

SITUACIONES ESPECIALES

- Pregunta 50.** ¿Qué tratamiento hipoglucemiante es el más adecuado en los pacientes con enfermedad renal crónica?
- Pregunta 51.** ¿Qué tratamiento hipoglucemiante es más efectivo en los pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2?
- Pregunta 52.** ¿Qué tratamiento hipoglucemiante es más efectivo en los pacientes mayores de 75 años?
- Pregunta 53.** ¿Qué tratamiento es más efectivo en los pacientes con insuficiencia cardíaca?
- Pregunta 54.** ¿Se precisaría una atención diferente a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en función del sexo?
- Pregunta 55.** ¿Cómo debemos hacer el abordaje de la deshabituación tabáquica?
- Pregunta 56.** ¿Cuál es la eficacia de las intervenciones para perder peso?
- Pregunta 57.** ¿Existe relación entre el hígado graso y la diabetes mellitus tipo 2?
- Pregunta 58.** ¿Cómo abordar el tratamiento de la diabetes en población inmigrante?

PREGUNTA 50

¿Qué tratamiento hipoglucemiante es el más adecuado en los pacientes con enfermedad renal crónica?

Sara Artola Menéndez

Médico de familia. Centro de Salud José Marv. Madrid

OBJETIVO DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

En los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), se debe planificar el tratamiento antidiabético a fin de minimizar el riesgo de episodios de hipoglucemia, mediante el establecimiento de unos objetivos de control glucémico seguros y una adecuada elección y dosificación de los fármacos antidiabticos^{1,2}.

Actualmente, se recomienda la individualización de los objetivos de control glucémico en función de las características clínicas y psicosociales del paciente³. Es difícil establecer unos objetivos basados en el filtrado glomerular (FG), ya que la mayoría de los estudios que han valorado el objetivo de control glucémico mediante la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) no tenían estratificados a los pacientes en función del FG o el aclaramiento de creatinina; a lo sumo el estado de la función renal se valor mediante los niveles de creatinina plasmática, por lo que las evidencias existentes en este sentido son limitadas. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) \leq 65 años de corta evolución y ERC leve (FG > 60 ml/min/1,73 m²), especialmente si presentan microalbuminuria, sin otra comorbilidad, estaría indicado alcanzar una HbA_{1c} del 6,5-7 %, ya que el control estricto de la glucemia, en estos casos, puede retrasar la progresión de la lesión renal^{3,4}. Por el contrario, en pacientes con DM2 de larga duración, con comorbilidad importante y ERC moderada-avanzada (FG < 60 ml/min/1,73 m²), dado su carácter de equivalente coronario, elevado riesgo de episodios de hipoglucemia y la ausencia de evidencias⁵ sobre la prevención de la progresión de la ERC, se recomienda un control glucémico menos intensivo (HbA_{1c} del 7,5-8 %) ³.

FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Metformina

Se elimina principalmente sin metabolizarse, por vía renal, mediante filtración glomerular y secreción

tubular. Los pacientes con insuficiencia renal son más susceptibles a su acumulación y al desarrollo de acidosis láctica. La ficha técnica indica que no debe utilizarse en pacientes que presenten un FG inferior a 60 ml/min/1,73 m² y se aconseja monitorizar anualmente la función renal. Sin embargo, la relación entre acidosis láctica y acumulación de metformina no está bien documentada⁶. Basándose en estudios observacionales, su empleo se considera razonablemente seguro en pacientes con FG de entre 45 y 60 ml/min/1,73 m², monitorizando la función renal cada 3-6 meses; si el FG está entre 30 y 45 ml/min/1,73 m², se recomienda reducir al 50 % la dosis de metformina, monitorizar la función renal cada tres meses y no iniciar nuevos tratamientos; cuando el FG es inferior a 30 ml/min/1,73 m², el uso de metformina debe evitarse⁷. La metformina debe suspenderse temporalmente cuando existan vómitos, diarreas u otras causas potenciales de deshidratación. Cuando se administren contrastes yodados o frente a una intervención quirúrgica mayor, se recomienda su suspensión 24 horas antes o, si no ha sido posible, retirarla el día de la prueba o intervención y esperar 48 horas para su reintroducción hasta comprobar la función renal del paciente⁸.

Sulfonilureas

Entre las sulfonilureas, la glibenclamida y la glimepirida se metabolizan en el hígado a metabolitos activos que conservan la acción hipoglucemiante y se eliminan por la orina, por lo que se acumulan en caso de ERC y pueden producir hipoglucemias graves de duración prolongada. El empleo de glibenclamida debe evitarse en pacientes con ERC de cualquier grado, puesto que es la sulfonilurea con mayor riesgo de hipoglucemia^{9,10}.

La gliclazida y la glipizida, tras su metabolización hepática, generan metabolitos inactivos que se eliminan en su mayor parte a través de la orina, de ahí que el riesgo de producir hipoglucemias graves es

menor. Pueden utilizarse en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada ($FG > 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ajustando la dosis y monitorizando cuidadosamente la función renal.

Glinidas

Las glinidas son fármacos secretagogos, por lo que su uso puede provocar hipoglucemias¹¹. Tienen un metabolismo hepático, con menos de un 10 % de eliminación renal y su semivida es más corta. La repaglinida puede utilizarse con cualquier grado de insuficiencia renal, incluso en pacientes en diálisis. Aunque algunos estudios no han encontrado diferencias en la tasa de episodios de hipoglucemia entre las glinidas y otros secretagogos⁹, en general se acepta que el riesgo de hipoglucemia asociado al uso de glinidas es menor que con las sulfonilureas¹².

Glitazonas

Las glitazonas tienen un metabolismo hepático, y su excreción por la orina es inferior al 2 %. No hay acumulación de metabolitos activos en la ERC. La pioglitazona se asocia a retención hidrosalina, edemas e incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca¹³; la retención hidrosalina es máxima cuando se usa en combinación con insulina. Aunque la pioglitazona puede utilizarse en cualquier grado de ERC, sus efectos adversos (edemas, insuficiencia cardíaca, fracturas, riesgo de carcinoma de vejiga etc.) limitan su indicación. La recomendación es emplearla con precaución en pacientes con $FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ y evitar su indicación cuando el $FG \text{ sea } < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

Entre los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) están la sitagliptina, la vildagliptina y la saxagliptina. Se eliminan en su mayor parte mediante excreción renal, bien sin metabolizar (sitagliptina) o como metabolitos activos (vildagliptina y saxagliptina). La sitagliptina se puede usar en dosis de 50 y 25 mg cuando el $FG \text{ sea de } 50\text{-}30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ y $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (incluyendo diálisis), respectivamente¹⁴. La vildagliptina se debe usar en dosis de 50 mg si el $FG \text{ es } < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, incluida la ERC en estadio 5¹⁵. La saxagliptina se debe administrar en dosis de 2,5 mg en los pacientes con $FG < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ¹⁶. La linagliptina tiene una eliminación hepatobiliar y no requiere ajuste de dosis^{17,18}.

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, al no sufrir un metabolismo específico hepático ni renal, ni eliminarse por las heces o la orina, podrían ser fármacos seguros y sin necesidad de ajuste de dosis en pacientes con ERC. Su uso está li-

mitado por los potenciales efectos adversos y la falta de experiencia clínica en estos casos. La exenatida, la exenatida LAR y la lixisenatida pueden emplearse sin ajuste de dosis en pacientes con $FG > 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. La exenatida puede administrarse en pacientes con $FG \text{ entre } 30 \text{ y } 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, procediendo a una cuidadosa escalada de dosis (la dosis máxima es de 5 μg cada 12 horas)¹⁹. La lixisenatida, según su ficha técnica, también puede emplearse con precaución en estos casos²⁰.

Inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2

Los inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 como la dapagliflozina, la canagliflozina y la empagliflozina actúan inhibiendo la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal. La eficacia de los inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 depende de la función renal, por lo que se reduce en pacientes con ERC moderada y es prácticamente nula en la ERC avanzada²¹. La dapagliflozina no está indicada si la $FG \text{ es } < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ²². En pacientes que toleran bien la canagliflozina con un $FG \text{ constantemente por debajo de } 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, la dosis de canagliflozina se debe ajustar o mantenerse en 100 mg una vez al día e interrumpir si el $FG \text{ se mantiene constantemente por debajo de } 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ²³. La empagliflozina también puede mantenerse en dosis de 10 mg/día si el $FG \text{ desciende sistemáticamente por debajo de } 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, y debe interrumpirse cuando el $FG \text{ se encuentre sistemáticamente por debajo de } 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ²⁴.

Insulina

La insulina no precisa ajuste de la dosis mientras el $FG \text{ no descienda a menos de } 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; por debajo de este FG , la dosis debe reducirse en aproximadamente un 25 %, y si baja de $20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, se reducirá un 50 %²⁵.

ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE

En todos los pacientes con un **FG estimado superior a $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$** , la metformina sigue siendo el fármaco de primera línea en el tratamiento de la DM2. Si con metformina en monoterapia no se consigue el objetivo de control glucémico, se puede asociar un iDPP-4 o bien repaglinida. La gliclazida puede ser otra opción por ser la sulfonilurea con menor riesgo de hipoglucemias y evidencias de protección renal^{4,9,10}. Si no se alcanzase el control adecuado, se debería añadir insulina basal.

Cuando el **FG está entre $30 \text{ y } 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$** , es recomendable reducir la dosis de metformina y monitorizar la función renal. Los iDPP-4 pueden utilizarse ajustando la dosis según se requiera. La repaglinida es otra alternativa, dada su eliminación

por vía biliar. Si con la combinación de un iDPP-4 y repaglinida no se alcanzase el objetivo de control, se pasaría a una insulina basal.

En pacientes con **FG < 30 ml/min/1,73 m²** o en diálisis, la experiencia con los fármacos antidiabéticos no insulínicos es muy limitada, por lo que el tratamiento de elección debe ser la insulina. No obstante, en los pacientes con hiperglucemia no muy marcada, tanto

la repaglinida como los iDPP-4 son alternativas que se han de valorar. La linagliptina puede emplearse también en pacientes diabéticos en diálisis, incluso sin ajuste de dosis.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2+	En los pacientes ≤ 65 años con DM2 de corta evolución y ERC leve (FG > 60 ml/min/1,73 m ²), especialmente si presentan microalbuminuria, sin otra comorbilidad, estaría indicado alcanzar una HbA _{1c} del 6,5-7 %
2++	En la DM2 de larga duración, con comorbilidad importante, o ERC moderada-avanzada (FG < 60 ml/min/1,73 m ²), se recomienda un control glucémico menos intensivo (HbA _{1c} del 7,5-8 %)
Grado de recomendación	Recomendación
B	Si el FG está entre 30 y 45 ml/min/1,73 m ² , se recomienda reducir al 50 % la dosis de metformina y no utilizarla en FG < 30 ml/min/1,73 m ²
A	Se aconseja no emplear sulfonilureas con FG < 45 ml/min/1,73 m ²
B	Puede administrarse repaglinida en pacientes con DM2 con FG < 30 ml/min/1,73 m ²
B	La sitagliptina, la vildagliptina y la saxagliptina pueden utilizarse con una reducción de la dosis al 50 % cuando el FG sea de 50-30 ml/min/1,73 m ² . La linagliptina puede emplearse en cualquier grado de ERC, incluso en pacientes en diálisis
✓	Puede usarse insulina con FG < 40 ml/min/1,73 m ² reduciendo su dosis al 25 % hasta 20 ml/min/1,73 m ² y al 50 % en FG < 20 ml/min/1,73 m ²
DM2: diabetes mellitus tipo 2; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; HbA _{1c} : hemoglobina glucosilada.	

BIBLIOGRAFÍA

- Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E. Documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34(1):1-12.
- Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, De Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care* 2014;37:2864-83.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2015;38:140-9.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;9590:829-40.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;9131:837-53.
- Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;312(24):2668-75.
- Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431-7.
- Alonso-García A, Moreno Gómez R, Miranda Guardiola F, Artola-Menéndez S, Lisbona-Gil A; Sociedad Española de Cardiología. Control glucémico de los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 tratados mediante procedimientos de cardiología intervencionista. Grupo de Trabajo de Corazón y Diabetes. Sociedad Española de

- Cardiología. Sociedad Española de Diabetes. *Med Clin (Barc)* 2012;138:207. e1-5.
9. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007;2:389-94.
 10. Skoff RA, Waterbury NV, Shaw RF, Egge JA, Cantrell M. Glycemic control and hypoglycemia in Veterans Health Administration patients converted from glyburide to glipizide. *J Manag Care Pharm* 2011;9:664-71.
 11. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303:1410-8.
 12. Hasslacher C; Multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003;3: 886-91.
 13. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;10:1180-8.
 14. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, Sheng D, González E, Davies MJ, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:545-55.
 15. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:947-54.
 16. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren M, Suchower L, Gause-Nilsson I, et al. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomized controlled 52-week efficacy and safety study. *Int J Clin Pract* 2011;65:1230-9.
 17. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, Ring A, Retlich S, Heise T, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:939-46.
 18. McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S, Sauce C, Von Eynatten M, et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013;36:237-44.
 19. Ficha técnica de la liraglutida. Disponible en: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf.
 20. Ficha técnica de la lixisenatida. Disponible en: URL: http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2013/20130201125120/anx_125120_es.pdf.
 21. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262-74.
 22. Ficha técnica de la dapagliflozina. Disponible en: URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121112124487/anx_124487_es.pdf.
 23. Ficha técnica de la canagliflozina. Disponible en: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf.
 24. Ficha técnica de la empagliflozina. Disponible en: URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128562/anx_128562_es.pdf.
 25. Iglesias P, Díez JJ. Insulin therapy in renal disease. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:811-23.

PREGUNTA 51

¿Qué tratamiento hipoglucemiante es más efectivo en los pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2?

Lourdes Carrillo Fernández

Médico de familia. Centro de Salud de La Victoria de Acentejo (Santa Cruz de Tenerife)

INTRODUCCIÓN. VOLUMEN DE EVIDENCIA

La asociación entre sobrepeso-obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha quedado claramente establecida, así como el potencial efecto negativo del exceso de grasa, en especial su acúmulo perivisceral sobre la morbimortalidad.

Una de las variables más relevantes utilizadas en la elección del tratamiento farmacológico de la DM2 es, precisamente, el efecto sobre el peso corporal, y así lo reflejan la mayoría de las guías clínicas para el tratamiento de la diabetes mellitus (DM). Además de otros factores que se han de tener en cuenta en la decisión terapéutica (función renal, riesgo de hipoglucemia, etc.), cada vez se da más importancia a la opinión del propio paciente en la elección del fármaco¹.

Un aspecto relevante que se debe considerar es la definición de obesidad, hasta ahora basada en un parámetro (el índice de masa corporal) que resulta arbitrario e impreciso para valorar efectivamente la cantidad y la distribución de la grasa corporal. Actualmente, se sabe que la distribución de la grasa (y en especial un acúmulo de esta en la región abdominal), incluso en pacientes con un índice de masa corporal $< 30 \text{ kg/m}^2$, se relaciona con una alta morbimortalidad².

Entre las opciones terapéuticas utilizadas en el tratamiento de la DM2, existen fármacos, como los inhibi-

dores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) y la metformina, con un efecto neutro sobre el peso, y otros, como los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y los inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), que se asocian con una reducción de peso (tabla 1). Algunos de estos fármacos han mostrado beneficios adicionales sobre la presión arterial y otros factores de riesgo vascular, así como efectos nefroprotectores y neuroprotectores, lo que supondría un beneficio en el tratamiento de los pacientes¹.

Existe una fuerte evidencia de que el control de la obesidad a través de una intervención sobre el estilo de vida puede retrasar la progresión de prediabetes a DM, y puede ser beneficioso en el tratamiento de la DM¹.

En cuanto al efecto de los nuevos fármacos, una revisión sistemática de los análogos del GLP-1 de la Cochrane de 2011, que incluyó 17 ensayos clínicos aleatorizados de unas 26 semanas de duración, encontró que los análogos del GLP-1 estudiados (exenatida y liraglutida) producen una mayor pérdida de peso que sus comparadores³.

Se han publicado varios metaanálisis y revisiones sistemáticas sobre el efecto de los iSGLT-2. Una de ellas, publicada en 2013⁴, mostró una disminución de peso de 1,8 kg (intervalo de confianza del 95 %: -3,50 a 0,11) de los iSGLT-2 en comparación con otros antidiabéticos orales.

Tabla 1

Clasificación de fármacos antidiabéticos por sus efectos sobre el peso corporal

Disminuyen el peso	Efecto neutro sobre el peso	Aumentan el peso
<ul style="list-style-type: none">Análogos del péptido similar al glucagón tipo 1Transportador de sodio-glucosa tipo 2	<ul style="list-style-type: none">Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4Metformina	<ul style="list-style-type: none">SulfonilureasInsulinaGlinidasAcarbosa

Otra revisión sistemática analizó el perfil de seguridad de los iDPP-4 y de los iSGLT-2, añadidos a metformina en pacientes con DM2, y concluye que ambos grupos de fármacos tienen un perfil de seguridad favorable⁵, aunque posteriormente la European Medicines Agency (EMA) ha comunicado una alerta respecto a casos de cetoacidosis metabólica relacionada con la toma de iSGLT2⁶.

Un reciente metaanálisis que estudia la seguridad y eficacia de fármacos hipoglucemiantes añadidos a metformina mostró que los iSGLT-2 se asocian con una pérdida significativa de peso en comparación con placebo (entre 2,08 y 2,17 kg). Comparados con otros fármacos, la pérdida de peso también fue mayor y estadísticamente significativa para los iSGLT-2, cuando se compararon con sulfonilureas, tiazolidinedonas e insulina largina (3,81-4,61 kg), pero no cuando se compararon con análogos del GLP-1, miglitol y la asociación empagliflozina/linagliptina⁷.

Recientemente, en el estudio de seguridad cardiovascular realizado con empagliflozina (EMPA-REG)⁸ en pacientes con DM2 de alto riesgo cardiovascular y tras 3,1 años de seguimiento, se obtuvo una disminución del objetivo primario conjunto (muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal) en el grupo de intervención con empagliflozina (*hazard ratio*: 0,86 [intervalo de confianza del 95 %: 0,74-0,99]; *p* = 0,04).

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2016. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 1):S6-12.
2. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofre JC, Escalada J, Santos S, Millan D, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:286-94.
3. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10):CD006423.
4. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;159(4):262-74.
5. Kawalec P, Mikrut A, Lopuch S. The safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors or sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors added to metformin background therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30(4):269-83.
6. European Medicines Agency. Assessment report. SGLT2 inhibitors: PRAC makes recommendations to minimise risk of diabetic ketoacidosis. 2016.

APLICABILIDAD

Estos resultados son aplicables en nuestros pacientes, considerando además la elevada prevalencia de obesidad en nuestro medio y que el aumento de peso tiene un efecto negativo sobre la adherencia⁷, y que esta aumenta con la toma de decisiones compartida con el paciente⁸.

CONSISTENCIA

Todas las guías sobre la DM2 (nacionales e internacionales) destacan la importancia de la pérdida de peso en el paciente con sobrepeso u obesidad, incluso antes de la aparición de la DM, teniendo en cuenta que los beneficios de la pérdida de peso sobre el control glucémico son más importantes en los momentos iniciales precisamente por conservarse aún cierta secreción de insulina y por la reversibilidad de la disfunción de la célula β .

Por otro lado, sitúan a los iDPP-4, y sobre todo a los análogos del GLP-1 e iSGLT-2, como fármacos de elección añadidos a la metformina en el tratamiento del paciente con obesidad y en algunos pacientes con sobrepeso y otros factores de riesgo^{1,9,10}.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 2.

- Disponible en: URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_ [ultimo acceso: marzo de 2016].
7. Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y, et al. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *PloS One* 2015;10(4):e0125879.
 8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
 9. Hauber AB, Mohamed AF, Johnson FR, Falvey H. Treatment preferences and medication adherence of people with type 2 diabetes using oral glucose lowering agents. *Diabet Med* 2009;26:416-24.
 10. Carratalá-Munuera MC, Gil-Guillén VF, Orozco-Beltrán D, Navarro-Pérez J, Caballero-Martínez F, Álvarez-Guisasola F, et al. Barriers associated with poor control in Spanish diabetic patients. A consensus study. *Int J Clin Pract* 2013;67:888-94.
 11. Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM, Sangrós FJ, et al. Recomendaciones para el

Tabla 2 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2+	La normalización del peso en individuos con sobrepeso u obesidad retrasa la aparición de la diabetes y supone una mejora en el control de la enfermedad
1+	Es importante considerar el efecto sobre el peso de los fármacos hipoglucemiantes utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, así como otros fármacos o condiciones que incidan negativamente sobre el peso
1++	Los fármacos con mayor efecto sobre el peso (análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 e inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2) son eficaces en el control glucémico y se han mostrado seguros cuando se añaden a la metformina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2
1+	La disminución de peso y la participación en la toma de decisiones por parte del paciente mejoran la adherencia terapéutica y la consecución de objetivos
Grado de recomendación	Recomendación
B	Se recomienda la medición y registro en la historia clínica del índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura en todos los pacientes
E	En la elección de medicamentos hipoglucemiantes en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con sobrepeso u obesidad, siempre que sea posible, hay que considerar su efecto sobre el peso, eligiendo aquellos con efecto neutro o que produzcan disminución de este
A	En pacientes obesos que han padecido enfermedad cardiovascular o de alto riesgo cardiovascular con filtrado glomerular > 30 ml/min/1,73 m ² , se recomienda añadir empagliflozina al tratamiento con metformina u otro fármaco antidiabético
A	Si la reducción de peso es importante y difícil de conseguir solo con un programa de dieta y ejercicio físico, los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 y transportador de sodio-glucosa tipo 2 suponen una opción eficaz
B	Siempre que sea posible, el paciente debe participar en la toma de decisiones en cuanto a la elección del fármaco

tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. Diabetes Práctica 2014;05:18-20.

12. Gómez Huelgas R, Gómez Peralta F, Carrillo Fernández L, Galve E, Casanueva FF, Puig Domingo

M, et al. Hacia un manejo integral del paciente con diabetes y obesidad. Posicionamiento de la SEMI, SED, redGDPS, SEC, SEEDO, SEEN, SEMERGEN y SemFyC. Rev Clin Esp 2015;215(9):505-14.

PREGUNTA 52

¿Qué tratamiento hipoglucemiante es más efectivo en los pacientes mayores de 75 años?

Francisco Javier Sangrós González

Médico de familia. Centro de Salud Torrero-La Paz. Zaragoza

La efectividad del tratamiento hipoglucemiante en los pacientes mayores de 75 años se determinará según su capacidad de controlar los niveles glucémicos y la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y también según su capacidad de evitar el riesgo de hipoglucemias, caídas, mareos o el deterioro cognitivo.

El volumen de la evidencia de la literatura médica en este campo es muy escaso. Hasta hace poco tiempo era infrecuente incluir a ancianos en ensayos clínicos aleatorizados (ECA)¹ y era ocasional incluir a mayores de 75 años²: la edad en el 65,7 %, la comorbilidad en el 76,8 %, la polifarmacia en el 29,5 % y el deterioro cognitivo en el 18,4 % figuraban como criterios de exclusión en una revisión de 440 ECA en diabetes mellitus (DM). No disponemos de una revisión de la Cochrane que ayude a resolver la cuestión. **¿Nos pueden ayudar las guías de práctica clínica (GPC)?**

El algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la DM tipo 2 de la RedGDPS³ recomienda siempre dieta y ejercicio y, posteriormente, **metformina** (MET) como tratamiento de primera línea en mayores de 75 años o pacientes frágiles. Dado que la edad avanzada se asocia a un riesgo elevado de hipoglucemia, aconseja un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) en el segundo escalón. Recomienda vigilar la función renal (filtrado glomerular estimado). **La guía europea del paciente diabético anciano y el consenso sobre el tratamiento de la DM tipo 2 en el paciente anciano en España** proponen unos algoritmos terapéuticos similares al de la RedGDPS^{4,5}. En general, las GPC específicas para ancianos están destinadas a mayores de 65 años.

La Canadian Diabetes Association⁶ recomienda agentes inductores de la secreción de insulina en sujetos delgados y fármacos que mejoren la resistencia insulínica en pacientes obesos. Resalta la ausencia de ECA con MET en ancianos. Las **sulfonilureas** (SU) deben usarse con precaución por el

riesgo de hipoglucemias graves, que aumenta exponencialmente con la edad. La gliclazida y la glimepirida son de elección frente a la glibenclamida. Las **glinidas** producen menos hipoglucemias que las SU. Los **iDDP-4** son igual de efectivos en jóvenes que en ancianos, causan muy pocas hipoglucemias y no producen aumento de peso. En referencia a la **insulina**, aconseja valorar la capacidad del anciano para utilizarla. Puede emplearse asociada a antidiabéticos orales, y recomienda el uso de análogos de acción lenta porque producen menos hipoglucemias.

UpToDate («Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in the Older Patient»)⁷ resalta las medidas higienicodietéticas por su efectividad en pacientes mayores de 65 años⁸, que disminuyen la HbA_{1c} un 0,5 %. Las recomendaciones que se presentan están basadas en ensayos llevados a cabo en la población general y se apoyan en la American Geriatrics Society, la American Diabetes Association (ADA)^{9,10}, la International Diabetes Federation (IDF) y el Grupo Europeo de Diabetes en el Anciano.

Las recomendaciones de la ADA de 2015¹¹ hacen una revisión general de los tratamientos farmacológicos y abogan por ser cuidadosos en el uso de fármacos y en la monitorización de estos.

La guía de la IDF («Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes - 2013»)¹² considera la MET como tratamiento de primera línea. Las SU pueden utilizarse si no se tolera la MET o si está contraindicada. Se debe evitar la glibenclamida. También se puede considerar un iDPP-4 si se puede financiar. Las glinidas se usarán en la hiperglucemia posprandial y frente a los **hábitos erráticos** de comidas.

Para la segunda línea de tratamiento recomienda asociar una SU a la MET. La alternativa sería un iDPP-4. Si los agentes orales están contraindicados o no se toleran de forma adecuada, la insulina de larga duración es una opción.

La tercera línea incluiría la triple terapia oral, el uso de insulina basal o premezclas. El uso de análogos de péptido similar al glucagón tipo 1 puede ser problemático por sus efectos gastrointestinales, y la pérdida de peso puede ser peligrosa en ancianos frágiles con bajo peso.

Las GPC recomiendan el empleo de **MET** como fármaco de primera línea. La evidencia en ancianos diabéticos es escasa. El estudio REACH¹³ mostró un beneficio sobre la mortalidad a los dos años de los pacientes con aterotrombosis tratados con MET. La fragilidad atenúa el beneficio de la MET¹⁴. Paradójicamente, la mayor evidencia de los efectos beneficiosos de la MET en ancianos la encontramos en los estudios comparativos llevados a cabo por los nuevos fármacos, sobre todo los iDPP-4¹⁵.

Las **SU** de segunda y tercera generación se constituyen como una opción terapéutica frente a la MET. Una revisión de la Cochrane compara ambos fármacos¹⁶, pero la edad de los pacientes incluidos en la revisión estaba entre 55 y 60 años.

Una revisión de la Organización Mundial de la Salud (medicamentos esenciales) sobre las SU en adultos¹⁷ recomienda no usar glibenclamida en mayores de 60 años. Sugiere la gliclazida.

Los **iDPP-4** son bien tolerados en ancianos. Pueden administrarse si hay enfermedad renal y bajo riesgo de hipoglucemia. Disminuyen la HbA_{1c} un 0,5-0,8 %. Recientes estudios han mostrado seguridad cardiovascular, pero no superioridad^{18,19}. El estudio SAVOR incluyó a 1169 mayores de 75 años en el grupo de la saxagliptina. En este grupo hubo

más ingresos por insuficiencia cardíaca (*hazard ratio*: 1,27 [1,07-1,51]). El estudio EXAMINE incluyó a 973 mayores de 65 años en el grupo de la alogliptina. Una revisión de un conjunto de 25 ECA, doble ciego, multicéntricos, con sitagliptina y en pacientes mayores de 65 años demuestra la seguridad y la eficacia del fármaco²⁰. La vildagliptina fue el primer iDPP-4 en presentar un estudio ($n = 133$) en mayores de 75 años²¹. La linagliptina también se ha valorado en este grupo de edad²².

El uso de los **agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1**¹⁵ es limitado. Pequeños estudios muestran una eficacia y tolerancia similares en los jóvenes y ancianos. Pueden provocar hipoglucemias y no se consideran apropiados en pacientes frágiles²³⁻²⁵.

Respecto a las **insulinas**, se preconiza el uso de análogos de acción lenta: insulina glargina y detemir. Recientes estudios con insulina degludec muestran menos episodios de hipoglucemia²⁶⁻²⁸.

A modo de resumen, podemos decir que **las GPC** de mayor relevancia resaltan la falta de estudios clínicos realizados en ancianos de la población general y **proponen la MET como fármaco de elección**. En los diabéticos mayores de 75 años los ECA son anecdóticos y las poblaciones estudiadas no son semejantes a la población general que atendemos en la consulta.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación	
Nivel de evidencia	
2-	La MET disminuye la mortalidad a dos años en población aterotrombótica
1-	La SU de larga duración (glibenclamida y primera generación de SU) suponen un mayor riesgo de hipoglucemias en personas ancianas con DM2
1++	Los iDPP-4 presentan suficientes ensayos clínicos aleatorizados en población anciana con DM2, con reducciones de la HbA _{1c} del 0,6 %, sin riesgo de hipoglucemias
Grado de recomendación	
C	Se recomienda comenzar el tratamiento de las personas ancianas con MET, cuando no puedan cumplir sus objetivos individuales con dieta y ejercicio
D	Como segundo escalón se sugiere añadir a la MET iDPP-4 o SU (preferentemente, la gliclazida o la glimepirida)
C	Se aconseja tener en cuenta el filtrado glomerular en los pacientes mayores de 75 años priorizando los iDPP-4 en el filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m ² , de forma que la repaglinida queda como segunda opción
D	Se sugieren objetivos de HbA _{1c} menos estrictos (7,5-8,5 %) en los pacientes con DM2 y mayores de 75 años
DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA _{1c} : hemoglobina glucosilada; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; MET: metformina; SU: sulfonilureas.	

BIBLIOGRAFÍA

1. Cruz-Jentoft A, Carpena-Ruiz M, Montero-Errasquín B, Sánchez-Castellano C, Sanchez-García E. Exclusion of older adults from ongoing clinical trials about type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2013;61(5):734-8.
2. Cox L, Kloseck M, Crilly R, McWilliam C, Diachun L. Underrepresentation of individuals 80 years of age and older in chronic disease clinical practice guidelines. *Can Fam Physician* 2011;57:e263-9.
3. Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM, Sangrós J; en nombre de la RedGDPS. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. 2014. Disponible en: URL: <http://www.redgdps.org/>.
4. Sinclair A, Morley JE, Rodríguez-Mañas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13(6):497-502.
5. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, et al. en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. *Med Clin (Barc)* 2013;140(3):134.e1-134.e12.
6. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Methods. Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S1-S212.
7. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the older patient. 2015. Disponible en: URL: <http://www.uptodate.com>.
8. Miller CK, Edwards L, Kissling G, Sanville L. Nutrition education improves metabolic outcomes among older adults with diabetes mellitus: results from a randomized controlled trial. *Prev Med* 2002;34:252.
9. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(12):2342-56.
10. American Geriatrics Society Expert Panel on Care of Older Adults with Diabetes Mellitus, Moreno G, Mangione CM, Kimbro L, Vaisberg E. Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 update. *J Am Geriatr Soc* 2013;61(11):2020-6.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015: older adults. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S67-9.
12. IDF. Global guideline for managing older people with type 2 diabetes.
13. Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson PW, Smith Jr SC, Goto S, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010;170:1892-9.
14. Wang CP, Lorenzo C, Espinoza SE. Frailty attenuates the impact of metformin on reducing mortality in older adults with type 2 diabetes. *J Endocrinol Diabetes Obes* 2014;2(2). pii: 1031.
15. Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2013;39(3):179-90.
16. Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J, Gluud CH, Vaag A, Sonne D, et al. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ Open* 2014;2(3):E162-75.
17. Chanal H. Should elderly patients with type 2 diabetes be treated with glibenclamide (glyburide) or different sulphonylurea? Geneva: World Health Organization; 2013.
18. White WB, Bakris GL, Bergenstal RM, Cannon CP, Cushman WC, Fleck P, et al. EXamination of cArdiovascular outcoMes with alogliptin versus standard of care in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011;162:620-6.
19. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Eng J Med* 2013;369:1317-26.
20. Round EM, Engel SS, Golm GT, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety of Sitagliptin in Elderly patients with type 2 diabetes: a pooled analysis of 25 clinical studies. *Drugs Aging* 2014;31:203-14.
21. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Shao Q, Kothny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(1):55-64.
22. Pratley RE. Linagliptin use in older individuals with type 2 diabetes. *Clin Interv Aging* 2014;9:1109-14.
23. Pencek R, Blickensderfer A, Li Y, Brunell SC, Chen S. Exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes: effectiveness and tolerability in patient subpopulations. *Int J Clin Pract* 2012;66(11):1021-32.
24. Bode BW, Brett J, Falahati A, Pratley RE. Comparison of the efficacy and tolerability profile of liraglutide, a once-daily human GLP-1

analog, in patients with type 2 diabetes ≥ 65 and < 65 years of age: a pooled analysis from phase III studies. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9(6):423-33.

25. Hanefeld M, Berria R, Lin J, Aronson R, Darmon P, Evans M, et al. Lixisenatide treatment for older patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on oral antidiabetics: meta-analysis of five randomized controlled trials. *Adv Ther* 2014;31(8):861-72.
26. Karnieli E, Baeres F, Dzida G, Ji Q, Ligthelm R, Ross S, et al.; SOLVE Study Group. Observational study of once-daily insulin detemir in people with type 2 diabetes aged 75 years or older: a sub-analysis of data from the Study of Once daily LeVEmir (SOLVE). *Drugs Aging* 2013;30:167-75.
27. Lee P, Chang A, Blaum C, Vlajnic A, Gao L, Halter J. Comparison of safety and efficacy of insulin glargine and neutral protamine hagedorn insulin in older adults with type 2 diabetes mellitus: results from a pooled analysis. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(1):51-9.
28. Sorli Ch, Warren M, Oyer D, Mersebach H, Johansen T, Gough S. elderly patients with diabetes experience a lower rate of nocturnal hypoglycaemia with insulin degludec than with insulin glargine: a meta-analysis of phase IIIa trials published. *Drugs Aging* 2013;30:1009-18.

PREGUNTA 53

¿Qué tratamiento es más efectivo en los pacientes con insuficiencia cardíaca?

Manel Mata Cases

Médico de familia. Centro de Atención Primaria La Mina. Sant Adrià de Besòs (Barcelona)

INTRODUCCIÓN

No disponemos de ensayos clínicos específicos de tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) que permitan establecer una recomendación sobre cuál debe ser el tratamiento antidiabético más adecuado. De hecho, en ninguno de los principales estudios de seguridad cardiovascular exigidos por la Food and Drug Administration (FDA) publicados o todavía en marcha se considera esta complicación en la variable principal de resultados cardiovasculares combinados. En general, se trata de pacientes polimedicados que requieren un seguimiento estrecho de su enfermedad cardiológica y en los que el tratamiento de la hiperglucemia, como en tantas otras situaciones, no ha demostrado beneficios en términos de complicaciones crónicas de la enfermedad. A la hora de fijar los objetivos de hemoglobina glucosilada para iniciar o introducir cambios terapéuticos, se debe tener en cuenta la expectativa de vida del paciente evaluando la posibilidad de utilizar estrategias de control glucémico menos estrictas en pacientes ancianos, polimedicados, con diabetes de larga evolución (> 10 años), complicaciones avanzadas o comorbilidad significativa (con especial atención a la insuficiencia renal) o con especial riesgo de desarrollar hipoglucemias¹. En este sentido, el algoritmo de la RedGDPS recomienda que, en pacientes con edad avanzada, alta comorbilidad y expectativa de vida reducida, los objetivos de control glucémico sean menos estrictos, y es aceptable un objetivo de hemoglobina glucosilada del 7,5 % o incluso del 8,5 % (en pacientes mayores de 75 años) como parámetro de referencia para realizar progresión o cambios del tratamiento hipoglucemiante^{1,2}.

En cuanto a los antidiabéticos que se han de utilizar, sabemos que únicamente están contraindicadas las glitazonas por el riesgo de retención hidrosalina y el consiguiente aumento del riesgo de desencadenarla o agravarla², y que la metformina, según la ficha

técnica, no debería emplearse en grados avanzados de la enfermedad (clases III-IV de la New York Heart Association [NYHA]). Sin embargo, la propia European Society of Cardiology (ESC), en su guía de práctica sobre IC, reconoce que se utiliza ampliamente y de manera segura en estos de pacientes, por lo que únicamente señala que debe suspenderse en caso de insuficiencia renal grave².

Para el resto de antidiabéticos, se deben considerar las ventajas e inconvenientes de cada fármaco y las posibles interacciones con los fármacos específicos de la IC y que pueden causar efectos adversos o dificultar el cumplimiento del paciente. Así, por ejemplo, aunque en pacientes obesos podría estar indicado el uso de un agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 en el segundo o tercer escalón terapéutico, no parecen de entrada los más adecuados en pacientes con IC por sus frecuentes efectos adversos gastrointestinales (náuseas especialmente), pérdida de peso, incremento de la frecuencia cardíaca y el retardo en la absorción de fármacos que pueden afectar al tratamiento de la IC¹. En el caso de los inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2, que podrían ser especialmente útiles en pacientes obesos, también debemos ser muy prudentes y no se recomienda su uso en pacientes tratados con diuréticos de asa por la posible depleción hídrica, hipotensión e incluso síncope¹, lo que sin duda limita su indicación en numerosos pacientes.

En el caso de sulfonilureas, glinidas e insulina, el riesgo de hipoglucemia debe tenerse en cuenta, por lo que es preferible mantener niveles de control glucémico no demasiado estrictos para evitarlas. Debemos recordar que la hipoglucemia grave puede producir arritmias, eventos isquémicos o accidentes cerebrovasculares y se asocia a un incremento de la mortalidad³, aunque no puede descartarse que la hipoglucemia grave sea un marcador de fragilidad y, consecuentemente, de la mortalidad.

Aunque en la ficha técnica de las insulinas se alerta del posible riesgo de IC por retención hidrosalina, en el ensayo clínico ORIGIN, pacientes con riesgo alto de enfermedad cardiovascular más glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de corta duración recibieron insulina glargina o tratamiento estándar (principalmente metformina y sulfonilureas). Durante los 6,2 años de duración del período de seguimiento, no hubo diferencias en las hospitalizaciones por IC entre ambos grupos de tratamiento⁴. Por tanto, en pacientes con IC se debe tener precaución al inicio del tratamiento y ajustar las dosis de los diuréticos si es preciso.

Finalmente, en cuanto a los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4), que son un grupo de fármacos con bajo riesgo de hipoglucemia y que no se asocian a incremento de peso (lo que, inicialmente, los haría preferibles a las sulfonilureas), ha surgido una señal de alerta respecto al riesgo de hospitalización por IC con la saxagliptina, lo que hace que sea prudente no prescribirla en este tipo de pacientes. El reciente documento de posicionamiento de la American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD) recomienda utilizar con precaución los iDPP-4 en pacientes con IC mientras no se disponga de los resultados de ensayos clínicos a largo plazo que confirmen o desmientan este riesgo¹.

A continuación, se comentará la situación específica de la metformina, las glitazonas y los iDPP-4.

METFORMINA E INSUFICIENCIA CARDÍACA

La metformina está contraindicada en la IC que requiere tratamiento farmacológico en Europa, mientras que en EE. UU., a finales de 2006, la FDA le retiró la contraindicación, con lo que se modificó la ficha técnica. Este cambio se produjo al considerar diferentes estudios observacionales que ponen de relieve que el tratamiento con metformina es seguro en pacientes con IC⁵⁻⁸. En dos estudios observacionales realizados en Escocia (Tayside)⁶ y en EE. UU.⁵ en que se siguieron a estos pacientes durante al menos un año después del alta, se han observado una menor incidencia de hospitalizaciones (*odds ratio* [OR] de 0,87)⁶ y una menor mortalidad por todas las causas con OR de 0,70⁶ y 0,86⁵ en comparación con otros fármacos orales o insulina. Asimismo, en un estudio de casos y controles en el Reino Unido, el tratamiento con metformina en monoterapia o asociada a otros antidiabéticos se relacionó con una menor mortalidad (OR de 0,65 y 0,72, respectivamente)⁸. En este mismo estudio el uso de otros antidiabéticos o insulina no se asoció con incrementos de la mortalidad por todas las causas⁸.

Ante estos resultados, parece razonable mantener la metformina si el paciente está estable, tal

y como ha reconocido la FDA, y suspenderla temporalmente en las situaciones de reagudización o agravamiento de la IC. En Europa no se ha modificado la ficha técnica; no obstante, como ya se ha dicho antes, la ESC en su guía de práctica sobre IC reconoce que se utiliza ampliamente y de manera segura en estos pacientes⁸, por lo que únicamente señala que ha de suspenderse en caso de insuficiencia renal grave². En un reciente metaanálisis de estudios de cohortes en que se compararon diferentes antidiabéticos no insulínicos frente a la metformina, el riesgo relativo (RR) de IC con las sulfonilureas fue de 1,17 (5 estudios), y cuando se limitó a nuevos usuarios, de 1,22 (2 estudios), aunque no puede descartarse completamente el sesgo de indicación (seguramente se prescribió menos metformina en pacientes con IC más grave por considerarse contraindicada)⁹.

PIOGLITAZONAS E INSUFICIENCIA CARDÍACA

La aparición de IC o bien su agravamiento, aunque infrecuente, es un efecto colateral por la retención hidrosalina asociada al uso de glitazonas¹⁰⁻¹², especialmente en pacientes tratados con insulina. Por tanto, las glitazonas están contraindicadas en cualquier grado de IC (del I al IV de la clasificación de la NYHA)².

INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4 E INSUFICIENCIA CARDÍACA

En el estudio SAVOR-TIMI 53, la saxagliptina no incrementó el riesgo de eventos cardiovasculares combinados (RR: 1,0), que era el objetivo fundamental del estudio; sin embargo, se detectó un aumento en la frecuencia de hospitalizaciones por IC en el grupo tratado con saxagliptina (el 3,5 % frente al 2,8 %; *hazard ratio* de 1,27; $p = 0,007$)¹³⁻¹⁵. En el estudio EXAMINE, con alogliptina, se observó un pequeño incremento (un 3,1 % con alogliptina frente a un 2,9 % con placebo; OR: 1,07), aunque esta pequeña diferencia no fue estadísticamente significativa^{15,16}. Consecuentemente, el Comité de Seguridad de la FDA en EE. UU. ha concluido que se debería añadir el riesgo de hospitalización por IC en la ficha técnica de ambos fármacos¹⁷.

Un metaanálisis que incluía 94 estudios y a 85 224 pacientes también ha objetivado un incremento significativo del riesgo de hospitalización por IC (RR: 1,15), probablemente condicionado por el peso de los ensayos SAVOR-TIMI 53 y EXAMINE¹⁸. Más recientemente, se han dado a conocer los resultados del estudio TECOS con sitagliptina, en los cuales no se ha apreciado incremento del riesgo en esta variable secundaria, por lo que parece que no se trata de un efecto de clase¹⁹.

En el caso de la vildagliptina, la ficha técnica específica que se debe evitar en pacientes con IC de clase III-IV de la NYHA por falta de experiencia²⁰. El

estudio VIVID en pacientes con clase I-III mostró que el tratamiento con vildagliptina frente a placebo no afectaba a la función ventricular izquierda ni empeoraba una IC preexistente; sin embargo, se produjeron más episodios cardíacos en pacientes con clase III²¹. Dado que existieron desequilibrios en el riesgo cardiovascular basal y el número de episodios fue bajo, se considera que los resultados no son concluyentes. No hay ensayos clínicos en pacientes con clase funcional IV de la NYHA²⁰.

En conclusión, y tal como se recoge en la ficha técnica, podemos decir que se debería evitar

la saxagliptina en los pacientes con IC de cualquier clase y la vildagliptina en las clases III-IV. En general también debemos ser prudentes al prescribirlos en pacientes con riesgo elevado de IC como cardiopatía isquémica avanzada, miocardiopatía hipertensiva o insuficiencia renal grave, especialmente si dichos pacientes son de edad avanzada.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase en la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+/-	No hay estudios que valoren específicamente el impacto de diferentes fármacos antidiabéticos en la morbimortalidad cardiovascular o complicaciones crónicas de la diabetes en pacientes con IC
1++	Las glitazonas pueden provocar retención hidrosalina, lo que puede desencadenar o agravar una IC
2+	Estudios observacionales avalan la seguridad del uso de la metformina en pacientes con IC de clase III y IV de la NYHA
3	La insulina puede provocar retención hidrosalina, por lo que puede desencadenar o agravar una IC
1++	Los pacientes con DM2 tratados con saxagliptina tienen un aumento significativo de hospitalizaciones por IC
1+/-	Los inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 aumentan los episodios de depleción hídrica, hipotensión y síncope, sobre todo en personas mayores y en tratamiento con diuréticos
1++	Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 se asocian a frecuentes efectos adversos gastrointestinales, pérdida de peso, retraso de la absorción de algunos medicamentos y a incremento de la frecuencia cardíaca
Grado de recomendación	Recomendación
D	Se sugieren objetivos de hemoglobina glucosilada menos estrictos (7,5-8,5 %) en los pacientes con DM2 e IC
A	Las glitazonas están contraindicadas en cualquier grado de IC
C	Se sugiere mantener la metformina en pacientes con DM2 y IC de clase III-IV de la NYHA siempre que estén estables, y se puede suspender en las fases de reagudización o agravamiento
D	La insulina puede provocar retención hidrosalina, por lo que en pacientes con IC se debe tener precaución al inicio del tratamiento y ajustar las dosis de los diuréticos si es preciso
A	Se recomienda no tratar con saxagliptina a pacientes con DM2 con cualquier grado de IC
B	Se recomienda no tratar con vildagliptina a pacientes con IC de clase III-IV de la NYHA
D	No se recomienda el uso de inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 en pacientes con IC tratados con diuréticos de asa por la posible depleción hídrica, hipotensión y síncope
✓	Se sugiere no utilizar un agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 en pacientes con IC por sus frecuentes efectos adversos gastrointestinales, pérdida de peso, retraso de la absorción de algunos medicamentos e incremento de la frecuencia cardíaca

DM2: diabetes mellitus tipo 2; IC: insuficiencia cardíaca; NYHA: New York Heart Association.

BIBLIOGRAFÍA

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(1):140-9.
2. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD – Summary. *Diab Vasc Dis Res* 2014;11(3):133-73.
3. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012;35:1897-900.
4. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
5. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005;111:583-90.
6. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005;28:2345-51.
7. Tahrani AA, Varughese GI, Scarpello JH, Hanna FW. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? *BMJ* 2007;335:508-12.
8. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsey JD, Bhagra S, Jhund PS, et al. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* 2010;33:1213-8.
9. Varas-Lorenzo C, Margulis AV, Pladevall M, Riera-Guardia N, Calingaert B, Hazell L, et al. The risk of heart failure associated with the use of noninsulin blood glucose-lowering drugs: systematic review and meta-analysis of published observational studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:129.
10. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004;27:256-63.
11. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. *Diabetes Care* 2007;30:2148-53.
12. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a aleatorised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
13. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369(1317):1326.
14. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
15. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014;130:1579-88.
16. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Pérez AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385(9982):2067-76.
17. FDA Panel Wants New DPP-4 Inhibitor Labels. Cardiovascular data warrant new risk information for saxagliptin and alogliptin, advisers say. [Nota de prensa.] Disponible en: URL: <http://www.medpagetoday.com/PublicHealthPolicy/ClinicalTrials/50990>.
18. Savarese G, Perrone-Filardi P, D'Amore C, Vitale C, Trimarco B, Pani L, et al. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;181:239-44.
19. Merck announces the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) met primary endpoint. [Nota de prensa: 27 de abril de 2015.] Disponible en: URL: <http://www.mercknewsroom.com/news-release/prescription-medicine-news/merck-announces-trial-evaluating-cardiovascular-outcomes-sit>.
20. Ficha técnica de la vildagliptina. EMA. Disponible en: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf.
21. CV safety of vildagliptin in HF unclear. [Nota de prensa: 26 de mayo de 2013.] Disponible en: URL: <http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/HFC/39416>.

PREGUNTA 54

¿Se precisaría una atención diferente a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en función del sexo?

José Manuel Millaruelo Trillo

Médico de familia. Cento de Salud Torrero-La Paz. Zaragoza

La respuesta sería afirmativa, sin lugar a dudas. Pero las conclusiones proceden de estudios casi siempre observacionales, casi siempre retrospectivos o de corte transversal, dado que, desde el punto de vista de la ética, no sería razonable plantearse una estrategia que buscase distintos resultados en función del sexo. Además, alguno de los aspectos se estudian con las herramientas de la investigación cualitativa, con una metodología diferente, aunque no por ello menos valiosa.

Ello hace que distintos autores se planteen una mayor valoración de estos aspectos diferenciales de cara a evitar una discriminación negativa en función del sexo¹⁻⁹.

Las causas pueden ser diversas, y señalamos entre ellas, poniendo algunos ejemplos, las siguientes:

- **Diferencias fisiológicas**, principalmente de la esfera endocrinológica u hormonal. Es bien sabido que la menopausia marca una frontera que separa el bajo riesgo de la edad fértil y el muy alto tras la menopausia. Los mecanismos hormonales implicados son complejos y evitaremos su descripción¹⁰.
- **Distinto patrón de los factores de riesgo cardiovascular y de su repercusión en la enfermedad cardiovascular**. La presencia de los diversos factores de riesgo cardiovascular es distinta en varones y mujeres y en distintas épocas de la vida. Asimismo, el peso de estos como agentes de la enfermedad arteriosclerótica es variable¹¹⁻¹³. Además, los fármacos (hipoglucemiantes o del ámbito cardiovascular) tienen efectos distintos, tanto en actividad terapéutica como en efectos secundarios. Tal vez el ejemplo del ácido acetilsalicílico sea el más paradigmático, y nos indicó que no tiene efecto protector para la cardiopatía isquémica. También se han encontrado diferencias en la respuesta a las estatinas¹⁴⁻¹⁷.
- **Aspectos psicosociológicos propios del sexo**, con repercusión en distintas facetas del manejo de la enfermedad. Se estudian, principalmente, las di-

ferencias en cuanto a la repercusión de la ansiedad y la depresión, pero también son importantes los aspectos económicos, si tenemos en cuenta que en todas las sociedades las mujeres suelen recibir menor salario por el mismo trabajo, trabajo que muchas veces les es negado, por lo que en muchas ocasiones solo pueden acceder al de menor cualificación. Asimismo, factores culturales pueden ser muy determinantes en algunas civilizaciones donde el papel de la mujer se considera irrelevante¹⁸⁻²⁹.

- **Actitud de los sanitarios y su repercusión**. Aunque de una manera no consciente ni buscada, distintos estudios indican que las mujeres presentan un peor control metabólico y de los factores de riesgo cardiovascular y que ello se asocia con un tratamiento menos intensivo por parte de los sanitarios. Es probable que en estos últimos años esta tendencia se haya cambiado, y comienzan a aparecer evidencias en este sentido³⁰⁻⁴². Podríamos incluir distintos aspectos sobre las consecuencias que ello acarrea^{43,44}. Ampliando el espectro a la enfermedad cardiovascular, de la que la diabetes mellitus (DM) es un aspecto fundamental por lo menos en la mitad de los casos, podemos hallar diferencias aún más importantes⁴⁵⁻⁴⁷.
- **Otros aspectos generales**. Es cierto que el ejemplo de la DM es solo uno más de la falta de consideración hacia el factor sexo desde la investigación hasta el diagnóstico y tratamiento de distintas patologías y que requerirá un esfuerzo educativo para evitar la discriminación que esto supone⁴⁸⁻⁵³.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

CONCLUSIÓN

Debería realizarse en DM un enfoque diferenciado en función del sexo, aunque hay varios obstáculos para ello: escasa participación de las mujeres en

los estudios cardiovasculares, desconocimiento del efecto específico que puedan presentar los clásicos factores de riesgo cardiovascular en ellas, dificultad en la valoración de los aspectos socioeconómicos

y psicológicos para el desarrollo o atención a la enfermedad y falta de concienciación sobre este tema por parte de los sanitarios y, posiblemente, de las propias pacientes.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2+/-	<ul style="list-style-type: none"> Las mujeres diabéticas > 60 años presentan más hipertensión y mayor obesidad (es decir, después de la menopausia) Las mujeres muestran un colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad mayor que los hombres Los hombres diabéticos y con hipertensión arterial tienen un mayor riesgo de lesión renal que las mujeres (quizá debido a las diferencias de hormonas sexuales)
2+/-	<ul style="list-style-type: none"> Las mujeres diabéticas evidencian un exceso de riesgo de cardiopatía coronaria dos veces superior en comparación con el de los hombres El infarto de miocardio se produce antes y tiene una mayor mortalidad en mujeres diabéticas en comparación con los hombres Las tasas de revascularización (angioplastia, la arteria coronaria, injerto de <i>bypass</i>, etc.) son más bajas en mujeres con DM en comparación con los hombres
2+/-	<ul style="list-style-type: none"> El riesgo de insuficiencia cardíaca incidente es mayor en las mujeres que en los hombres con DM2
2+/-	<ul style="list-style-type: none"> Los hombres con accidente cerebrovascular tienen una mayor prevalencia de DM2 que las mujeres con ictus La DM2 es un factor de riesgo más determinante para el accidente cerebrovascular en las mujeres en comparación con los hombres
2+/-	<ul style="list-style-type: none"> La DM2 es un factor de riesgo más importante para el desarrollo de la claudicación en las mujeres en comparación con los hombres. Las mujeres con enfermedad arterial periférica y DM2 responden peor a ejercicios de entrenamiento en comparación con las mujeres sin DM y los hombres con y sin DM Se objetiva una disminución de la supervivencia a largo plazo en mujeres con DM2 sometidas a revascularización y un aumento de la mortalidad posquirúrgica respecto a los hombres diabéticos
2+/-	<ul style="list-style-type: none"> Las mujeres tienen peores controles de hemoglobina glucosilada y presión arterial que los hombres. En comparación con los hombres, las mujeres con DM2 muestran menores tasas de tratamiento en la terapia hipolipemiente (estatinas), menor uso de ácido acetilsalicílico y un menor uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y β-bloqueantes
2+/-	<ul style="list-style-type: none"> Las mujeres en tratamiento con estatinas pueden tener una mayor probabilidad de desarrollar DM2, así como la aparición de mialgias El aumento de la creatinina fosfocinasa o función anormal del hígado puede ser más frecuente en los hombres tratados
Grado de recomendación	Recomendación
D	Se sugiere realizar un mayor esfuerzo terapéutico en el control de los factores de riesgo macrovasculares y hemoglobina glucosilada en las mujeres con DM2 debido a las menores tasa de tratamiento y los peores controles que presentan en los distintos factores de riesgo cardiovascular (presión arterial, colesterol, etc.) respecto a los hombres con DM2
D	No existen estudios para recomendar un tratamiento específico de la hiperglucemia por la diferencia de sexo en cuanto a las personas con DM2
DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2.	

BIBLIOGRAFÍA

1. Guariguata L, Shaw J, Whiting D, Linnenkamp U. Determinants of gender differences in the prevalence of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;106:e14-6.
2. Wändell P, Carlsson A. Gender differences and time trends in incidence and prevalence of type 2 diabetes in Sweden—a model explaining the diabetes epidemic worldwide today? *Diabetes Res Clin Pract* 2014;106:e90-2.
3. Grant J, Hicks N, Taylor A, Chittleborough C. Gender-specific epidemiology of diabetes: a representative cross-sectional study. *Int J Equity Health* 2009;8:6
4. Arnetz L, Rajamand N, Alvarsson M. Sex differences in type 2 diabetes: focus on disease course and outcomes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014;7:409-20.
5. Siddiqui M, Khan M, Carline T. Gender differences in living with diabetes mellitus. *Mat Soc Med* 2013;25:140-2.
6. Franconi F, Campesi I, Occhioni S, Tonolo G. Sex-gender differences in diabetes vascular complications and treatment. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2012;12:179-96.
7. De Melo M, De Sa E, Gucciardi E. Exploring differences in Canadian adult men and women with diabetes management: results from the Canadian Community Health Survey. *BMC Public Health* 2013;13:1089.
8. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Peltonen M, Katoh S, Tuomilehto J. The gender-specific impact of diabetes and myocardial infarction at baseline and during follow-up on mortality from all causes and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1413-8.
9. Witt D, Boucher J, Hayes S. The problem of diabetes and cardiovascular disease: include women in the solution. *Diabetes Spectrum* 2013;3:139-41.
10. Del Principe D, Ruggieri A. The relevance of estrogen/estrogen receptor system on the gender difference in cardiovascular risk. *Int J Cardiol* 2015;187:291-8.
11. Collier A, Ghosh S, Hair M, Waugh N. Gender differences and patterns of cardiovascular risk factors in type 1 and type 2 diabetes: a population-based analysis from a Scottish region. *Diabet Med* 2015;32:42-6.
12. Wannamethee G, Papacosta O, Lawlor D, Whincup P, Lowe G, Ebrahim S, et al. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study. *Diabetologia* 2012;55:80-7.
13. Grundtvig M, Hagen T, German M, Reikvam A. Sex-based differences in premature first myocardial infarction caused by smoking: twice as many years lost by women as by men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:174-9.
14. Kautzky-Willer L, Lin K, Mihaljevic R. Gender-based differences in glycaemic control and hypoglycaemia prevalence in patients with type 2 diabetes: results from patient-level pooled data of six randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:533-40.
15. Varlamov O, Bethea C, Roberts Ch. Sex-specific differences in lipid and glucose metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015;5:241.
16. Mombelli G, Bosisio R, Calabresi L. Gender-related lipid and/or lipoprotein responses to statins in subjects in primary and secondary prevention. *J Clin Lipidol* 2015;9(2):226-33.
17. Appelman Y, Van Rijn B, Ten Haaf M. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis* 2015;241(1):211-8.
18. Smith K, Béland M, Clyde M, Gariépy G, Pagé V, Badawi G, et al. Association of diabetes with anxiety: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* 2013;74:89-99.
19. Misra, R, Lager, J. Ethnic and gender differences in psychosocial factors, glycemic control and quality of life among adult type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2009;23:54-64.
20. Rossi M, Cristofaro A, Gentile S, Lucisano G, Manicardi V. Sex disparities in the quality of diabetes care: biological and cultural factors may play a different role for different outcomes. *Diabetes Care* 2013;36:3162-8.
21. Hara Y, Hisatomi M, Ito H. Effects of gender, age, family support, and treatment on perceived stress and coping of patients with type 2 diabetes mellitus. *Biopsychosoc Med* 2014;8:16.
22. Walker R, Gebregziabher M, Martin-Harris B. Independent effects of socioeconomic and psychological social determinants of health on self-care and outcomes in type 2 diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 2014;36:662-8.
23. Samad Z, Boyle S, Erbsoll M, Vora A, Becker R. Sex differences in platelet reactivity and cardiovascular and psychological response to mental stress in patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1669-78.
24. López-González A, Bennisar M, Tauler P, Aguilo A, Tomàs M, Yáñez A. Desigualdades socioeconómicas y diferencias según sexo y edad en los factores de riesgo cardiovascular. *Gac Sanit* 2015;29:27-36.
25. Manierre M. Gaps in knowledge: tracking and explaining gender differences in health information seeking. *Soc Sci Med* 2015;128:151-8.
26. Mathew R, Gucciardi E, De Melo M, Barata P. Self-management experiences among men and women with type 2 diabetes mellitus: a qualitative analysis. *BMC Fam Pract* 2012;13:1-12.
27. Rosland A, Kieffer E, Israel B, Cofield M, Palmisano G, Sinco B. When is social support important? The association of family support and professional support with specific diabetes

- self-management behaviors. *J Gen Intern Med* 2008;23:1992-9.
28. Robertson T, Benzeval M, Whitley E, Popham F. The role of material, psychosocial and behavioral factors in mediating the association between socioeconomic position and allostatic load (measured by cardiovascular, metabolic and inflammatory markers). *Brain Behav Immun* 2015;45:41-9.
 29. Walker R, Gebregziabher M, Martin-Harris B. Understanding the influence of psychological and socioeconomic factors on diabetes self-care using structured equation modelling. *Patient Educ Couns* 2015;98:34-40.
 30. Gouni I, Berthold H, Mantzoros Ch, Ohm B, Krone W. Sex disparities in the treatment and control of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:1389-91.
 31. Franzini L, Ardigò D, Cavalot F, Miccoli R, Rivellese A, Trovati M, et al. Women show worse control of type 2 diabetes and cardiovascular disease risk factors than men: results from the MIND.IT Study Group of the Italian Society of Diabetology. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:235-41.
 32. Ljungman C, Kahan T, Schiöler L, Hjerpe P, Hasselström J, Wettermark B, et al. Gender differences in antihypertensive drug treatment: results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD). *J Am Soc Hypertens* 2014;8:882-90.
 33. Billimek J, Malik S, Sorkin D, Schmalbach P, Ngo-Metzger Q, Greenfield S, et al. Understanding disparities in lipid management among patients with type 2 diabetes: gender differences in medication nonadherence after treatment intensification. *Womens Health Issues* 2015;25:6-12.
 34. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, et al. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. *J Intern Med* 2013;274:176-91.
 35. Strom J, Lynch C, Winchester R, Thomas L, Keith B, Egede L. Gender differences in composite control of cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:421-7.
 36. Krämer H, Raum E, Rüter G, Schöttker B. Gender disparities in diabetes and coronary heart disease medication among patients with type 2 diabetes: results from the DIANA study. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:88.
 37. Brännström J, Hamberg K, Molander L, Lövheim H, Gustafson Y. Gender disparities in the pharmacological treatment of cardiovascular disease and diabetes mellitus in the very old: an epidemiological, cross-sectional survey. *Drugs Aging* 2011;28:993-1005.
 38. Bener A, Abdulmalik M, Al-Kazaz M, Sanya R, Buhmaid S, Al-Harthy M, et al. Does good clinical practice at the primary care improve the outcome care for diabetic patients? Gender differences. *Prim Care Diabetes* 2012;6:285-92.
 39. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Echarri R. Gender differences in the management of diabetic patients with hypertension and chronic ischemic heart disease. *The Open Diabetes Journal* 2009;2:1-4.
 40. Russo G, Pintaudi B, Giorda C, Lucisano G, Nicolucci A, Cristofaro MR, et al. Age- and gender-related differences in LDL-cholesterol management in outpatients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol* 2015;2015:957105.
 41. Ballotari P, Chiatamone S, Luberto F, Caroli S, Greci M, Giorgi Rossi P, et al. Sex differences in cardiovascular mortality in diabetics and nondiabetic subjects: a population-based study (Italy). *Int J Endocrinol* 2015;2015:914057.
 42. Policardo L, Seghieri G, Francesconi P, Anichini R, Franconi F, Seghieri C, et al. Gender difference in diabetes-associated risk of first-ever and recurrent ischemic stroke. *J Diabetes Complications* 2015;29(5):713-7.
 43. Miller T, Gilligan S, Herlache L. Sex differences in cardiovascular disease risk and exercise in type 2 diabetes. *J Investig Med* 2012;60:664-70.
 44. Lee C, Joseph L, Colosimo A, Dasgupta K. Mortality in diabetes compared with previous cardiovascular disease: a gender-specific meta-analysis. *Diabetes Metab* 2012;38:420-7.
 45. Barrett-Connor E. Gender differences and disparities in all-cause and coronary heart disease mortality: epidemiological aspects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:481-500.
 46. Flink L, Mochari H, Mosca L. Gender differences in clinical outcomes among diabetics hospitalized for cardiovascular disease (CVD). *Am Heart J* 2013;165:972-8.
 47. Roche M, Wang P. Sex differences in all-cause and cardiovascular mortality, hospitalization for individuals with and without diabetes, and patients with diabetes diagnosed early and late. *Diabetes Care* 2013;36:2582-90.
 48. Celik H, Klinge I, Weijden T, Widdershoven G, Lagro-Janssen T. Gender sensitivity among general practitioners: results of a training programme. *BMC Med Educ* 2008;26(8):36.
 49. Economou J. Gender bias in biomedical research. *Surgery* 2014;156:1061-5.
 50. Mauvais-Jarvis F. Elucidating sex and gender differences in diabetes: a necessary step toward personalized medicine. *J Diabetes Complications* 2015;29(2):162-3.
 51. Winham S, De Andrade M, Miller V. Genetics of cardiovascular disease: Importance of sex and ethnicity. *Atherosclerosis* 2015;241(1):219-28.
 52. Schunk M, Reitmeir P, Schipf S, Völzke H, Meisinger C, Ladwig KH, et al. Health-related quality of life in women and men with type 2 diabetes: a comparison across treatment groups. *J Diabetes Complications* 2015;29(2):203-11.
 53. Franconi F, Rosano G, Campesi I. Need for gender-specific pre-analytical testing: the dark side of the moon in laboratory testing. *Int J Cardiol* 2015;179:514-35.

PREGUNTA 55

¿Cómo debemos hacer el abordaje de la deshabituación tabáquica?

José Manuel Comas Samper

Médico de familia. Centro de Salud de La Puebla de Montalbán (Toledo)

INTRODUCCIÓN

El consumo de tabaco constituye un importante factor de riesgo de enfermedad y muerte, además de ser la primera causa de enfermedad, invalidez y muerte evitable en España¹. Se ha demostrado que el tabaquismo puede desempeñar un importante papel en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)² y que los fumadores tienen entre un 30 y un 40 % más probabilidades de padecer una DM2 que los no fumadores, en íntima relación con el número de cigarrillos que fume una persona.

Una persona con diabetes mellitus (DM) que fuma tiene más probabilidades de tener dificultad para regular la insulina y controlar la enfermedad que las personas diabéticas que no fuman. El tabaquismo y la DM causan problemas vasculares que incrementan el riesgo de ceguera y amputación; además, los diabéticos que fuman tienen más probabilidades de padecer una insuficiencia renal que los diabéticos que no fuman. La DM es la séptima causa principal de muerte en EE. UU, unido a que los pacientes con DM2 fumadores o expuestos de forma indirecta al humo del cigarrillo presentan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, muerte prematura y complicaciones microvasculares asociadas a esa DM2³.

El abandono del tabaco siempre produce importantes beneficios para la salud, tanto si se han desarrollado o no enfermedades relacionadas con el tabaco⁴, y con la mejor relación coste-efectividad⁴: disminuye el riesgo de cáncer de pulmón y otros tipos de cáncer, de infarto agudo de miocardio, de accidente cerebrovascular y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica⁴ y se asocia con una mejoría de los parámetros metabólicos y con un descenso de la presión arterial y de la albuminuria en el plazo de un año⁵.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Europea han puesto en marcha políticas y

legislaciones para afrontar el fenómeno del tabaquismo orientadas a abordar la parcela sanitaria y preventiva. Ha disminuido la prevalencia del consumo de tabaco y la exposición al humo del tabaco, con un aumento significativo de las diferencias sociales en el consumo de tabaco⁶.

VOLUMEN DE LA EVIDENCIA

La mayoría de personas que han dejado de fumar lo han hecho por su cuenta, solas y sin más ayuda que su motivación y el apoyo de amigos o familiares. Muchas personas que han dejado de fumar no han podido hacerlo en el primer intento, pero lo han conseguido tras dos o tres intentos. Para algunas personas, el tratamiento sustitutivo con nicotina es una ayuda valiosa. Hay diversas terapias de apoyo que han ayudado a algunos fumadores a dejar de fumar⁷.

El consejo breve (oportuno, claro, firme y personalizado) para dejar de fumar, y además formulado por distintos profesionales, se recomienda en todos los pacientes y aumenta el volumen de abandonos, unido a su repetición en períodos largos de tiempo⁴. La United States Preventive Services Task Force recomienda hacer anamnesis sobre el consumo de tabaco a todos los adultos y facilitar intervenciones para conseguir el abandono del tabaco a los fumadores. En mujeres embarazadas se aconseja preguntar y ofrecer intervenciones con mayor intensidad y adaptadas a su situación⁸ y sugerir a todos los pacientes que no fumen ni utilicen productos con tabaco³. También recomienda que desde Atención Primaria se intervenga para prevenir el consumo de tabaco en niños y adolescentes en edad escolar, mediante la educación y las intervenciones breves⁹.

La evaluación constante y minuciosa del consumo de tabaco es esencial para evitar el hábito o alentar su abandono, incluyendo el consejo de dejar fumar y otras formas de tratamiento como un componente más de la asistencia médica habitual de la DM.

En el estudio realizado por Carter et al. relacionado con la mortalidad asociada al consumo de tabaco, se corrobora que las estimaciones anteriores realizadas sobre las muertes prematuras a causa del tabaquismo han subestimado considerablemente la carga del consumo de tabaco en la sociedad y se concluye que la lista de patologías relacionadas con el tabaquismo es mayor de lo que actualmente se reconoce¹⁰.

De acuerdo con las recomendaciones del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS)¹¹, se recomienda preguntar en cada visita por el consumo de tabaco a las personas mayores de 10 años y registrar el consumo en la historia clínica¹², la periodicidad mínima de esta búsqueda debe ser de una vez cada dos años. No se considera necesario reinterrogar a las personas mayores de 25 años en las que haya constancia en la historia clínica de que nunca han fumado. Todas las personas que fuman deben recibir un consejo claro y personalizado para el abandono del tabaco, debe ofrecérseles ayuda para dejar de fumar y se debe fijar un seguimiento mínimo durante las primeras semanas después de dejar de fumar¹².

Se recomienda intervenir sobre el consumo de tabaco mediante «la estrategia de las cinco aes»¹², basada en: anamnesis sistemática al paciente sobre el consumo de tabaco (*ask*: **preguntar**); instar al abandono del tabaco (*advise*: **aconsejar**); valorar la disponibilidad según el grado de adicción (test de Fagerström)¹³ y motivación (test de Richmond)¹⁴ para hacer un intento de dejar de fumar (*assess*: **evaluar**); apoyar a cada persona fumadora en el intento de abandono (*assist*: **ayudar**) y fijar visitas de seguimiento (*arrange*: **organizar**).

Es importante valorar como mínimo el consumo acumulado de tabaco debido al efecto acumulativo según el nivel de exposición al tabaco (índice de paquetes/año) y el riesgo asociado del desarrollo de enfermedades (cribado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes mayores de 40 años con síntomas e índice de paquetes año > 10 paquetes/año)¹⁵, disponibilidad para el abandono (escala de Prochaska y DiClemente)¹⁶, grado de dependencia¹³ y de motivación¹⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Banegas JR, Díez L, Bañuelos B, González-Enríquez J, Villar F, Martín JM, et al. Mortalidad atribuible al consumo de tabaco en España en 2006. *Med Clin (Barc)* 2011;136:97-102.
2. Jankowich M, Choudhary G, Taveira TH, Wu WC. Age-, race-, and gender-specific prevalence of diabetes among smokers. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:e101-5.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S20-30.

Las intervenciones y objetivos¹⁷ deberán ser diferentes según la fase de cambio en que se encuentre el fumador⁴:

- No desea abandonar el tabaco. Se debe entregar material informativo y expresarle la disponibilidad de ayuda permanente.
- Se plantea el abandono en los próximos seis meses. Se deben desarrollar estrategias motivacionales, beneficios y fomentar la autonomía del paciente.
- Se plantea abandonar en el próximo mes. En estos casos es básico realizar una intervención efectiva basada en la parcela psicosocial, que abarca sobre todo aspectos de tipo cognitivo y conductual¹⁸ (con especial atención al síndrome de abstinencia como principal causa de recaída), farmacológica y de seguimiento.

Se ha demostrado el coste-efectividad del apoyo terapéutico de tratar con fármacos^{4,19}, salvo que exista contraindicación: bien mediante indicación de terapia sustitutiva de nicotina (parches de 16 o 24 horas, caramelos o chicles de acción rápida) y de fármacos orales (bupropión y sobre todo vareniclina, con distintos mecanismos de acción)¹⁹, ya que se ha demostrado el beneficio de tratar con terapia combinada de nicotina, o bien mediante terapia simple de nicotina unida a fármacos orales (bupropión o vareniclina)²⁰, acordando con el paciente el tratamiento que se va a seguir.

La evidencia científica en relación con los cigarrillos electrónicos es todavía muy limitada, sobre todo en Europa. Se necesitan más datos para fortalecer la confianza en las estimaciones. Hay pruebas a partir de los resultados agrupados de dos ensayos de que los cigarrillos electrónicos con nicotina, comparados con los cigarrillos electrónicos placebo, ayudaron a los fumadores a dejar de fumar a largo plazo; también aumentó el número de personas que no abandonó en absoluto, pero que redujo a la mitad el consumo de cigarrillos. Lo anterior se corresponde con los resultados de los ensayos controlados con placebo de terapia sustitutiva de nicotina (Stead, 2012)²¹.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

4. Grupo de Respiratorio SAMFYC en colaboración con el Grupo de Abordaje al Tabaquismo SAMFYC. Tabaquismo. Abordaje en Atención Primaria. Guía de práctica clínica basada en la evidencia. Granada: SAMFYC; 2011.
5. Voulgari C, Katsilambros Tentolouris N. Smoking cessation predicts amelioration of microalbuminuria in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective study. *Metabolism* 2011;60:1456-64.

Nivel de evidencia	
1++	El consumo de tabaco constituye un importante factor de riesgo de enfermedad y muerte, además de ser la primera causa de enfermedad, invalidez y muerte evitable en España
1+	El tabaquismo puede desempeñar un importante papel en el desarrollo y complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2
1+	El consejo breve (oportuno, claro, firme y personalizado) para dejar de fumar, y además formulado por distintos profesionales, se recomienda en todos los pacientes y aumenta el volumen de abandonos, unido a su repetición en períodos largos de tiempo
1++	Se ha demostrado el coste-efectividad del apoyo terapéutico de tratar con fármacos
1+	Las intervenciones y objetivos deberán ser diferentes según la fase de cambio en que se encuentre el fumador
Grado de recomendación	Recomendación
A	El abandono del tabaco siempre produce importantes beneficios para la salud, tanto si se han desarrollado o no enfermedades relacionadas con el tabaco, y con la mejor relación coste-efectividad
A	Se recomienda hacer anamnesis sobre el consumo de tabaco a todos los adultos y facilitar intervenciones para conseguir el abandono del tabaco a los fumadores
B	Se aconseja que desde Atención Primaria se intervenga para prevenir el consumo de tabaco en niños y adolescentes en edad escolar mediante la educación y las intervenciones breves
A	Se recomienda preguntar en cada visita por el consumo de tabaco y registrar el consumo en la historia clínica
A	Se debe fijar un seguimiento mínimo durante las primeras semanas después de dejar de fumar
A	Si el fumador se plantea abandonar en el próximo mes, en estos casos es básico realizar una intervención efectiva, basada en la parcela psicosocial (de tipo cognitivo y conductual), farmacológica y de seguimiento

- Plan de Salud 2013-2020 de Osakidetza. Disponible en: URL: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/plan_salud_2013_2020.pdf [último acceso: 12 de febrero de 2016].
- Consejo Nacional de Prevención del Tabaquismo. Disponible en: URL: <http://www.cnpt.es/dejar-de-fumar.asp> [último acceso: 12 de febrero de 2016].
- Agency for Healthcare Research and Quality. Guide to Clinical Preventive Services, 2014. Recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force. 2014. Disponible en: URL: <http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines> [último acceso: 14 de enero de 2016].
- Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Primary care interventions to prevent tobacco use in children and adolescents: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2013;159(8):552-7.
- Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, Freedman ND, Hartge P, Lewis CE, et al. Smoking and mortality—beyond established causes. *N Engl J Med* 2015;372:631-40.
- Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med* 2008;35:158-76.
- Grupo de Educación Sanitaria y Promoción de la Salud del PAPPs. Recomendaciones sobre el estilo de vida. *Aten Primaria* 2014;46(Supl 4): S16-23.
- Fagerström KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav* 1978;3(3-4):235-41.
- Richmond RL, Kehoe LA, Webster IW. Multivariate models for predicting abstinence following intervention stop smoking by general practitioners. *Addiction* 1993;88:1127-35.
- Ministerio de Sanidad y Política Social. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. 2009. Disponible en: URL: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaEPOCSNS.pdf>.

16. Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change. Applications to addictive behaviors. *Am Psychol* 1992;47(9):1102-14.
17. National Institute for Health and Care Excellence. Brief interventions in health and community care. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ph1/chapter/1-Recommendations> [último acceso: 14 de enero de 2016].
18. Stead LF, Koilpillai P, Lancaster T. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD009670.
19. Hollands GJ, McDermott MS, Lindson-Hawley N, Vogt F, Farley A, Aveyard P. Interventions to increase adherence to medications for tobacco dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2: CD009164.
20. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009329.
21. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD010216.

PREGUNTA 56

¿Cuál es la eficacia de las intervenciones para perder peso?

Francisco Javier Ortega Ríos

Médico de familia. Centro de Salud Campos-Lampreana. Villarrín de Campos (Zamora)

La obesidad se debe considerar un estado de enfermedad crónica. En la actualidad solo una minoría de médicos presta estos cuidados¹. Hoy día, el 67 % de la población de EE. UU. presenta sobrepeso u obesidad, y en la mayoría de los países de Europa los rangos de prevalencia se sitúan en un 40-50 %². Los profesionales de Atención Primaria desempeñan un papel crítico en iniciar y seguir el tratamiento de la obesidad^{3,4}. Las guías de práctica clínica recomiendan una reducción de peso para mantener un peso deseable (índice de masa corporal de 19-25 kg/m²)⁵. En pacientes obesos y con sobrepeso, se aconseja una pérdida del 5-7 % del peso que sea gradual (0,5-1 kg por semana)⁶.

INTERVENCIONES PARA PERDER PESO

Cambios en el estilo de vida

La modificación del estilo de vida, que engloba dieta, actividad física y terapia conductual, puede usarse para facilitar la pérdida de peso en conjunción con varios enfoques dietéticos distintos. Estos incluyen dietas bajas en hidratos de carbono, bajas en grasas, de bajo índice glucémico y dieta mediterránea⁷ (RS de ECA 1+).

Se requieren programas intensivos sobre el estilo de vida con seguimiento frecuente. No hay evidencia clara sobre un patrón de ingesta ideal o la distribución óptima de macronutrientes. Varios patrones alimentarios han mostrado ser efectivos en el manejo de la diabetes mellitus, incluyendo el estilo mediterráneo⁸ (RS de ECA 1+).

Las intervenciones dietéticas (dietas bajas o muy bajas en calorías), el fomento de la actividad física y las terapias conductuales logran una modesta reducción de peso. Los programas de conducta combinados de control de peso junto con dieta y actividad física son más eficaces⁹ (RS de ECA 1+).

Las dietas con bajo contenido en grasa frente a otras con reducciones moderadas de grasa o reducciones de la cantidad de hidratos de carbono producen una mayor disminución de peso¹⁰ (RS de ECA 1+).

Dietas hipocalóricas con hidratos de carbono entre el 55 y el 60 % de las calorías y alto contenido en fibra (> 20 g/día) facilitan la pérdida moderada de peso y mejoran la glucemia y los lípidos¹¹ (RS de ECA 1+).

Hay publicadas más de 1000 dietas para perder peso, con gran presencia en la prensa y en los medios de comunicación sin una base regular. La mejor dieta para mantenimiento a largo plazo de un peso corporal saludable es aquella que el paciente sigue e incorpora en su vida diaria¹² (opinión de experto 4).

El ejercicio es efectivo para perder peso, particularmente cuando se combina con dieta¹³ (RS de ECA 1+).

Los reemplazos de comida y las dietas altas en proteínas se asocian con mejoría en el mantenimiento de la pérdida de peso después de un período de dieta muy baja o baja en calorías¹⁴ (RS de ECA 1+).

Tratamiento farmacológico

Actualmente, los fármacos disponibles en EE. UU. para el tratamiento de la obesidad son: fentermina, orlistat, lorcaserina y fentermina/topiramato de liberación sostenida. Promueven de manera modestamente efectiva la pérdida de peso^{15,16} (RS de ECA 1+). Ninguno está aprobado en España.

Las medicaciones aprobadas para el tratamiento a largo plazo de la obesidad, cuando se usan junto con intervención sobre el estilo de vida, conducen a una mayor pérdida de peso de promedio¹⁷ (RS de ECA 1+).

Tratamiento quirúrgico

Las técnicas quirúrgicas más efectivas para el tratamiento de la obesidad son: banda gástrica laparoscópica ajustable, manga gástrica laparoscópica y *bypass* gástrico en Y de Roux¹⁵ (RS de ECA 1+).

La cirugía bariátrica lleva a una gran pérdida de peso y elevadas tasas de remisión de la diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico. Sin embargo, los resultados están limitados a dos años de seguimiento y se basan en un pequeño número de estudios e individuos¹⁸ (RS de ECA 1+).

Ha surgido un creciente interés por la gastrectomía en manga laparoscópica¹⁹ (RS de ECA 1+).

La cirugía consigue gran mejoría en perder peso y en las comorbilidades asociadas, independientemente del tipo de procedimiento. Sus efectos a largo plazo siguen sin estar claros²⁰ (RS de ECA 1+).

El *bypass* gástrico tiene mejores resultados que los procedimientos de banda gástrica para la pérdida de peso a largo plazo, control y remisión de la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión e hiperlipidemia. Mirando los resultados a largo plazo, existe una evidencia insuficiente sobre las resecciones gástricas en manga²¹ (RS de ECA 1+).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kushner RF. Weight loss strategies for treatment of obesity. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;856:465-72.
2. World Health Organization. WHO global database on body mass index. Disponible en: URL: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>.
3. Bray G, Look M, Ryan D. Treatment of the obese patient in primary care: targeting and meeting goals and expectations. *Postgrad Med* 2013;125(5):67-77.
4. Kushner RF, Ryan DH. Assessment and lifestyle management of patients with obesity: clinical recommendations from systematic reviews. *JAMA* 2014;312(9):943-52.
5. NICE. Clinical guideline. Management of type 2 diabetes: management of blood glucose. London: National Institute for Clinical Excellence; 2002.
6. IDF Clinical Guidelines Task Force. Guía global para la diabetes tipo 2. Bruxelles: International Diabetes Federation; 2006.
7. Vetter ML, Amaro A, Volger S. Nutritional management of type 2 diabetes mellitus and obesity and pharmacologic therapies to facilitate weight loss. *Postgrad Med* 2014;126(1):139-52.
8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S4.
9. Johns DJ, Hartmann-Boyce J, Jebb SA, Aveyard P; Behavioural Weight Management Review Group.

Otras intervenciones

Se han utilizado numerosos medios alternativos para el tratamiento de la obesidad, que incluyen: acupuntura, medicina herbal china (extractos de té verde y alimentos con efedra), bioactivos naturales (probióticos, prebióticos y péptidos bioactivos), intervenciones asistidas por ordenador, etc., que no han demostrado una evidencia científica suficiente para ser recomendados de manera general (opinión de expertos 4).

RECOMENDACIONES

Basadas en las últimas directrices de la **American Diabetes Association** (ADA)⁸, la **Canadian Task Force on Preventive Health Care** (CTFPHC)²², el **National Institute for Health and Care Excellence** (NICE)²³, la **United States Preventive Services Task Force** (USPSTF)²⁴, la **Scottish Intercollegiate Guidelines Network** (SIGN)²⁵ y el **American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines/The Obesity Society** (AHA/ACC/TOS)¹⁵.

Grados de recomendación

Véase la tabla 1.

- Diet or exercise interventions vs combined behavioral weight management programs: a systematic review and meta-analysis of direct comparisons. *J Acad Nutr Diet* 2014;114(10):1557-68.
10. Nield L, Moore H, Hooper L, Cruickshank J, Vyas A, Whittaker V, et al. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD004097.
11. Anderson JW, Randles KM, Kendall CWC, Jenkins DJA. Carbohydrate and fiber recommendations for individuals with diabetes: a quantitative assessment and meta-analysis of the evidence. *J Am Coll Nutr* 2004;23(1):5-17.
12. Matarese LE, Pories WJ. Adult weight loss diets: metabolic effects and outcomes. *Nutr Clin Pract* 2014; 29(6):759-67.
13. Shaw KA, Gennat HC, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD003817.
14. Johansson K, Neovius M, Hemmingsson E. Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014;99:14-23.
15. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management

Tabla 1 Grados de recomendación

Cambios en el estilo de vida	
A	Se recomienda promover la pérdida de peso en los adultos con sobrepeso u obesos con DM2 o en riesgo de DM, reduciendo el consumo de energía y manteniendo una alimentación saludable
A	Para lograr una modesta pérdida de peso, se aconsejan intervenciones intensivas sobre el estilo de vida (actividad física, cambios en la dieta y componentes conductuales) con apoyo continuo
A	Se debe prescribir una dieta como parte integral de la intervención sobre el estilo de vida, utilizando: <ul style="list-style-type: none"> • Dieta de 1200-1500 kcal/día para la mujer o 1500-1800 kcal/día para hombres • Déficit de energía de 500 a 750 kcal/día • Dieta basada en la evidencia que restringe ciertos tipos de alimentos (comidas altas en hidratos de carbono, bajas en fibra o elevadas en grasas) para producir un déficit energético por reducción de la ingesta de comida
A	Se ha de prescribir una dieta restringida en calorías basada en las preferencias del paciente y en el estado de salud. Es preferible remitirlo a un dietista profesional para recibir consejo
A	Se ha de sugerir al paciente participar en un exhaustivo programa de estilo de vida con duración mayor de seis meses, a través de la utilización de estrategias sobre el comportamiento
A	Se puede utilizar una dieta muy baja en calorías (< 800 kcal/día) solo en circunstancias limitadas y bajo supervisión médica
A	Se debe asesorar a las personas que han perdido peso para participar a largo plazo (≥ 1 año) en un programa integral de mantenimiento, con un intervencionista capacitado
A	Para los adultos que son obesos (IMC: 30-39,9 kg/m ²) y tienen un riesgo alto de DM2, se recomienda que los profesionales ofrezcan intervenciones conductuales estructuradas (programas intensivos de modificación de conducta que implican varias sesiones a lo largo de semanas o meses)
A	Las estrategias de cambio de comportamiento con intervenciones con varios componentes (incremento de la actividad física, descenso de la inactividad, mejora de la comida y calidad de la dieta reduciendo la ingesta calórica) son de elección. El tratamiento farmacológico debe considerarse solo después de iniciar y evaluar la dieta, el ejercicio y los enfoques conductuales
A	En ausencia de contraindicaciones, debe alentarse a todos los adultos con DM2 a llevar a cabo ejercicio de resistencia al menos 2 veces por semana
B	Todos los individuos, incluidos aquellos con DM2, deben ser alentados a reducir el sedentarismo
Tratamiento farmacológico	
D	No existe evidencia suficiente para recomendar tratamiento farmacológico para la obesidad en España, ya que no existen preparados autorizados con dicha indicación
Tratamiento quirúrgico	
B	La cirugía bariátrica debe considerarse para adultos con un IMC > 35 kg/m ² y DM2, especialmente si la DM o las comorbilidades asociadas son de difícil control con estilo de vida y fármacos
B	Los pacientes con DM2 que han sufrido cirugía bariátrica necesitan soporte en el estilo de vida a lo largo de su vida y monitorización médica
D	Aunque pequeños estudios han mostrado beneficios glucémicos de la cirugía bariátrica en pacientes con DM2 e IMC entre 30 y 35 kg/m ² , actualmente hay insuficiente evidencia para generalizar la recomendación de cirugía en pacientes con IMC < 35 kg/m ²
Otras intervenciones	
D	No existe evidencia científica suficiente para recomendar de manera general tratamientos basados en acupuntura o fitoterapia para el manejo de la obesidad
DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; IMC: índice de masa corporal.	

of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S102-38.

16. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al.; Endocrine Society. Pharmacological management of obesity:

an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(2):342-62.

17. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA* 2014;311(1):74-86.
18. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review

and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013;347:f5934.

19. Lo Menzo E, Szomstein S, Rosenthal RJ. Changing trends in bariatric surgery. *Scand J Surg* 2015;104(1):18-23.
20. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD003641.
21. Puzifferri N, Roshek TB 3rd, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livinstong EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA* 2014;312(9):934-42.
22. Brauer P, Connor Gorber S, Shaw E, Singh H, Bell N, Shane AR, et al.; Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations for prevention of weight gain and use of behavioural and pharmacologic interventions to manage overweight and obesity in adults in primary care. *CMAJ* 2015;187(3):184-95.
23. National Institute for Health and Clinical Excellence. Obesity: the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. NICE clinical guideline 43. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/CG43>.
24. LeFevre ML. Behavioral counseling to promote a healthful diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;161:587-93.
25. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of obesity: a national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2010. Disponible en: URL: www.sign.ac.uk/pdf/sign115.pdf.

PREGUNTA 57

¿Existe relación entre el hígado graso y la diabetes mellitus tipo 2?

Pilar Buil Cosiales

Médico de familia. Centro de Salud Azpilagaña. Pamplona (Navarra)

INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico (NAFLD) incluye desde la esteatosis hepática simple (NAFL) hasta la esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Esta última puede evolucionar a cirrosis o cáncer hepático.

Se caracteriza por la acumulación de grasa dentro del hepatocito (más de un 5 % del peso del hígado) en varones que consumen menos de 20 gramos o mujeres que consumen menos de 10 gramos de alcohol al día.

Habitualmente, es un hallazgo casual de transaminasas elevadas en un paciente con síndrome metabólico, o en una prueba de imagen solicitada por otro motivo. La normalidad de cualquiera de ellas no descarta el diagnóstico.

El diagnóstico es anatomopatológico, pero se admite el diagnóstico clínico con los siguientes criterios: evidencia de infiltración grasa en el hígado con una técnica de imagen (ecografía o resonancia magnética) o histológica tras excluir el consumo excesivo de alcohol y otras causas de esteatosis (medicamentosas, infecciosas, autoinmunes, hemocromatosis, tiroidea, enfermedad celíaca, etc.).

Se reconoce una relación entre el NAFLD y la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Por una parte, la prevalencia de NAFLD es del 20 % en la población general dependiendo de los métodos diagnósticos utilizados y la población estudiada, y del 50 al 75 % en diabéticos^{1,2}. Por otro lado, la prevalencia de DM2 entre los pacientes con NAFLD oscila entre el 30 y el 80 %, claramente superior a la de la población general³.

Un metaanálisis publicado en 2011 que incluyó un total de 15 estudios prospectivos con diagnóstico enzimático, ecográfico o histológico encontró al comparar el quintil superior con el inferior una

odds ratio (OR) de DM2 incidente de 1,95 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,63-2,33) para GOT y de 2,71 (IC del 95 %: 2,30-3,20) para GGTo de 3,51 (IC del 95 %: 2,28 a 5,41) con el diagnóstico ecográfico o histológico tras ajustar por múltiples factores de riesgo⁴. Por ello parece que, cronológicamente, los depósitos de grasa en el hígado preceden al desarrollo de la DM2, aunque no se conoce claramente el mecanismo⁵. El acúmulo de grasa en el hígado por una disminución de la capacidad del tejido subcutáneo de almacenar grasa o por haber saturado su capacidad de almacenar podría explicar este exceso de grasa en el hígado, y la grasa ectópica interfiere con el metabolismo de la insulina, con lo que provoca hiperglucemia⁶. En el otro sentido, la resistencia a la insulina parece desempeñar también un importante papel en el desarrollo de la esteatosis hepática: la hiperinsulinemia eleva los niveles de ácidos grasos y estos aumentan la producción de triglicéridos; además, la hiperinsulinemia crónica incrementa la lipogénesis hepática y ambos factores promueven los depósitos grasos en el hígado⁷. Un estudio prospectivo con ecografías encontró una OR de 4 para las mujeres (IC del 95 %: 2,36-6,08) y de 11,20 para los hombres (IC del 95 %: 4,85-25,87) de desarrollar esteatosis en aquellos pacientes con síndrome metabólico⁸.

Por otro lado, los pacientes con DM2 y NAFLD tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que los que no tienen NAFLD. En un estudio con casi 3000 pacientes ambulatorios con DM2, la presencia de enfermedad cardiovascular fue superior en los pacientes con NAFLD que en aquellos que no lo tenían ($p < 0,001$)⁹, y la enfermedad cardiovascular fue la principal causa de muerte en estos pacientes (incluso en los pacientes con NASH)⁴.

Dada la baja sensibilidad de la analítica y el alto coste del diagnóstico por imagen, se han propuesto varios índices para que nos ayuden a sospechar un NAFLD en pacientes con DM2 con un AUROC

de 0,85 tanto para el *Fatty Liver Index* como para el *Liver Fat Score*. Este último incluye en su cálculo la presencia de síndrome metabólico o DM2.

La historia natural del NAFLD depende del estadio. Mientras que la NAFL generalmente es benigna, la NASH puede evolucionar a cirrosis y cáncer hepático. Un 25-30 % evoluciona de una a otra. La DM2, de nuevo, se asocia con una mayor progresión de la enfermedad a NASH, cirrosis hepática y cáncer hepático. Un análisis multivariante encontró que la DM2 está independientemente asociada a la cirrosis criptogenética y el cáncer hepático con una OR de 3,67 (IC del 95 %: 1,2-11,3)¹¹. La única forma de conocer si existe fibrosis es la biopsia hepática, pero es un procedimiento caro y cruento con importante morbilidad y mortalidad. Se intenta encontrar criterios que identifiquen a aquellos individuos con mayor riesgo. El síndrome metabólico, presente en muchos pacientes con DM2, es el mayor predictor de evolución a cirrosis, y la mayoría de los autores^{11,12} lo valoran como una indicación de biopsia cuando las transaminasas altas son persistentes. Se han estudiado otros métodos, como el *NAFLD Fibrosis Score* basado en la edad, BMI, hiperglucemia, recuento de plaquetas, albúmina, razón GOT/GPT. Un metaanálisis de 13 estudios con 3064 pacientes encontró un AUROC de 0,854. Un estudio reciente¹³ comparó este índice con uno nuevo en pacientes con diabetes mellitus (DM) y halló mejores resultados (AUROC de 0,80 frente a 0,76; $p < 0,05$).

Aumentan las evidencias de la relación entre el NAFLD y la resistencia a la insulina en varios estudios realizados con medidas dietéticas y con fármacos sensibilizadores a la insulina.

Un metaanálisis sobre el tratamiento del NAFLD encontró ocho ensayos clínicos; de ellos, cuatro con histología. Se concluyó que una pérdida de peso del 5 % disminuye el riesgo de esteatosis y un 7 % el grado de actividad, pero sin cambios en la fibrosis. El ejercicio físico solo mejoró la esteatosis en la resonancia magnética, pero en el único estudio con biopsia no mejoró la histología¹⁴.

Un metaanálisis de cuatro ensayos clínicos que comparaban pioglitazonas con placebo y que incluía a casi 350 pacientes concluyó que esta disminuye la esteatosis con una OR de 3,39 (IC del 95 %: 2,19-5,25) y la inflamación con una OR de 2,58 (IC del 95 %: 1,68-3,97), pero no la fibrosis (OR: 1,57 [IC del 95 %: 0,98-2,51]). Solo uno de estos estudios incluía a pacientes con DM2 o intolerancia a la insulina¹⁵.

La metformina no parece alterar el curso del NAFLD.

Las guías de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) no recomiendan el criba-

do de esta patología aunque tengamos otra enfermedad asociada como la DM2 y la obesidad, debido a la poca fiabilidad del método diagnóstico y a la incertidumbre de los tratamientos, así como al escaso conocimiento de las ventajas que un diagnóstico precoz pueda proporcionar¹².

VOLUMEN DE LA EVIDENCIA

Hay un volumen importante de estudios transversales que relacionan la DM2 con el NAFLD.

También hay bastantes estudios prospectivos que avalan que el NAFLD es un factor de riesgo de DM2: una revisión narrativa¹⁶ y un metaanálisis recogen la mayoría de ellos⁴ y su relación en su evolución, tanto con mayor riesgo cardiovascular en los pacientes con DM y NAFLD⁹ como en una peor evolución del NAFLD en los pacientes diabéticos¹¹.

La American Diabetes Association (ADA) recoge esta entidad como una comorbilidad de la DM¹⁷.

Se han realizado pocos ensayos clínicos de tratamiento, tanto con intervención en cambio de estilos de vida como con fármacos, y muy raramente se han efectuado biopsias antes y después del tratamiento; además, los estudios que hay son en su mayoría de pequeño tamaño y de corta duración. No están realizados específicamente en pacientes diabéticos.

No hay estudios que evalúen las ventajas de un diagnóstico precoz.

APLICABILIDAD

De acuerdo con la evidencia y las recomendaciones de los expertos, aunque no debemos realizar el cribado en pacientes con DM2, sí debemos estar atentos a cualquier dato que nos haga sospechar que el paciente tenga NAFLD a fin de intensificar nuestro tratamiento, ya que conocemos que la DM2 es un factor predictor de mala evolución tanto de NAFLD a NASH como de esta a cirrosis o cáncer hepático.

CONSISTENCIA

La relación entre el NAFLD y la DM2 es bastante consistente en todos los estudios.

Los estudios de tratamiento son de pequeño tamaño y de corto seguimiento.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	La pérdida de peso generalmente reduce la esteatosis hepática
1-	Se precisa una pérdida de alrededor del 5 % para mejorar la esteatosis, pero parece necesitarse una pérdida de alrededor del 10 % para mejorar la necrosis
2+	El ejercicio solo puede reducir la esteatosis, pero desconocemos el efecto sobre la histología hepática
2++	Existe una relación bidireccional entre la DM y el NAFLD
2+	La DM aumenta el riesgo de evolución de NAFLD a NASH, cirrosis o cáncer hepático
1+	La pioglitazona mejora la evolución de la NASH
Grado de recomendación	Recomendación
B	No se recomienda el cribado para esta patología, aunque tengamos otra enfermedad asociada como la DM tipo 2 y la obesidad ¹²
B	No se aconseja la realización de biopsias hepáticas de forma sistemática
C	Se sugiere valorar la biopsia hepática en pacientes con síndrome metabólico y con DM con <i>Fibrosis Score</i> entre el 0,023 y el 0,85 % ¹³
A	Se recomienda una pérdida de peso de al menos un 5 % ¹²
C	Se puede recomendar la pioglitazona en aquellos pacientes que no presenten contraindicaciones para esta

DM: diabetes mellitus; NAFLD: hígado graso no alcohólico; NASH: esteatohepatitis no alcohólica.

BIBLIOGRAFÍA

- Vernon G, Baranova A, Younossi M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274-85.
- Leite N, Villela-Nogueira A, Cardoso CR, Sales GF. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: from physiopathological interplay to diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2014;20:8377-92.
- Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, Boparai N, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(3):262-5.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive test for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-49.
- Byrne C, Targher G. Ectopic fat, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease. Implications for cardiovascular disease. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2014;34:1155-61.
- Sattar N, Gill J. Type 2 diabetes as a disease of ectopic fat? *BMC Med* 2014;12:123.
- Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005;172(7):899-905.
- Hamaguchi K, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005;143:722-8.
- Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini B, Brunello F, Carucci, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123:134-40.
- Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30(5):1212-8.
- Machado M, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know. *World J Gastroenterol* 2014;10:12956-80.
- Chalasanani N, Younossi Z, Lavine J E, Diehl A M, Brunt E, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association. *AASLD Practice Guideline. Hepatology* 2012;55:2005-23.
- Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, Kleiner D, Brunt EM, Wilson L, et al. Clinical model for NASH and advanced fibrosis in adult patients with diabetes and NAFLD: guidelines for referral in NAFLD. *Diabetes Care* 2015;38:1347-55.
- Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatment on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD):

a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Diabetologia* 2012;55:885-904.

15. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:66-75.
16. Targher G, Byrne C. Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:483-95.
17. American Diabetes Association. Initial evaluation and diabetes management planning. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S17-9.

PREGUNTA 58

¿Cómo abordar el tratamiento de la diabetes en población inmigrante?

Josep Franch Nadal

Médico de familia. Centro de Salud Raval Sud. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (glucemia y resto de factores de riesgo) se ha mostrado eficaz en la reducción de la morbilidad asociada a la enfermedad. Diversos estudios han demostrado la necesidad de individualizar no solo los objetivos de control, sino también las políticas de abordaje de la enfermedad y su tratamiento¹⁻³.

Las diferencias étnicas no solo se deben a aspectos fisiopatológicos intrínsecos a la raza, sino también a diferencias culturales y religiosas. A este hecho hay que añadir las barreras idiomáticas y las diferencias sociales y económicas asociadas a la inmigración.

VOLUMEN DE LA EVIDENCIA

En las guías de práctica clínica consultadas se han encontrado frecuentes referencias a la etnia como motivo del cribado de la enfermedad o la valoración de los factores de riesgo asociados, pero hay pocas menciones específicas a diferencias en el abordaje de la diabetes en función de las características étnicas o de la inmigración.

La mayor parte de la evidencia obtenida surge de algunos ensayos clínicos y estudios observacionales enfocados a la educación diabetológica. Se han encontrado cinco revisiones sistemáticas centradas en los resultados obtenidos por intervenciones educativas adaptadas culturalmente a determinadas minorías étnicas, con resultados dispares⁴⁻⁸.

En el año 2012 se publicó una nueva revisión sistemática destinada a cuantificar el impacto de las intervenciones culturalmente competentes (mediador cultural) para mejorar los resultados relacionados con la diabetes en los grupos de minorías étnicas⁹. En dicha revisión se analizó un total

320 estudios, de los que se acabaron incluyendo solo 11, y mediante un test se valoró el grado de competencia cultural de las distintas intervenciones. Se concluyó que, cuando las intervenciones se han definido bien para la población objeto, son altamente efectivas tanto para alcanzar objetivos clínicos (reducción de la hemoglobina glucosilada, índice de masa corporal, etc.) como psicosociales, de utilización de los servicios médicos, estilos de vida y de satisfacción por parte de los pacientes. No obstante, los estudios difieren en el tipo de resultados obtenidos por cada uno de ellos. Se requiere investigación adicional de buena calidad para determinar el coste-efectividad de estas intervenciones.

Por otro lado, existen algunos ensayos clínicos y revisiones que demuestran diversa eficacia y distintos efectos secundarios de determinadas familias farmacológicas antidiabéticas en distintas minorías étnicas. Así, por ejemplo:

- La metformina demostró diferente eficacia en la prevención de la diabetes mellitus tipo 2 según el grupo étnico en el estudio DPP, aunque su interpretación es difícil¹⁰.
- Las glitazonas se mostraron más eficaces en población indoasiática¹¹.
- Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 se muestran más eficaces en poblaciones asiáticas¹².
- Se ha observado una diferencia en la respuesta metabólica a los tipos y pautas de distintas insulinas en función de la etnia (diferencias entre latinos, asiáticos y africanos), también de difícil interpretación¹³.
- En los resultados del tratamiento del sobrepeso/obesidad, tanto mediante modificaciones de los estilos de vida¹⁴ como con tratamiento farmacológico¹⁵, existen diferencias étnicas, aunque sin llegar a resultados concluyentes. Los pacientes caucásicos se benefician más de la cirugía bariátrica que los africanos¹⁶.

APLICABILIDAD

A pesar de que el fenómeno inmigratorio es habitual en todo el mundo, existen importantes diferencias en cuanto a resultados en salud en función de las distintas características no solo de la raza o de las particularidades culturales y socioeconómicas del grupo inmigrante, sino también de la idiosincrasia de cada persona. Por tanto, la generalización de las recomendaciones en función del grupo étnico al que pertenezca el paciente no parece recomendable. Sin embargo, en la población inmigrante suelen existir algunos nexos comunes culturales y sociales que es preciso conocer para conseguir una eficaz individualización del tratamiento.

Los estudios y las revisiones analizan fundamentalmente el papel de las etnias, sin prácticamente evaluar el fenómeno inmigratorio.

La evidencia que se ha encontrado muestra diferencias en la eficacia de las intervenciones educativas o el uso de determinados fármacos en algunos grupos étnicos, pero no valora aspectos individuales/inmigratorios, por lo que estos resultados se deben adaptar a la realidad asistencial individual para que su aplicabilidad a la práctica diaria sea satisfactoria.

CONSISTENCIA

Las revisiones y metaanálisis consultados mayoritariamente coinciden en destacar diferencias en el control metabólico, la respuesta al tratamiento y otros indicadores de calidad asistencial en función del grupo étnico, pero no concuerdan en el sentido de estas diferencias ni en su posible explicación.

CALIDAD

Media

Las recomendaciones se establecen a partir de revisiones sistemáticas, metaanálisis y algunos ensayos clínicos, pero son datos poco consistentes y, frecuentemente, sin interpretaciones causales.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

JUSTIFICACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

Los metaanálisis, revisiones y estudios analizados recomiendan un abordaje diferente de la diabetes mellitus tipo 2 en minorías étnicas/poblaciones inmigrantes atendiendo a las diferencias culturales, religiosas y socioeconómicas. Esta afirmación es especialmente cierta en aspectos relacionados con la educación diabetológica, que pueden traducirse en mejora de indicadores clínicos y de gestión. La falta de uniformidad en los resultados obtenidos y las dudas en su interpretación probablemente se deban a la necesidad de individualizar cada intervención y, por tanto, a la dificultad de generalizar las recomendaciones.

Desde un punto de vista fisiopatológico, en los grupos étnicos con mayor probabilidad de presentar una resistencia a la insulina (indoasiáticos), los fármacos como las glitazonas o los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 se han mostrado más eficaces que en poblaciones caucásicas, pero estos resultados deben individualizarse en la práctica diaria.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1-	Las características culturales, religiosas, sociales y económicas influyen en los resultados en salud de los pacientes diabéticos
2++	Los programas de educación diabetológica aplicados a la población inmigrante se acompañan de cambios en variables clínicas, psicosociales, de utilización de los servicios médicos, modificaciones de los estilos de vida y de satisfacción por parte de los pacientes
1+	Los fármacos sensibilizadores a la insulina parecen ser más eficaces en poblaciones indoasiáticas que en caucásicas
Grado de recomendación	Recomendación
B	Se recomienda conocer las creencias, actitudes y la realidad socioeconómica de cada persona inmigrante para poder individualizar el tratamiento en función de sus características étnicas y socioculturales
B	Se aconseja que el diseño de las intervenciones de educación diabetológica sean culturalmente competentes con la participación de un mediador cultural
B	En poblaciones de origen indoasiático se sugiere priorizar el empleo de fármacos sensibilizadores a la insulina frente al uso de fármacos secretagogos en el caso de biterapia

BIBLIOGRAFÍA

1. Davis TM, Cull CA, Holman RR; U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Relationship between ethnicity and glycemic control, lipid profiles, and blood pressure during the first 9 years of type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 55). *Diabetes Care* 2001;24(7):1167-74.
2. Beach MC, Gary TL, Price EG, Robinson K, Gozu A, Palacio A, et al. Improving health care quality for racial/ethnic minorities: a systematic review of the best evidence regarding provider and organization interventions. *BMC Public Health* 2006;6:104.
3. Peek ME, Ferguson M, Bergeron N, Maltby D, Chin MH. Integrated community-healthcare diabetes interventions to reduce disparities. *Curr Diab Rep* 2014;14(3):467.
4. Saxena S, Misra T, Car J, Netuveli G, Smith R, Majeed A. Systematic review of primary healthcare interventions to improve diabetes outcomes in minority ethnic groups. *J Ambul Care Manage* 2007;30(3):218-30.
5. Whittemore R. Culturally competent interventions for Hispanic adults with type 2 diabetes: a systematic review. *J Transcult Nurs* 2007;18(2):157-66.
6. Alam R, Singleton L, Sturt J. Strategies and effectiveness of diabetes self-management education interventions for Bangladeshis. *Diversity Health Social Care* 2008;5(4):269-79.
7. Khunti K, Camosso-Stefinovic J, Carey M, Davies M, Stone M. Educational interventions for migrant South Asians with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2008;25(8):985-92.
8. Hawthorne K, Robles Y, Cannings-John R, Edwards AG. Culturally appropriate health education for type 2 diabetes in ethnic minority groups: a systematic and narrative review of randomized controlled trials. *Diabet Med* 2010;27(6):613-23.
9. Zeh P, Sandhu HK, Cannaby AM, Sturt JA. The impact of culturally competent diabetes care interventions for improving diabetes-related outcomes in ethnic minority groups: a systematic review. *Diabet Med* 2012;29(10):1237-52.
10. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142(8):611-9.
11. Louisa M, Takeuchi M, Takeuchi M, Nafrialdi, Setiabudy R. A meta-analysis on treatment effects of thiazolidinediones for type 2 diabetes mellitus in Asian populations. *Acta Med Indones* 2011;43(1):39-52.
12. Kim YG, Hahn S, Oh TJ, Park KS, Cho YM. Differences in the HbA1c-lowering efficacy of glucagon-like peptide-1 analogues between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(10):900-9.
13. Davidson JA, Lacaya LB, Jiang H, Heilmann CR, Scism-Bacon JL, Gates JR, et al. Impact of race/ethnicity on the efficacy and safety of commonly used insulin regimens: a post hoc analysis of clinical trials in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2010;16(5):818-28. doi: 10.4158/EP09285.
14. Osei-Assibey G, Kyrou I, Adi Y, Kumar S, Matyka K. Dietary and lifestyle interventions for weight management in adults from minority ethnic/non-White groups: a systematic review. *Obes Rev* 2010;11(11):769-76.
15. Osei-Assibey G, Adi Y, Kyrou I, Kumar S, Matyka K. Pharmacotherapy for overweight/obesity in ethnic minorities and White Caucasians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(5):385-93.
16. Admiraal WM, Celik F, Gerdes VE, Dallal RM, Hoekstra JB, Holleman F. Ethnic differences in weight loss and diabetes remission after bariatric surgery: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2012;35(9):1951-8.