues al parecer existen datos en poblaciones de alto RCV de su posible relación con la enfermedad arterial periférica (EAP), la enfermedad cerebrovascular y la mortalidad cardiovascular (MCV) o por cualquier causa.

En estudios relativos a pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) con RCV elevado, la diferencia de PA sistólica (PAS) entre los brazos ≥ 10 mmHg estuvo entre el 9 y el 10 % de la población, aunque no se encontró relación entre la diferencia de PAS entre brazos y la MCV o por cualquier causa en los pacientes con DM2. Por otro lado, hemos hablado en ocasiones del índice tobillo-brazo (ITB) como una prueba que, relacionando la PAS de los tobillos con la de los brazos, podría ser predictiva (ITB inferior a 0,9) de enfermedad cardiovascular, un indicador de alta sensibilidad y especificidad de EAP y de RCV. En mi opinión, la diferencia de PAS, siendo más sencilla de realizar, iría en este sentido.

Para ello, se estudiaron prospectivamente las medidas de PA bilateral y simultáneas en una cohorte inglesa (DEVON) de 727 personas con DM2 o diabetes tipo 1 y de 285 controles sin diabetes mellitus (DM), entre el 30 de octubre del 2007 y 12 de febrero del 2010, captadas en atención primaria y secundaria, y tomadas por enfermeras entrenadas con dos esfigmomanómetros automáticos (Omron 705IT) simultáneos y tras cinco

minutos en estado sedente y quieto. Las diferencias entre PA entre brazos se relacionó con enfermedades de órganos diana y mortalidad en un seguimiento prospectivo medio de 52 meses (hasta el 13 de noviembre del 2013).

Así, se encontró que un 8,6 % de los individuos con DM y el 2,9 % de los controles tuvieron diferencias de PAS de ≥ 10 mmHg. Diferencias entre brazos de ≥ 10 mmHg en pacientes con DM se asociaron con enfermedad arterial periférica, *odds ratio* (OR): 3,4 (IC 95 %: 1,2-9,3). A su vez, diferencias de ≥ 15 mmHg se asociaron con retinopatía diabética, OR: 5,7 (IC 95 %: 1,5-21,6), y enfermedad renal crónica, OR: 7,0 (IC 95 %: 1,7-29,8). La MCV se incrementó cuando existieron diferencias entre la PAS entre los brazos, de tal modo que las *hazard ratios* (HR) fueron de 3,5 (IC 95 %: 1,0-13,0) con diferencias de ≥ 10 mmHg, y de HR 9,0 (IC 95 %: 2,0-41,0) en más de ≥ 15 mmHg. Concluyen que la PA debería medirse en ambos brazos en los pacientes con DM, pues si existen diferencias de PAS entre ambos brazos podrían relacionarse con mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular. Un método sencillo y eficaz. A partir de ahora tendremos que contar con dos esfigmomanómetros automáticos en nuestras consultas.

- Clark CE, Steele AM, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Interarm blood pressure difference in people with diabetes: measurement and vascular and mortality implications: a cohort study. *Diabetes Care* 2014;37(6):1613-20.

Los inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina disminuyen la mortalidad en el paciente con diabetes tipo 2

Siempre hemos pensado que los inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina (IECA) eran equivalentes a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) a los efectos de su potencia hipotensora y de la prevención cardiovascular (CV), al fin y al cabo actúan en lugares parecidos.

Es conocido que la mortalidad CV en los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) está incrementada entre dos y cuatro veces con respecto a aquellos individuos sin esta alteración metabólica. En este aspecto, se conoce que la supresión de

la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona estaría relacionada con la reducción de la morbimortalidad; sin embargo, es un tema aún hoy controvertido. Así, el estudio The Non-Insulin-Dependent Diabetes, Hypertension, Microalbuminuria or Proteinuria, Cardiovascular Events, and Ramipril (DIABHYCAR) mostró que los IECA no tenían efectos sobre los eventos CV en pacientes con DM2 y albuminuria. Del mismo modo, en el estudio Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP), en el grupo de olmesartán no se mejoraron los eventos CV en los pacientes con DM2.

Aun así, los organismos internacionales (la American Diabetes Association, por ejemplo) y las principales guías de práctica clínica recomiendan como primera opción utilizar tanto los IECA como los ARA II en el tratamiento de la hipertensión arterial del paciente con DM2. Algún metaanálisis reciente (Van Vark et al.) ha apuntado que podrían existir diferencias entre los IECA y ARA II con respecto a la mortalidad. Con todo, como es habitual a falta de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que comparen ambos tipos de familias, traemos aquí un metaanálisis que, aunque indirectamente, dé algo de luz al respecto. El objetivo fue evaluar los efectos de los IECA y ARA II en cualquier causa de mortalidad, mortalidad CV y eventos CV mayores en pacientes con DM2.

Un metaanálisis que incluye ECA en tratamiento de personas con DM2 con ambos tipos de moléculas, placebo u otros antihipertensivos, con una media de seguimiento de 12 meses. La búsqueda se hizo utilizando MEDLINE (enero de 1966 a diciembre del 2012), EMBASE (enero de 1988 a diciembre del 2012) y la Cochrane Central Register of Controlled Trials. Se encontraron 436 citas en las que, tras descartar duplicados y aplicar criterios de exclusión, se estudiaron 35 ECA y 56 444 pacientes. De ellos, 23 (32 827) compararon IECA con controles (placebo) y 13 (23 867) ARA II con controles.

Frente a los controles, los IECA reducen significativamente el riesgo de mortalidad por cualquier causa un 13 %, riesgo relativo (RR): 0,87 (IC 95 %: 0,78-0,98); la mortalidad CV un 17 %, RR: 0,83 (IC 95 %: 0,70-0,99); y los eventos CV mayores un 14 %, RR: 0,86 (IC 95 %: 0,77-0,95); incluyendo los IAM un 21 %, RR 0,79 (IC 95 %: 0,65-0,95), o la insuficiencia cardíaca un 19 %, RR: 0,81

(IC 95 %: 0,71-0,93), con la ventaja de que, en un análisis por metarregresión, el tratamiento con IECA afectó a la mortalidad por cualquier causa y muerte CV sin cambios debidos a la tensión arterial o la proteinuria inicial.

De manera contraria, los ARA II frente a controles no afectaron significativamente a la mortalidad por cualquier causa, RR: 0,94 (IC 95 %: 0,82-1,08); a la mortalidad CV, RR: 1,21 (IC 95 %: 0,81-1,80); y a los eventos CV, RR: 0,94 (IC 95 %: 0,85-1,01); con la excepción de a la insuficiencia cardíaca, RR: 0,70 (IC 95 % 0,59-0,82). Ambas familias no redujeron el riesgo de accidente vasculocerebral en DM2.

Concluyen que los IECA reducen la mortalidad por cualquier causa, por causa CV y los eventos CV en pacientes con DM, algo que no consiguen los ARA II. Con todos los reparos de no comparar directamente ambas moléculas, sería un argumento más para posicionar a estos fármacos en la primera línea del tratamiento antihipertensivo de los DM2, por encima de los ARA II.

- Cheng J, Zhang W, Zhang X, Han F, Li X, He X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014;174(5):773-85.
- van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012;33(16):2088-97.

La hipoglucemia grave depende de las características del paciente con diabetes tipo 2

La hipoglucemia es una de las complicaciones de la diabetes tipo 2 (DM2) de las que más se habla en la actualidad. Los últimos estudios, tanto el ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) como el ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), han mostrado que una de las consecuencias del tratamiento intensivo o de plantear objetivos demasiado estrictos es el riesgo de padecer hipoglucemias graves.

La hipoglucemia grave puede incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y de la mortalidad en

general debido a la producción de arritmias cardíacas, de la alteración de la hemostasia, de la regulación neurohormonal, etc. Sin embargo, existen otros factores que concomitantemente influirían en esta, tales como la edad, la comorbilidad, la enfermedad renal crónica (ERC), etc., de tal modo que se ha pensado que estos serían predictores independientes de hospitalización debido a la hipoglucemia, como ha sugerido algún estudio. De ahí que las últimas guías de práctica clínica hayan propuesto individualizar los objetivos y, por ende, los tratamientos, dependiendo de los riesgos intrínsecos del paciente con DM2. Si bien es cierto que la asociación de hipoglucemia y mortalidad con otras

asociaciones, tales como con el cáncer, van cobrando cada vez más importancia.

Así, se intentó responder a la pregunta de si el paciente con DM2 que ha presentado una hipoglucemia grave tendría un fenotipo específico que le haría ser especialmente proclive a tener una muerte prematura o cualquier tipo de cáncer, utilizando una cohorte prospectiva del Hong Kong Diabetes Registry. La cohorte se refiere a pacientes introducidos en este registro hasta el 31 diciembre del 2007 y con un seguimiento hasta el 2009. De los 10 129 pacientes introducidos, se excluyeron 417 por ser individuos con diabetes tipo 1 y 915 por tener los datos de las variables incompletos. Al final, se incluyó a 8767 pacientes con DM2 en el análisis. La hipoglucemia grave se definió como aquella situación de hipoglucemia que requirió una o más hospitalizaciones en los 12 meses antes de la captación en el registro o durante el período de seguimiento (hasta el 31 enero del 2009) o hasta la defunción. Esta información se cruzó con las bases de datos del hospital (códigos ICD) y con los registros poblacionales de mortalidad.

La edad media de la cohorte fue de 57,4 años (desviación estándar: 13,2). Durante un seguimiento medio de 6,71 años, 235 pacientes con DM2 tuvieron una hipoglucemia grave, o sea, hubo una incidencia de 3,96 (IC 95 %:

3,45-4,46) casos de hipoglucemias graves por 1000 pacientes y año. Si bien es cierto que al inicio del estudio los pacientes con o sin hipoglucemias graves tuvieron tasas de cáncer parecidas, durante el seguimiento aquellos con hipoglucemia grave tuvieron una mayor incidencia de cualquier tipo de cáncer (el 13,4 frente al 6,4 %, $p < 0,0001$) y de mortalidad (32,8 frente a 11,2 %, $p < 0,0001$) que aquellos sin episodios de hipoglucemia grave. Tras ajustar por variables confusoras, se vio que presentar ciertas características, como ser mayor edad, tener bajo el índice de masa corporal (IMC), hemoglobina glucosilada alta, bajos los triglicéridos y el colesterol asociado a lipoproteínas de la baja densidad (c-LDL) o la albuminuria, o padecer ERC, eran predictores independientes de hipoglucemia grave.

Concluyen que en los pacientes con DM2 la hipoglucemia grave se asocia con edad avanzada, disfunción renal, mal control glucémico y subfenotipos del cáncer (IMC, c-LDL y triglicéridos bajos), lo que habrá que tener en cuenta.

- Kong AP, Yang X, Luk A, Ma RC, So WY, Ozaki R, et al. Severe hypoglycemia identifies vulnerable patients with type 2 diabetes at risk for premature death and all-site cancer: the Hong Kong diabetes registry. *Diabetes Care* 2014;37(4):1024-31. [Epub 2014 Feb 10.]

Las determinaciones glucémicas aportan poco a la estimación del riesgo cardiovascular

La relación entre los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y las complicaciones microvasculares está bien establecida en la persona con diabetes tipo 2 (DM2). Sin embargo, la relación entre este parámetro y las complicaciones macrovasculares aún hoy es objeto de discusión en el paciente con DM2. Es conocido que niveles altos de glucemia se asocian a mayor riesgo cardiovascular (RCV); de ahí que algunas tablas de riesgo hayan introducido estos parámetros a la hora de predecir el RCV en el paciente con DM2 (por ejemplo, UKPDS). Sin embargo, en el paciente sin DM2, la American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (2010) y la Canadian Cardiovascular Society (2012) entendían que la evaluación de los niveles de HbA_{1c} sería útil para la estratificación del RCV. Sin embargo, en 2013, la College of Cardiology/American Heart Association Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk no recomienda la evaluación de la glucemia para estimar el RCV en el paciente sin DM2.

El presente estudio intenta determinar si la información aportada por la HbA_{1c} a los factores de RCV (FRCV) mejora la predicción del primer evento cardiovascular en adultos en la edad media de la vida sin historia previa de DM2. A su vez, se compara esta con la evaluación hecha en otros parámetros glucémicos, tales como glucosa basal (GB), glucemia posprandial (GPOST) y la glucemia al azar.

Se trata de un estudio prospectivo de cohortes de base poblacional en el que se incluyeron individuos con determinaciones de HbA_{1c} , glucosa basal, aleatoria o posprandial, y variables como el sexo, la edad, el hábito tabáquico, la DM2, la presión arterial sistólica, el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y el colesterol total. Se registraron las causas específicas de mortalidad y morbilidad cardiovascular (infarto de miocardio, accidente vasculocerebral) en el seguimiento. La estratificación de las medidas glucémicas se hizo con incrementos de una

desviación estándar (DE) que, en la HbA_{1c}, fue desde inferior al 4,5 %, 4,5-5 %, 5-5,5 %, 5,5-6 %, 6-6,5 % e igual o superior al 6,5 %. Tras ello, se hicieron diferentes modelos de predicción del RCV con los diversos FRCV con o sin las medidas glucémicas. Se incluyeron 18 estudios de los que se excluyó a los individuos con DM2 diagnosticada según las medidas glucémicas. De estos se hicieron tablas utilizando eventos cardiovasculares (ECV) fatales y no fatales, y una estimación de la predicción según el tiempo de seguimiento entre 3 y 10 años, en categorías de riesgo bajo (inferior al 5 %), intermedio (5-7,5 %) y alto (superior al 7,5 %), y añadiendo las mediciones glucémicas a los FRCV habituales.

Los datos se refieren a 294 998 individuos sin historia conocida de DM2 o ECV, de 73 cohortes prospectivas. La edad media de los participantes fue de 58 años (DE: 9), el 49 % mujeres; las medidas glucémicas se distribuyeron con un valor medio de HbA_{1c} del 5,3 % (DE: 0,54), de 96 mg/dl (DE: 14) para GB, de 99 mg/dl (DE: 21) para la glucosa al azar y de 125 mg/dl (DE: 41) en GPOST.

Con un seguimiento de 9,9 años (rango intercuartil: 7,6-13,2) se encontraron 20 840 ECV fatales y no fatales (13 237 enfermedades coronarias y 7603 accidentes vasculocerebrales). Según el análisis practicado ajustado por los FRCV habituales, hubo una asociación en forma de J entre las mediciones glucémicas en general, la HbA_{1c} y el RCV.

La asociación entre los valores de HbA_{1c} y los valores del RCV cambian solo ligeramente tras ajustar por colesterol total y triglicéridos o tras estimar la tasa de filtrado glomerular, pero esta asociación se atenuó tras ajustarlo por c-HDL y proteína C reactiva.

El índice C para el modelo predicción del RCV con teniendo los FRCV habituales únicamente fue del 0,7434 (IC 95 %: 0,7350-0,7517). Y cuando se le añadió la información aportada por la HbA_{1c}, el cambio fue de 0,0018 (IC 95 %: 0,0003-0,0033), correspondiendo a una reclasificación neta del 0,42 (IC 95 %: -0,63-1,48) en las categorías correspondientes al RCV a los 10 años.

En cuanto a las otras mediciones glucémicas, la HbA_{1c} en la evaluación del RCV o fue igual o mejor que la resultante de utilizar la GB, GPOST o glucosa al azar.

Concluyen que en individuos sin DM2 ni ECV conocida, la adición de los valores de la HbA_{1c} en la estimación del RCV proporciona un ligero beneficio en la predicción del cálculo del RCV. Al contrario de lo que se podría pensar, la introducción de los valores glucémicos y en concreto de la HbA_{1c}, en las ecuaciones de RCV no mejora realmente la evaluación del RCV.

- The Emerging Risk Factors Collaboration. Glycated Hemoglobin Measurement and Prediction of Cardiovascular Disease. JAMA 2014;311(12):1225-33.

Drástico cambio prescriptor en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en EE. UU.

Digan lo que digan las guías de práctica clínica el tratamiento farmacológico del individuo con diabetes tipo 2 (DM2) está cambiando. Los nuevos fármacos se están introduciendo y desplazan de alguna manera a los más antiguos, lo que está suponiendo un importante gasto sanitario, que en el caso de EE. UU. significa un incremento del 41 % entre los años 2007 y 2012. Que ello se deba a criterios comerciales o a cambios en las recomendaciones de las guías de práctica clínica es algo que se debe estudiar. Como ejemplo, señalan que cuando se comercializaron las glitazonas en el 2000 rápidamente se implantaron en las prescripciones de los DM2, y del mismo modo se retiraron tras publicarse el *affaire* de la rosiglitazona y el riesgo de infarto agudo de miocardio.

En la última década la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado diversas familias de fármacos, como

los derivados incretínicos: incretín-miméticos como los análogos del *glucagon like peptide 1* (GLP-1) a partir del 2005, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) en el 2006 y, últimamente, los inhibidores de los cotransportadores del receptor renal SGLT-2. En este período también se han introducido los diversos análogos de insulina, lo que de alguna manera ha hecho cambiar el hábito prescriptor de los médicos.

Presentamos un estudio sobre este cambio de tendencia de la prescripción y su coste en EE. UU., entre los años 1997 y 2012, en médicos a nivel ambulatorio. Para ello se utilizaron los datos del IMS Health National Disease and Therapeutic Index (NDTI), una base de datos en la que se registran los diagnósticos y las prescripciones asociadas de médicos a nivel ambulatorio de EE. UU. De este, se recogieron los datos de una muestra representativa de

3500 médicos en días aleatorios no consecutivos en cada trimestre. En cada día estudiado, los médicos completaron un formulario para cada paciente con datos demográficos, diagnóstico, tratamientos, etc.; cada visita con un tratamiento nuevo generó una «visita de tratamiento». El análisis se limitó a individuos con DM2 mayores de 35 años. Los datos aportados fueron analizados en su coste por el IMS Health National Prescription Audit (NPA) desde el 2008 hasta el 2012.

Según esto, las visitas ambulatorias por el motivo de la DM2 se incrementaron de 23 millones de visitas en 1997 (IC 95 %: 21-25) a 35 millones (IC 95 %: 32-37) en el 2007, y se redujeron a 31 millones en el 2012 (IC 95 %: 27-31).

Las biguanidas (metformina) entre los años 1997 y 2012 se incrementaron del 23 % (IC 95 %: 20-26) al 53 % (IC 95 %: 50-56) en las «visitas de tratamiento». La utilización de las sulfonilureas (SU) se redujo de una manera continua desde el año 1997, en el que suponían el 61 % (IC 95 %: 57-69) de las visitas de tratamiento, al 22 % (IC 95 %: 20-26) en el 2012.

Las glitazonas crecieron en su prescripción (como hemos adelantado) desde el 6 % (IC 95 %: 4-8) en el año 1997 hasta el 41 % (IC 95 %: 39-43) en el total de visitas en el 2005, pero cayeron en su prescripción al 16 % (IC 95 %: 14-18) en el 2012, el 96 % correspondió a la pioglitazona.

Desde el 2005, la utilización de los DPP-4 se incrementó hasta el 21 % (IC 95 %: 18-23 %) de las «visitas de tratamiento» en el 2012. Los GLP-1, por su parte, solo representan el 4 % de las visitas por DM2 en el 2012.

En cuanto al comportamiento prescriptor, ha habido un cambio respecto al número de fármacos por tratamiento, de modo que se ha incrementado la prescripción de uno a dos o más principios activos hasta un 40 %, entre los años 1997 y 2012. En lo que se refiere al gasto farmacéutico, se incrementó hasta un 61 % entre los años 2008 y 2012 básicamente por la utilización de insulina glargina y DPP-4.

Concluyen que, según el análisis de esta muestra representativa de la práctica prescriptora de los médicos a nivel ambulatorio de EE. UU., existirían cambios importantes en el tratamiento de los individuos con DM2, cambios que incluirían una caída en la prescripción de las SU y de las glitazonas, que ha sido compensada por la irrupción de los DPP-4 y a gran distancia por los GLP-1. La utilización de los análogos lentos de la insulina, básicamente la insulina glargina, se ha incrementado, y es la más utilizada como insulina basal. Los tratamientos «viejos» básicamente han sido cambiados por los nuevos.

- Turner LW, Nartey D, Stafford R.S, Singh S, Alexander GC. Ambulatory treatment of type 2 diabetes in the U.S., 1997-2012. *Diabetes Care* 2014;37(4):985-92. [Epub 2013 Nov 6].

Las sulfonilureas serían la opción más eficiente en el segundo escalón terapéutico

Ya comentamos el año pasado que, según el documento del Canadian Drug Expert Committee (CDEC) de julio del 2013, tras una búsqueda bibliográfica se señalaba que todas las familias de antidiabéticos hasta ese momento habían demostrado reducciones parecidas de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en asociación con metformina (MET). Algo que, por otro lado, ya había mostrado el metaanálisis de Phung et al. hacía cuatro años, en el que señalaba que cualquiera de las combinaciones posibles en tratamiento combinado a partir de MET tenía una eficacia parecida en reducciones porcentuales de la HbA_{1c} ; encontrándose la horquilla en el 0,64-0,97 % en comparación con placebo y no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ellas. El CDEC, según criterios de coste-eficacia, señalaba a la asociación de MET con sulfonilurea (SU) en la mayoría de los casos de diabetes tipo 2 (DM2) como la más conveniente. Estos

postulados de eficiencia han coincidido de alguna manera con las de diversas guías de práctica clínica con un trasfondo de servicio público, sea la del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), la canadiense, la del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad que recientemente comentamos, etc.

Es conocido que los objetivos de control para la prevención de complicaciones microvasculares han pasado de ser únicos y estrictos (< 7 %) a variar según las características del paciente con DM2 (yendo del 6,5 al 8,0 % según la edad, la evolución, la esperanza de vida, la comorbilidad, etc.). Para conseguir estos, sabemos que, cuando las modificaciones de los estilos de vida y la MET fallan a la hora de alcanzar el objetivo metabólico, se le añade un segundo fármaco; sin embargo, en este punto, como indican en este estudio que comentamos y que hemos señalado en otras

ocasiones, no existe un consenso claro basado en pruebas empíricas sobre qué fármacos añadir. La irrupción de nuevos fármacos, como la familia de derivados incretínicos, sobre todo de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), han desplazado a fármacos más antiguos pero más económicos, que se utilizaban en este nivel, como las SU. Esto ha supuesto un incremento desmedido en el gasto sanitario dedicado a esta partida terapéutica, sin que se perciban por ahora los beneficios. Y es que, ante la carencia de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen distintas moléculas, se hace difícil la comparación.

El estudio que comentamos, publicado recientemente en *Diabetes Care*, es un modelo simulado de base poblacional y control glucémico según «cadena de Márkov», que compara la efectividad real y el coste de las diferentes estrategias en individuos con diagnóstico reciente de DM2.

Para ello, se utiliza un modelo que distingue las diferencias entre los distintos regímenes en años de vida (AV) ajustado por calidad (QALY), la medicación y el coste por QALY necesarios para mantener un control glucémico adecuado desde el momento del diagnóstico hasta el desarrollo de una complicación relacionada con la DM2, básicamente enfermedad coronaria, ictus, ceguera, insuficiencia renal, amputación o muerte. Los regímenes farmacológicos se probaron utilizando los márgenes que actualmente se recomiendan para el control glucémico (6,5-8 %) e identificando en cada uno de ellos la salud, la calidad de vida y el coste.

Las asociaciones farmacológicas que se estudiaron fueron T1: la MET, SU e insulina (ISN); T2: MET, DPP-4 e ISN; T3: MET, agonista del *glucagon like peptide 1* e ISN; y T4: MET e ISN. En asociaciones T1-T3 se empezó con MET, se añadió un segundo agente que no fuera ISN si no se alcanzó el objetivo, tras lo que se cambió a ISN con combinación con MET. El modelo de Márkov se distribuyó en 10 niveles de HbA_{1c} promedio de un intervalo y con una progresión lineal según la edad. La población utilizada fue la

correspondiente a aquella referida a los individuos DM2 proporcionada por las aseguradoras privadas de EE. UU. Según este modelo, todos los regímenes terapéuticos proporcionan igual AV y QALY (años ganados ajustados por calidad de vida), independientemente de los objetivos metabólicos, pero aquellos con SU generaría menor coste por QALY y mayor tiempo de dependencia de la ISN. Según el control metabólico, un objetivo de HbA_{1c} de 7 % produciría mayor QALY que un objetivo mayor (8 %) para cualquier tipo de régimen terapéutico.

Concluyen que las SU en el segundo escalón terapéutico lograrían unos QALY comparables a otras opciones terapéuticas, pero a menor coste.

En opinión de este bloguero, este trabajo sirve para justificar de alguna manera que existan GPC con recomendaciones distintas en este nivel terapéutico, dada la falta de evidencias, y que, como no podía ser de otra manera, los fármacos más antiguos, en este caso SU, serían los más coste-efectivos. Cabe comentar que no todas las familias terapéuticas están representadas y que en individuos con DM2 recién diagnosticada no todas estas opciones serían las más adecuadas.

- Zhang Y, McCoy RG, Mason JE, Smith SA, Shah ND, Denton BT. Second-line agents for glycemic control for type 2 diabetes: are newer agents better? *Diabetes Care* 2014;37(5):1338-45.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Optimal use recommendations for second-line and third-line pharmacotherapy for patients with type 2 diabetes. CADTH Optimal Use Report 2013;3:iss. 1D. Disponible en: URL: www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_Diabetes_RecsReport_2nd_3rd-line_e.pdf. Último acceso: 30 de julio del 2013.
- Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303(14):1410-8.

Cuidado con el tratamiento insulínico en mayores de 80 años

La insulina (INS) es el fármaco sobre el que pivota en último término el tratamiento de la diabetes (DM), un tratamiento sustitutivo sin tope de dosis más que por sus efectos secundarios en forma de hipoglucemias. La aparición de nuevos análogos de insulina en la última década ha hecho que se incrementen las prescripciones por este tratamiento sustitutivo y, con ello, el riesgo de errores en la

dosificación y su traducción en hipoglucemias. La implicación de la Atención Primaria (médico y enfermería) en este tratamiento en nuestro país ha llevado al aumento de la autodeterminación de la sangre capilar y la prescripción de ISN basales como nunca se habían prescrito antes. Es de suponer que esto haya supuesto un crecimiento en el número de errores de dosificación y, con ello, más episodios

de hipoglucemias que hayan requerido a una tercera persona para su atención o que hayan acabado en urgencias. Por ello, no está de más comentar un artículo que analice, aunque no sea más que una estimación, los errores en forma de hipoglucemias relacionados con la ISN (EHRI) y que tenga como resultado la atención por servicios de urgencias u hospitalización.

Para ello, se determinaron las consultas a urgencias (CU) y las hospitalizaciones por EHRI sobre los datos proporcionados por 63 hospitales que participaron en el National Electronic Injury Surveillance System–Cooperative Adverse Drug Event Surveillance (NEISSCADES), un proyecto representativo de EE. UU., señalan. Mediante códigos en cada hospital, se determinaron las CU relacionadas con episodios de efectos adversos a la medicación. Por otro lado, se determinó el número de individuos con DM que utilizaron INS o antidiabéticos orales (ADO) a partir de la National Health Interview Survey (NHIS), una encuesta no institucionalizada de la comunidad. El período estudiado incluye CU entre enero del 2007 y diciembre del 2011, definiendo los conceptos de EHRI –glucemias inferiores a 70 mg/dl–, de «sobredosis», de «reacción a la INS», de «error en el uso de la ISN», etc. Con ello se estudió la situación (carga, tasas, características, etc.) de las CU relacionadas con las EHRI. Los 8100 casos de NEISSCADES hicieron una estimación de 97 648 (IC 95 %: 64 410–130 887) CU por EHRI cada año, de las que al menos un tercio (29,3 %; IC 95 %: 21,8–36,8 %) acabaron en ingreso hospitalario. Sin distinción de edad, aquellos con regímenes con ISN y ADO tuvieron menos visitas por hipoglucemias que aquellos que utilizaban la ISN sola (probablemente por haber más pacientes con DM1 y por la presencia de ADO, que disminuye las necesidades de ISN).

Un 60,9 % (IC 95 %: 51,3–69,9) de los pacientes de CU por EHRI presentaron secuelas neurológicas graves.

En la mitad de los casos (53,4 %) existieron niveles de glucemia de 50 mg/dl o menos. Hay que destacar que los individuos mayores de 80 años en tratamiento con ISN tuvieron el doble de CU, riesgo relativo (RR): 2,5 (IC 95 %: 1,5–4,3), y hasta cinco veces más ingresos hospitalarios por este motivo, RR: 4,9 (IC 95 %: 2,6–9,1), que aquellos con edades entre 45–64 años. Como características más sobresalientes en los EHRI, se encontró la falta de ingesta y la administración errónea de la ISN, como las causas principales de estos.

Recalcan la especial relevancia de los ingresos en mayores de 80 años y las altas tasas de secuelas neurológicas en este grupo de edad, lo que haría replantearse esta terapéutica a dichas edades (incluso retirarla en ciertos casos). Especial importancia tiene la programación y supervisión de las comidas y el riesgo de equivocaciones a la hora de utilizar las INS, así como ajustar objetivos metabólicos demasiado estrictos. Por último, se abre la discusión de si utilizar más ADO junto con la ISN prevendría de presentar hipoglucemias, sobre todo en ciertas edades.

Por otro lado, señalan en la editorial que cerca de 100 000 CU por EHRI cada año son más que los 71 500 infartos de miocardio que anualmente son causa de CU en ese país, con la diferencia que las hipoglucemias son responsabilidad directa del sistema sanitario.

- Geller AI, Shehab N, Lovegrove MC, Kegler SR, Weidenbach KN, Ryan GJ, et al. National estimates of insulin-related hypoglycemia and errors leading to emergency department visits and hospitalizations. *JAMA Intern Med* 2014;174(5):678–86.
- Lee SJ. So much insulin, so much hypoglycemia. *JAMA Intern Med* 2014;175(5):686–8.

Se despejan las dudas sobre el riesgo de pancreatitis y cáncer de páncreas en los derivados incretínicos

Todo lo que tenga que ver con la seguridad de las nuevas moléculas en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2) es bien recibido. Sobre el tema de las incretinas, se ha hablado mucho y se ha escrito más sobre sus posibles riesgos, y de si estos podían tener alguna trascendencia sobre nuestros pacientes.

En este aspecto, son bienvenidas las noticias de la Food and Drug Administration (FDA) y European Medicines

Agency (EMA), y más si lo hacen al unísono. Los casos de pancreatitis y de cáncer de páncreas (CP) surgidos por la utilización de los derivados incretínicos ha sido un motivo de preocupación de estas agencias en cuanto a evaluar su posible ratio riesgo/beneficio en los individuos con DM2. En este sentido, y en paralelo, ambas agencias han revisado los ensayos clínicos (ECA) y los estudios epidemiológicos al respecto, teniendo en cuenta en el apartado de «haber» sus ventajas en cuanto a la prevención de hipoglucemias y de la

mejoría y mantenimiento del peso corporal, y en su «debe», los riesgos de dichas patologías. En este aspecto, tanto la FDA como la EMA realizaron el año pasado profundas evaluaciones sobre la seguridad de estos productos tras la comunicación de casos de CP o de pancreatitis en pacientes que utilizaban dichos productos y teniendo en cuenta aquellos factores que podían confundir el análisis, debidos a la comunicación espontánea (dificultad para determinar la causalidad).

Estas evaluaciones, ahora finalizadas, incluyen datos hasta el 2013, así como estudios toxicológicos provenientes de animales (18 000 animales sanos). Los análisis microbiológicos de las muestras de estos modelos no encontraron efectos tóxicos pancreáticos o de pancreatitis. En cuanto al CP, no se encontró en ratas o ratones tras un tratamiento de dos años. A su vez, se exigió a las compañías realizar estudios en modelos animales con evaluación histopatológica del páncreas endocrino y con análisis de la morfología ductal y análisis histoquímico celular que permitiera determinar proliferación celular o la apoptosis. Tres de estos estudios se enviaron a la FDA para su revisión, y los resultados de este organismo han sido congruentes con los de las compañías farmacéuticas.

La evaluación de la FDA se basa, a su vez, en los datos de seguridad provenientes de 200 ECA y 41 000 individuos, de los que 28 000 fueron expuestos a derivados incretínicos, 15 000 expuestos durante 24 semanas o más, y 8500 a más de 52 semanas. Y la EMA, por su parte, sobre los datos de ECA de derivados incretínicos aprobados en Europa. Y es que los estudios previos a la comercialización de estos fármacos mostraron algunos desequilibrios en la incidencia de pancreatitis, aunque con un número de eventos muy pequeños.

El análisis sobre los datos provenientes de 14 611 individuos con DM2 en tratamiento con sitagliptina en 25 ECA no mostraron evidencias de incremento en el riesgo de pancreatitis o CP, señalan.

Los dos últimos ECA, de los que hablamos hace algún tiempo con respecto a la seguridad cardiovascular (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded [SAVOR] y Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care [EXAMINE]), mostraron tasas de pancreatitis muy bajas y similares a las del grupo placebo (22 frente a 16 en el SAVOR y 12 frente a 8 en el EXAMINE). En cuanto al CP, hubo 5 y 12 casos respectivamente en el SAVOR, y ninguno en el EXAMINE.

En cuanto a la revisión de estudios observacionales, cohortes o casos controles anidados y bases de datos administrativas, tanto la FDA como la EMA tienen revisores independientes sobre este tipo de estudios buscando la asociación entre los derivados incretínicos y las pancreatitis, de tal modo que han encontrado resultados inconsistentes a partir de estos estudios por la gran cantidad de deficiencias metodológicas. Por ello, tanto la FDA como la EMA, con los datos que actualmente se dispone, no avalan en este momento la asociación causal de los derivados incretínicos con el riesgo de pancreatitis o CP, aunque no hayan llegado a unas conclusiones definitivas y se sigan considerando estas patologías como riesgos potenciales.

- Egan AG, Blind E, Dunder K, De Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs—FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014;370(9):794-7.