

**Diabetes, una mirada al día. Dr. Antonio Iñesta.**

El aumento de la prevalencia de la diabetes ha agudizado la preocupación por que las directrices para cribado y tratamiento de esta enfermedad mortal y costosa no estén siendo suficientemente rigurosas. Las causas de la escalada en casos de diabetes son bien conocidas: se está elevando la frecuencia y gravedad de la obesidad; y la población se está volviendo cada vez más sedentaria. Esto está originando que con mucha frecuencia la población presente resistencia a insulina, un precursor de la diabetes tipo 2. Los datos muestran un retraso peligroso entre el momento en que se contrae la enfermedad y el momento en que se diagnostica. Muchos pacientes recién diagnosticados han tenido la enfermedad no detectada durante 10 años, y la mitad de ellos experimentan complicaciones en el momento en que son diagnosticados.

Las complicaciones microvasculares como retinopatía y nefropatía pueden causar ceguera o fallo renal. Pero las complicaciones macrovasculares graves, incluyendo enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica, pueden desarrollarse antes que las microvasculares. El cincuenta por ciento de los pacientes tipo 1 finalmente muere de enfermedad macrovascular, al igual que el 80 por ciento de pacientes tipo 2. Esto, en parte, explica la mayor preocupación sobre los falsos negativos que sobre los falsos positivos al diagnosticar la diabetes. El requisito mínimo de documentar hiperglucemia en por lo menos dos ocasiones debe proteger a los pacientes contra el riesgo de ser mal diagnosticados como diabéticos.

La American Diabetes Association (ADA) recomienda como cribado la glucosa plasmática en ayunas, mientras que la Organización Mundial de la Salud respalda la prueba de tolerancia a la glucosa oral (TGO). La TGO es más sensible en la identificación de la diabetes, pero en Estados Unidos se tiene la impresión de que la investigación de la población en general con TGO no es práctica. Las razones de la ADA para usar la glucosa plasmática en ayunas (GPA) es que es relativamente barata; no requiere administración de glucosa, que en algunos casos puede causar trastornos del estómago; no requiere una segunda venipuntura; y el paciente puede obtener un GPA al mismo tiempo que un perfil lipídico rutinario.

Una medida más estable es la prueba de la hemoglobina glucosilada (HbA1C) —en los sucesivos prueba A1C o simplemente A1C— que mide el nivel medio de azúcar en sangre de un paciente en los últimos tres meses. Se considera el patrón de oro para determinar y supervisar el

control glucémico y predecir el riesgo futuro de complicaciones de un paciente diabético. Todos los ensayos con diabetes han encontrado que por cada uno por ciento de reducción en A1C, hay un 30-35 por ciento de reducción en complicaciones microvasculares.

La hemoglobina es el componente de los glóbulos rojos de la sangre que transporta el oxígeno. La hemoglobina tiene diversas variantes. A la que constituye el 90% del total se le llama hemoglobina A. La glucosa se une lentamente a la hemoglobina A, formando el subtipo A1c.

En individuos normales un porcentaje pequeño de las moléculas de hemoglobina (Hb) en los glóbulos rojos llega a ser glucosilada (es decir, químicamente ligado a la glucosa). El porcentaje de glucosilación es proporcional al tiempo y a la concentración de glucosa. Es decir, los eritrocitos más viejos tendrán un mayor porcentaje de A1C y los diabéticos mal controlados (con períodos en los que presentan altas concentraciones de glucosa sanguínea) tendrán un mayor porcentaje de A1C.

Muchos estudios han demostrado que la A1C es un índice de la glucosa plasmática media (GPM) de las semanas a meses precedentes. La duración de los glóbulos rojos es de un promedio de 120 días, siendo el nivel de A1C en cualquier momento una contribución de todos los eritrocitos circulantes, desde el más viejo (120 días) al más joven. Sin embargo, la A1C es un promedio ponderado de niveles de glucosa sanguínea durante los 120 días que preceden, y ello significa que los niveles de glucosa plasmática media en los 30 días que preceden contribuyen sustancialmente más al nivel de A1C que los niveles de la GPM en los 90-120 días anteriores. Esto explica por qué el nivel de A1C puede, relativamente, aumentar o disminuir con rapidez en relación a los cambios sustanciales en GPM; no tarda 120 días para detectar un cambio clínico significativo en A1C que siga a un cambio clínico significativo en la GPM.

El sistema más grande de datos que relacionan GPM con A1C viene del ensayo DCCT (New Engl J Med 1993;329:977-86). Aunque las determinaciones trimestrales de A1C eran la medida principal de control glucémico en el DCCT, los sujetos del estudio también realizaban trimestralmente perfiles de 24 horas de glucosa de sangre capilar en 7 momentos, obtenidos por ellos mismos en casa, antes de las comidas, 90 minutos después de las comidas y a la hora de acostarse. El análisis de los datos del perfil de la glucosa del DCCT fue realizado no hace mucho (Diabetes Care 2002;25:275-8). La A1C y GPM medias fueron calculadas para cada sujeto del estudio (n = 1439). Los resultados demostraron una relación

lineal entre A1C y GPM ( $GPM = [35,6 \times A1C] - 77,3$ ) con un coeficiente de correlación de Pearson (r) de 0,82.

Posteriores análisis de los datos de DCCT mostraron que medidas específicas solas, glucosa plasmática después de las comidas y a la hora de acostarse, demostraron relaciones con A1C que eran más similares al perfil de glucosa plasmática completa de 7 puntos. La glucosa sanguínea en ayunas no se correlacionaba tan bien y los resultados demostraron que con el aumento de A1C, la glucosa plasmática en ayunas subestimaba progresivamente el nivel de A1C y/o de la glucosa plasmática media calculada desde el perfil de 7 puntos.

Aunque la A1C varía entre individuos con la misma glucosa sanguínea media, es muy estable para cualquier individuo dado. Así un cambio del 1% en el A1C de un individuo tiene significación.

La ADA recomienda un nivel de A1C menor de 7%. Datos de 1988-1954 muestran que el 43% de pacientes de EE.UU. tenía un nivel de A1C mayor de 8,0%; el 18% tenía mal control, con un nivel de A1C mayor de 9,5% (el 24% de los pacientes tratados con insulina tenía mal control). Más del 50% de pacientes de EE.UU. con diabetes tipo 1, utilizan de una a dos inyecciones por día, un acercamiento no fisiológico subóptimo a terapia de diabetes tipo 1 con insulina. Destaca que incluso muchos pacientes con diabetes tipo 2 podrían no estar alcanzando un control adecuado usando insulina isofánica (NPH) dos veces al día.

Con respecto a la directriz sobre A1C respaldada por el American College of Endocrinology, tiene sentido que si menos del 7% es bueno, menos de 6,5% es mejor. Se sabe que no hay un nivel de A1C por debajo del cual no se produzca ninguna complicación. Los datos del United Kingdom Prospective Diabetes Study apoyaban una meta de A1C de menos del 6,5%. El estudio reveló que a partir de 6,5% de A1C aparecía un riesgo elevado para todas las complicaciones microvasculares y macrovasculares. Sin embargo, tener una A1C más baja aumentará el riesgo de hipoglucemia, que puede conducir al coma e incluso a la muerte, especialmente en gente con diabetes del tipo 1.

Una hipoglucemia grave puede dar lugar a pérdida de sentido, coma o convulsiones, y tener como consecuencia

daño al paciente y/o a otros. La hipoglucemia puede también tener efectos perjudiciales sobre las funciones neuropsicológica e intelectual en niños, aunque en participantes del ensayo DCCT estos efectos nocivos no fueron observados. En personas ancianas, la glucosa sanguínea baja puede conducir a ictus o ataques del corazón. El grupo de tratamiento intensivo en el DCCT tenía un riesgo tres veces mayor de hipoglucemia grave que el grupo estándar de tratamiento.

El riesgo de hipoglucemia se debe tomar en consideración, aunque el peligro se puede reducir con la supervisión frecuente de la glucosa sanguínea; el ajuste de la dosificación de insulina; la alteración de la hora, frecuencia, y contenido de las comidas; y el cambio en patrones de ejercicio/actividad. Así, el autoentrenamiento extenso es esencial.

## BIBLIOGRAFIA GENERAL

DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient Insulin Therapy in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: Scientific Review. JAMA 2003;289:2254-64.

American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2002. Diabetes Care 2002;25(suppl 1):S1-S147.

National Glycohemoglobin Standardization Program. Disponible en: <http://www.missouri.edu/~diabetes/ngsp/index.html> (consultado 10/11/03).

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. New Engl J Med 1993;329:977-86.

## Cursos

Diploma de Farmacoeconomía y Análisis del Uso de los Medicamentos. 10.<sup>a</sup> edición, año 2004, 14 créditos. El diploma está constituido por seis módulos, a elegir entre ocho, que tendrán lugar uno por mes durante tres días. Informa: Escuela Nacional de Sanidad Tel.: 913 87 78 01 y 65. Fax: 913 87 78 64. Correo electrónico: [secretaria.cursos@isciii.es](mailto:secretaria.cursos@isciii.es). Preinscripción 2003: ver <http://www.isciii.es/ens-atenfar>, apartado cursos.

**BOLETÍN ATENCIÓN FARMACÉUTICA COMUNITARIA** es una publicación derivada de una línea de investigación dirigida por el Dr. Antonio Iñesta, de la ENS-ISCIH, destinada a los farmacéuticos que han seguido cursos de formación continuada en Atención Farmacéutica, para apoyar sus actividades y ponerles al día sobre aspectos útiles en su actividad.

**Director:** Dr. Antonio Iñesta. Escuela Nacional de Sanidad. Sinesio Delgado, 8. 28029 Madrid. Correo electrónico: [ainesta@isciii.es](mailto:ainesta@isciii.es)

**Consejo de redacción:** Prof. M.<sup>a</sup> José Faus, Universidad de Granada, España; Prof. Q.F. Catalina Domecq, Santiago, Chile; Prof. Fela Viso, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México; Q.F. María Isabel Suiffet, Montevideo, Uruguay; Q.F. Denise Funchal, Sao Paulo, Brasil; Dra. Ana Domínguez, Escuela Nacional de Sanidad; Dra. M.<sup>a</sup> Ángeles de Marino, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León; Dra. Ana Plaza, Consejería de Salud de la Comunidad de Madrid. Farmacéuticos comunitarios: Flor Álvarez de Toledo, Oviedo; José I. Centenera, Guadalajara; Carmen Granados, Jaén; Ana Isabel López-Casero, Campo de Criptana (Ciudad Real). Dr. Julio Andrés, Valdepeñas (Ciudad Real); Fernando Peña, Sevilla; Nuria Rodrigo, Guadalajara; Concha Vicedo, Cullera (Valencia).

**Consultas e información:** Dr. Julio Andrés. Correo electrónico: [julioandres@redfarma.org](mailto:julioandres@redfarma.org)