



Retos en el manejo de la diabetes

José A. Fornos Pérez, N. Floro Andrés Rodríguez,
J. Carlos Andrés Iglesias, Adrián Acuña Ferradanes

Farmacéuticos comunitarios. Grupo Berbés de docencia e investigación en Atención Farmacéutica

Dimensiones de la diabetes

En su *Atlas de la Diabetes*, editado en el año 2009, la Federación Internacional de Diabetes prevé que la cifra de afectados de diabetes mellitus (DM) en el mundo para 2030 será de 440 millones. En España, la prevalencia de la diabetes conocida se encuentra entre el 3 y el 4% de la población adulta, mientras que en estudios poblacionales, utilizando una sobrecarga oral de glucosa (SOG), llega al 6-7%. Se teme que en los próximos años se sobrepasará el 10% en los países industrializados. La prevalencia real, en España, hoy, sobrepasa el 20% en las personas de más de 65 años.

La prevalencia de la diabetes tipo 1 se estima en el 0,3% de la población total, lo que supone entre un 5 y un 10% del total de personas con DM.

Es de destacar que cada vez se incrementa la denominada *prediabetes*. Se encuentran en esta situación personas que presentan alteración de la glucemia en ayunas y/o intolerancia a la glucosa. Se cree que en el 2025 se alcanzarán los 475 millones de personas (9% de la población adulta) con prediabetes, de las cuales el 50% desarrollarán diabetes tipo 2.

También es alarmante el aumento de la prevalencia de diabetes tipo 2 en niños y

© R. CANO/ISTOCKPHOTO





adolescentes, debido al aumento del sobrepeso. La American Diabetes Association (ADA) estima que hasta el 45% de los nuevos casos de diabetes en estas edades son de tipo 2.

En cualquier caso, los estudios realizados hasta el momento en nuestro país indican un espectacular incremento de la DM tipo 2 en los últimos años, y de ellos se deduce que entre un 10 y un 15% de la población adulta puede estar afectada en la actualidad.

La DM tipo 2 supone, en consecuencia, uno de los mayores problemas de salud pública, tanto por su elevada prevalencia como por su incidencia (la mayoría de los pacientes recién diagnosticados en 2005 correspondió al grupo de 40 a 59 años) y por la trascendencia social y sanitaria de las complicaciones derivadas de la situación de hiperglucemia crónica (se estima que tan sólo un 30-40% de los diabéticos en tratamiento consigue el control metabólico), lo que hace que la morbilidad cardiovascular sea de tres a cuatro veces mayor en los pacientes diabéticos tipo 2 que en la población en general.

Factores genéticos y ambientales

Está comprobada la influencia genética (poligénica) en el desarrollo de la DM2. Se han identificado cerca de 20 genes asociados con la DM2. De ellos, los PPAR, TCF7L2 y FTO se relacionaron con el tejido adiposo e influyen en el riesgo de obesidad y de DM2. La hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos conduce a una respuesta inflamatoria que origina alteraciones en los órganos y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y DM2.

La genética humana no ha sufrido cambios desde la prehistoria: nuestros organismos están mejor equipados para almacenar energía que para gastarla, lo que confiere una ventaja de supervivencia en los tiempos en que la comida escasea y, en consecuencia, estamos viviendo un aumento espectacular de la prevalencia de obesidad y diabetes (*diabesidad*) en las últimas décadas, coincidiendo con un cambio drástico en el estilo de vida (incremento de la ingesta y un descenso de la actividad física).

Una de las pruebas más contundentes de la asociación entre estilo de vida y desarrollo de diabetes es que los estudios en los que

se ha realizado una intensa modificación del estilo de vida, incluyendo dieta y ejercicio, constatan que estas intervenciones son la mejor manera de prevenir o retrasar la progresión de la diabetes y la obesidad.

Se está investigando también el papel de la microflora intestinal en el desarrollo de la obesidad, la inflamación y la resistencia a la insulina. En modelos animales y en pacientes obesos se ha demostrado que existe una mayor presencia de determinadas especies.

Los retos en farmacoterapia

Los estudios DCCT, UKPDS, DECODE, etc., en los que se demuestra ampliamente la relación de la hiperglucemia de ayuno y posprandial con el desarrollo de las complicaciones microvasculares de la diabetes (retinopatía, nefropatía y neuropatía), así como las macrovasculares (insuficiencia vascular periférica, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular) han revelado que la reducción del riesgo de desarrollar las complicaciones crónicas de la diabetes (morbimortalidad asociada) está en función de la disminución de los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) logrados por los pacientes en las intervenciones de tratamiento intensivo, ya sea en pacientes con DM tipo 1 o 2 e intolerantes a la glucosa (tabla 1).

Los fármacos disponibles para el tratamiento de la DM permitirán actuar a distintos niveles, y combinar distintos fármacos con diferentes mecanismos de acción para conseguir el máximo beneficio terapéutico.

«La diabetes mellitus tipo 2 supone uno de los mayores problemas de salud pública»

Tabla 1. Criterios de control en la diabetes tipo 2 (ADA, 2010)

Parámetro	Objetivo	Aceptable
HbA _{1c} (%)	<7	<8
Glucemia basal (mg/dL)	90-130	<140
Glucemia posprandial (mg/dL)	100-140	<180
Albúmina/Creatinina (mg/g)	<20 mcg/L al azar	<30 mg/24 h
PA (mmHg)	130/80	<140/90
Col T (mg/dL)	<175	<200
HDL Col (mg/dL)	H >40 M >50	H >35 M >45
LDL Col (mg/dL)	<100	<115
TG (mg/dL)	<150	<200

Los retos para el farmacéutico

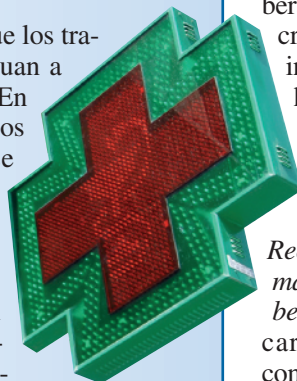
En nuestra práctica diaria observamos que los tratamientos de los pacientes no se adecuan a las recomendaciones de las guías clínicas. En la mayoría de los estudios se observa que los objetivos terapéuticos de los pacientes se cumplen en muy pequeña proporción.

La implicación del farmacéutico en la atención integral al paciente diabético es un reto importante para nuestra profesión. En pacientes crónicos, como los diabéticos, en los que los nuevos sistemas de receta electrónica o de prescripciones múltiples han reducido el número de visitas al médico, el farmacéutico está en la mejor situación posible para cooperar con los demás profesionales que acompañan al paciente en el manejo de su enfermedad mediante la implementación de actividades rutinarias de seguimiento farmacoterapéutico, en las que el farmacéutico realiza una evaluación permanente de los resultados de la farmacoterapia, incluidas labores de farmacovigilancia, junto con una educación terapéutica diabetológica orientada a mejorar el uso de los medicamentos, comprobar la adherencia a las medidas de estilo de vida, cumplimiento de una dieta equilibrada, realización del ejercicio adecuado a sus circunstancias, abandono del hábito tabáquico, información sobre autocontroles, etc.

Todas ellas han demostrado la eficiencia en la mejora del estado de salud y calidad de vida de los pacientes diabéticos y si bien el farmacéutico está básicamente preparado, es necesaria una formación específica más profunda, que proporcione una acreditación, al igual que en muchos países, como experto en el manejo del paciente diabético.

Este farmacéutico experto, acreditado para esta actividad, debería tener atribuciones en las modificaciones de pautas y dosis de los medicamentos que utiliza el paciente con el fin de conseguir un uso eficiente. La inaccesibilidad de los especialistas y cada vez más del propio médico de familia revaloriza la proximidad del farmacéutico y abre un importante campo de posibilidades profesionales y al mismo tiempo, de responsabilidades que la profesión debe asumir.

Se trata, por lo tanto, desde el punto de vista del farmacéutico comunitario, más que de buscar nuevos medios, farmacogenómicos, farmacogenéticos o quirúrgicos, que tardarán todavía en pasar al arsenal terapéutico general, de utilizar mejor los ya disponibles. De aplicar las recomendaciones de las guías clínicas que, basadas en la evidencia, proporcionada por los numerosos estudios existentes, orientan hacia las pautas terapéuticas más efectivas. Y de sacar el máximo partido de un profesional sanitario próximo y accesible, cuyas intervenciones han demostrado en numerosos estudios beneficios importantes en mejora de salud y calidad de vida de los pacientes diabéticos.



Tenemos fármacos que disminuyen la producción hepática de glucosa, estimulan la liberación de insulina preformada en el páncreas, mejoran la sensibilidad a la acción insulínica, o bien retardan la absorción de hidratos de carbono. Por último, tenemos las diversas insulinas.

En el mes de octubre de 2010 la Sociedad Española de Diabetes (SED) ha presentado su *Documento de consenso: Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2* (figura 1). Es importante destacar el grado de consenso que se ha conseguido, ya que además de diversas sociedades médicas, en su redacción han intervenido dos farmacéuticos comunitarios miembros de SEFAC.

Por su parte, la ADA y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes priorizan la utilización de insulina en lugar de un tercer ADO, entre otras novedades como la recomendación de comenzar con modificar los hábitos (dieta, ejercicio) y metformina desde el principio.

¿Nuevos antidiabéticos?

La obtención de medicamentos antidiabéticos con un perfil de seguridad que aporte mayores garantías es un reto importante en el campo de la farmacoterapia. En los últimos años, varios fármacos que habían despertado amplias expectativas fueron retirados tras la aparición de reacciones adversas graves no detectadas o infravaloradas durante las fases de ensayos precomercialización. Rosiglitazona ha sido retirada recientemente en Europa por la EMA, al considerar que el riesgo cardiovascular es mayor que el posible beneficio. Exubera®, la insulina en polvo inhalada que tantas expectativas había generado, siguió en 2007 el mismo camino.

Inhibidores de la DPP-4

Presentan claras ventajas para su utilización en el primer escalón terapéutico, como alternativa a metformina, si ésta no se tolera. Pueden provocar un mínimo riesgo de hipoglucemia en monoterapia y no influyen en el peso del paciente. Las principales limitaciones para su uso se basan en la ausencia de trabajos que demuestren su eficacia y seguridad a largo plazo.



Agonistas del receptor de GLP-1

Son preparados de administración parenteral, que consiguen un efecto sobre los receptores de GLP-1 más intenso y prolongado que el conseguido por los inhibidores de DPP-4. En los trabajos publicados, a corto plazo, se ha demostrado que mejoran el control glucémico, sobre todo posprandial. Enlentecen el vaciamiento gástrico, creando sensación de saciedad, con una reducción de peso sostenida en un apreciable porcentaje de pacientes, y mejoría de algunos de los factores de riesgo vascular. Están indicados en asociación con metformina y/o sulfonilureas en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m². Puede ser un grupo de fármacos muy útiles en pacientes en los que la obesidad suponga un problema esencial.

Uno de los desafíos más importante en el campo de la farmacoterapia anti-diabética es conseguir la ruptura de la inercia terapéutica. Este problema afecta no sólo al empleo de los fármacos hipoglucemiantes o normoglucemiantes en los que no se realizan las modificaciones en las dosis y pautas, que exigen los resultados de los controles, sino también a la resistencia al establecimiento de farmacoterapia específica para el tratamiento o prevención de las complicaciones macrovasculares y microvasculares que recomiendan las guías clínicas de manejo del paciente diabético. Para alcanzar los objetivos de tratamiento, los pacientes deben poder ajustar por ellos mismos o con ayuda del farmacéutico, su tratamiento con el autocontrol diario de la glucemia de ayuno, posprandial y/o al acostarse.

A la vista de las conclusiones de los estudios de referencia, las guías clínicas incorporan recomendaciones en cuanto al tratamiento intensivo de la situación de hiperglucemia y de los demás factores y situaciones de riesgo cardiovascular: control de la presión arterial, prevención de la aparición o progresión de la enfermedad renal, antiagregación plaquetaria, tabaquismo, sobrepeso, sedentarismo.

La revisión de la ADA 2010 confirma la necesidad de que los niveles de LDL-colesterol se mantengan por debajo de los 100 mg/dL, y establece que al tratamiento inicial del diabético, además de la dieta, debe añadirse un hipolipemiente (preferentemente estatina) si presenta alguna enfermedad cardiovascular o si tiene más de 40 años y al-

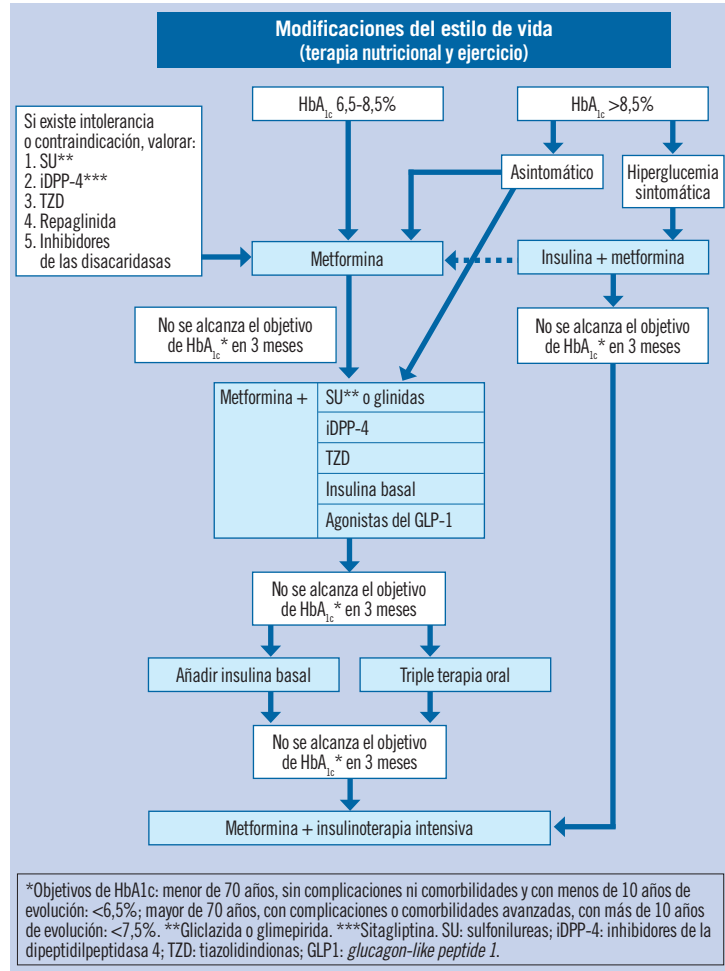


Figura 1. Algoritmo 2010 de la Sociedad Española de Diabetes sobre el tratamiento farmacológico de la DM tipo 2

gún factor de riesgo cardiovascular (RCV). Las estatinas han demostrado en diversos ensayos clínicos reducir los episodios coronarios recurrentes, la mortalidad total y la mortalidad coronaria en diabéticos, lo que se consigue no sólo por su actividad hipolipemiente, sino también por sus efectos anti-inflamatorios.

En cuanto al tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial (HTA), en buena parte de los pacientes es necesario iniciarlo con la terapia antihipertensiva combinada (si es posible en combinaciones en el mismo medicamento), siendo preferibles los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) asociados a un diurético o un antagonista del calcio. Si así no se alcanza el control, se añade un ter-

«La obtención de medicamentos anti-diabéticos con un perfil de seguridad que aporte mayores garantías es un reto importante en el campo de la farmacoterapia»



«Uno de los desafíos más importante en el campo de la farmacoterapia anti-diabética es conseguir la ruptura de la inercia terapéutica»

cer fármaco, diurético o betabloqueante preferiblemente cardioselectivo.

En algunos pacientes con nefropatía diabética y disfunción ventricular izquierda puede ser eficaz la combinación IECA+ARA-II por la adición de efectos renoprotectores y cardioprotectores, sin embargo no existe suficiente evidencia científica que avale esta combinación.

Nuevos antihipertensivos como los inhibidores directos de la renina (aliskiren) ya comercializados, deberán demostrar los efectos cardioprotectores para poder ser recomendados en diabéticos. ○

Bibliografía

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care*. 2010;33:S11-S61.

Doria A, Patti ME, Kahn CR. The emerging genetic architecture of type 2 diabetes. *Cell Metab* 2008; 8:186-200.

Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.

Fornos Pérez JA, Andrés Rodríguez NF, Andrés Iglesias JC, Guerra García MM, Egea Ibernón B. A Pharmacotherapy Follow-Up Program in Patients with Type-2 Diabetes in Community Pharmacies in Spain. *Pharm World Sci*. 2006;28:65-72.

Fornos Pérez JA, Fernández Cordeiro M, García Rodríguez P, García Añón D, Andrés Iglesias JC, Andrés Rodríguez NF. Análisis de la utilización de medicamentos por pacientes diabéticos en la provincia de Pontevedra. *Av Diabetol*. 2010;26:47-52.

Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH and Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality and in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-91.

Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science*. 1998;280:1.371-4.

Kiel PJ, McCord AD. Pharmacist impact on clinical outcomes in a diabetes disease management program via collaborative practice. *Ann Pharmacother*. 2005; 39(11):1.828-32.

Lindenmeyer A, Hearnshaw H, Vermeire E, Van Royen P, Wens J, Biot Y. Interventions to improve adherence to medication in people with type 2 diabetes mellitus: a review of the literature on the role of pharmacist. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31(5):409-19.

Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part I: systematic review and meta-analysis in diabetes management. *Ann Pharmacother*. 2007;41(10): 1.566-82.

Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;31:1-11.

Ridderstråle M, Groop L. Genetic dissection of type 2 diabetes (review). *Mol Cell Endocrinol*. 2009;297:10-17.

Sociedad Española de Diabetes. Documento de consenso: Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. 2010. Disponible en: <http://www.sediabetes.org/gestor/upload/revistaAvances/26-5-6.pdf>.

The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358: 2.545-59.

The ADVANCE collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2.560-72.

The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC). Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2.643-53.