

Carta al Director

Algunas consideraciones sobre el Consenso de la Sociedad Española de Diabetes y de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria sobre los criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2

Sr. Director:

Hemos leído con atención e interés el Consenso de la Sociedad Española de Diabetes y de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria sobre los criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2 (DM2)¹. Se trata de una iniciativa muy interesante sobre la que deseáramos hacer algunas consideraciones. La importancia de estos documentos radica no sólo en la realización de recomendaciones concretas, sino también en la detección de ausencia de evidencias que permitan hacer recomendaciones específicas. La detección de estas “lagunas de conocimiento” es fundamental para dirigir los nuevos esfuerzos de investigación en este campo. Para todo ello es imprescindible llevar a cabo una revisión sistemática de la bibliografía que permita realizar recomendaciones donde haya suficientes evidencias para hacerlo, basándonos sobre todo en ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECAC) con medidas de enmascaramiento adecuadas, o en metaanálisis de calidad contrastada. Esta estrategia ya se ha seguido en la confección de otras guías como, por ejemplo, el Sixth Report of the Joint National Committee sobre hipertensión². Esta guía hace una serie de recomendaciones sobre el tratamiento de la hipertensión y clasifica las evidencias en las que se basa en 7 categorías, desde el metaanálisis hasta los ensayos clínicos no aleatorizados. Creemos que ésta es la única vía para ir acumulando poco a poco, y de forma ordenada, las evidencias de calidad sobre las que se deben sustentar nuestras recomendaciones. Otro aspecto que creemos debería constar en el documento de Consenso es una evaluación de la calidad de los ECAC que se citan. Este aspecto es de importancia notable, ya que se ha demostrado que los ECAC de baja calidad, con una aleatorización incorrecta, pueden sobrestimar el efecto del fármaco evaluado en relación con el placebo entre un 30 y un 40%^{3,4}.

El documento de Consenso recomienda el tratamiento farmacológico con sulfonilureas o secretagogos de acción rápida, en detrimento de la metformina, en los pacientes que no presentan sobrepeso u obesidad y en quienes han fallado las medidas higienicodietéticas. No conocemos ningún ECAC de calidad que sustente adecuadamente esta recomendación. El UKPDS⁵, posiblemente el ensayo clínico más importante en pacientes con DM2 por el número de personas incluídas y el tiempo de seguimiento, citado en numerosas ocasiones en el Consenso, no evaluó esta cuestión, ya que tan sólo se limitó a probar en individuos obesos la metformina frente al resto de opciones terapéuticas, llegando a la conclusión de que era la mejor alternativa. Sin em-

bargo, no se planteó tal disyuntiva en los pacientes en normopeso. No está claro por qué la metformina fue superior al resto de tratamientos en los pacientes obesos, pero parece evidente que tiene efectos beneficiosos independientes de sus acciones sobre la glucemia⁶. Este hecho, junto con la ausencia de otros ECAC específicamente dirigidos a dilucidar la cuestión que nos ocupa, determina que en estos momentos no existan suficientes evidencias para hacer la recomendación que realiza el Consenso, máxime cuando se sabe que la metformina es igualmente eficaz en los individuos en normopeso que en los que están en sobrepeso, al menos en cuanto a su efecto sobre la glucemia⁷. Probablemente el Consenso sustente su recomendación considerando que los pacientes en tratamiento con metformina experimentan una pérdida de peso y, por tanto, no estaría indicado en individuos en normopeso. Sin embargo, este descenso de peso suele ser moderado (2-3 kg en los 6 primeros meses)⁸. Consideramos que ello no es motivo suficiente para excluirla como primera opción terapéutica, máxime cuando parece que, a diferencia de otros fármacos, puede presentar efectos beneficiosos independientes del control de la glucemia. Por consiguiente, consideramos que en los individuos en normopeso tanto las sulfonilureas como la metformina son opciones farmacológicas razonables como primera terapia farmacológica.

En el Consenso se afirma en varias ocasiones que el UKPDS ha descartado la relación entre mortalidad por infarto de miocardio y tratamiento con sulfonilureas. Aunque es probable que las sulfonilureas no aumenten la mortalidad cardiovascular^{9,10}, el UKPDS no fue diseñado para responder la pregunta de si las sulfonilureas aumentan o no la mortalidad cardiovascular⁶ y, por tanto, creemos que esta afirmación no puede realizarse a partir de los resultados del UKPDS.

En otro apartado, el Consenso indica que la acarbosa mejora la HbA_{1c} un 0,5% según los datos del UKPDS¹, para lo cual se refiere al estudio correspondiente¹¹. Hay que considerar que si se analiza la misma referencia, y se citan sus resultados obtenidos mediante un análisis por intención de tratar, esa mejoría es sólo del 0,2%. Creemos que en el caso de la acarbosa, cuya utilización se asocia a una alta tasa de abandonos del tratamiento, es imprescindible valorar su eficacia utilizando este tipo de análisis, y que este detalle debería haberse especificado en el Consenso. En otro apartado, el documento recomienda la acarbosa como primer fármaco en los pacientes con HbA_{1c} elevada y glucemias basales aceptables en los que predominen las hiperglucemias posprandiales. Efectivamente, la acarbosa mejora más la glucemia posprandial que la basal⁸, pero es discutible que pueda hacerse tal recomendación, ya que no existen ECAC que la sustenten. En este sentido, resulta muy interesante un reciente documento de Consenso de la American Diabetes Association sobre la glucemia posprandial¹² en el que, entre otros aspectos, se indica cuáles son las posibles ventajas y los riesgos de realizar un tratamiento farmacológico dirigido al tratamiento de la hiperglucemia posprandial. Según este documento, sólo se ha demostrado una reducción de complicaciones crónicas de la DM2 a largo plazo en función de una reducción de los valores de HbA_{1c}; sin embargo, no está nada claro si la reducción en la hiperglucemia

Correspondencia: Dr. J.M. González-Clemente.
Unidad de Diabetes, Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sabadell.
Corporació Parc Taulí.
Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona.
Correo electrónico: jmgonzalez@cspt.es

posprandial *per se* tiene el mismo efecto¹². Además, los fármacos que sobre todo disminuyen la glucemia posprandial reducen también la HbA_{1c}, pero no está claro en qué parte es atribuible a su efecto sobre la glucemia posprandial o la basal, ya que hay que tener en cuenta que el determinante más importante del valor de HbA_{1c} es la glucemia basal, no la posprandial⁸. Finalmente, también se ha propuesto que los fármacos que mejoran sobre todo la glucemia posprandial presentarían menos riesgo de hipoglucemia y de ganancia ponderal, pero nuevamente faltan ECAC de calidad que lo confirmen¹², por lo que tampoco por este motivo se podría sustentar la recomendación recogida en el Consenso.

J.M. GONZÁLEZ-CLEMENTE^{a,b}, G. GIMÉNEZ-PÉREZ^a,
A. CAIXAS^a y D. MAURICIO^a

^aUnidad de Diabetes, Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sabadell. Corporació Parc Taulí. Sabadell.

^bDepartament de Ciències Experimentals i de la Salut. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2. Documento de consenso de la Sociedad Española de Diabetes y de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. *Endocrinología y Nutrición* 2001; 48: 82-97.
2. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
3. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
4. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134: 663-694.
5. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854-865.
6. McCormack J, Greenhalgh T. Seeing what you want to see in randomized controlled trials: versions and perversions of UKPDS data. *Br Med J* 2000; 320: 1720-1723.
7. DeFronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. Mechanism of metformin action in obese and lean non insulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1294-1301.
8. De Fronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131: 281-303.
9. Olsson J, Lindberg G, Gottsäter M, Lindwall K, Sjöstrand A, Tisell A et al. Increased mortality in type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study. *Diabetologia* 2000; 43: 558-560.
10. Spallarossa P, Olivotti L, Schiavo M, Cordera R, Rossetti P, Brunelli C et al. Sulphonylurea treatment of type 2 diabetic patients does not reduce the vasodilator response to ischemia. *Diabetes Care* 2001; 24: 738-742.
11. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycaemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999; 22: 960-964.
12. American Diabetes Association Consensus Statement. Postprandial blood glucose. *Diabetes Care* 2001; 24: 775-778.