



**JOSEP FRANCH NADAL** (Coord.)

Red de Grupos de Estudio de la Diabetes  
en Atención Primaria de la Salud (redGDPS)

# Intensificar o desintensificar en el tratamiento de la diabetes tipo 2

## Una importante decisión clínica

### Cuadernos de la redGDPS

n.º 6-2021

#### **BOGDAN VLACHO**

Estudios comparativos de efectividad con datos de práctica clínica real en diabetes

Estudio de la diabetes mellitus con la base de datos SIDIAP

#### **DÍDAC MAURICIO y JOSEP FRANCH**

Datos más relevantes de la epidemiología descriptiva de la DM2, sus complicaciones y la comorbilidad asociada

#### **MANEL MATA**

Algunos datos sobre nuestra inercia terapéutica en atención primaria

¿Cómo estamos intensificando el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2?

#### **NÚRIA MOLIST**

La diabetes mellitus en los mayores de 75 años y el riesgo de sobreatamiento

#### **JOSEP FRANCH**

A modo de corolario



**Coordinador:**

Josep Franch Nadal

**Edición y composición:**

BelloyMartínez

Publicación patrocinada por Almirall.

Almirall no ha participado en el desarrollo de la misma ni ha influido en modo alguno en su contenido.

ISBN: 978-84-09-36865-5

Depósito legal:

© Contenido 2021: De los autores.

© Imagen de la portada: apomares-istockphoto.com

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comunique al correo electrónico [redaccion@redgedaps.org](mailto:redaccion@redgedaps.org).

# Índice

## **EDITORIAL** ..... 4

JOSEP FRANCH NADAL

*Centro de Atención Primaria Raval Sud (Barcelona). Grupo DAP.cat del IDIAP Jordi Gol (Barcelona).  
CIBERDEM del IIB Sant Pau (Barcelona).*

## **ESTUDIOS COMPARATIVOS DE EFECTIVIDAD con datos de práctica clínica real en diabetes.** ..... 6

BOGDAN VLACHO

*Grupo DAP.cat del IDIAP Jordi Gol (Barcelona).*

## **ESTUDIO DE LA DIABETES MELLITUS con la base de datos SIDIAP.** ..... 10

BOGDAN VLACHO

*Grupo DAP.cat del IDIAP Jordi Gol (Barcelona).*

## **DATOS RELEVANTES DE LA EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA de la DM2, sus complicaciones y la comorbilidad asociada** ..... 15

DÍDAC MAURICIO

*Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición Hospital Sant Pau (Barcelona). Grupo DAP.cat del IDIAP Jordi Gol  
(Barcelona). CIBERDEM del IIB Sant Pau (Barcelona).*

JOSEP FRANCH NADAL

*Centro de Atención Primaria Raval Sud (Barcelona). Grupo DAP.cat del IDIAP Jordi Gol (Barcelona).  
CIBERDEM del IIB Sant Pau (Barcelona).*

## **ALGUNOS DATOS SOBRE INERCIA terapéutica en atención primaria** ..... 21

MANEL MATA CASES

*Centro de Atención Primaria La Mina, Sant Adrià de Besòs (Barcelona). Grupo DAP.cat del IDIAP Jordi Gol  
(Barcelona). CIBERDEM del IIB Sant Pau (Barcelona).*

## **¿CÓMO ESTAMOS INTENSIFICANDO EL TRATAMIENTO DE LA diabetes mellitus tipo 2? Datos de SIDIAP en Cataluña** ..... 27

MANEL MATA CASES

*Centro de Atención Primaria La Mina, Sant Adrià de Besòs (Barcelona). Grupo DAP.cat del IDIAP Jordi Gol  
(Barcelona). CIBERDEM del IIB Sant Pau (Barcelona).*

## **LA DIABETES MELLITUS EN LOS MAYORES DE 75 AÑOS y el riesgo de sobretratamiento** ..... 32

NÚRIA MOLIST BRUNET

*Hospital Universitari de la Santa Creu de Vic (Barcelona). Grupo DAP.cat del IDIAP Jordi Gol (Barcelona).*

## **A MODO DE COROLARIO** ..... 37

JOSEP FRANCH NADAL

*Centro de Atención Primaria Raval Sud (Barcelona). Grupo DAP.cat del IDIAP Jordi Gol (Barcelona).  
CIBERDEM del IIB Sant Pau (Barcelona).*

# Editorial

JOSEP FRANCH NADAL

Centro de Atención Primaria Raval Sud (Barcelona). Grupo DAP.cat del IDIAP Jordi Gol (Barcelona).  
CIBERDEM del IIB Sant Pau (Barcelona).

*Primum non nocere, secundum cavere, tertium sanare.*  
Ante todo no hacer daño, después prevenir y, finalmente, curar.

Esta sentencia, generalmente atribuida a Hipócrates, es uno de los principios que deberían guiar nuestra actitud como profesionales sanitarios, pero ya en la primera parte de la sentencia tenemos dificultades. Frecuentemente, la yatrogenia está presente en nuestras intervenciones sin que lo sepamos. Queremos curar, queremos ayudar y a veces conseguimos lo contrario. Es muy importante ser conscientes de hasta donde podemos llegar sin exponer a nuestros pacientes a un riesgo innecesario. Por este motivo nace este monográfico.

Una de las primeras dificultades que tendremos que sortear es conocer cuándo estamos exponiendo a nuestros pacientes a un sobretratamiento (o a intervenciones) que puede generar yatrogenia. Actualmente la práctica médica descansa fundamentalmente sobre la evidencia científica, aunque, probablemente, deberían tener igual relevancia aspectos tan importantes como la experiencia o la empatía. Y, por común acuerdo de la comunidad científica, la evidencia suele estructurarse en forma de pirámide según la metodología del estudio que nos aporta información. En la punta de la pirámide estarían los metaanálisis y las revisiones sistemáticas y, en el segundo peldaño (solo un poco más abajo), los ensayos clínicos aleatorizados (ECA). En la práctica, son estos ensayos los que guían nuestras intervenciones.

Sin embargo, los ensayos clínicos no pueden dar respuesta a todas las preguntas que se le plantean a un clínico delante de un paciente. El primero de los argumentos es que la población representada en los ensayos no se corresponde con la mayoría de los pacientes que están en nuestras salas de espera. Su validez externa es muy baja. Sabemos que en los

ensayos están claramente infrarrepresentados los ancianos, las mujeres, los pacientes psiquiátricos, los que tienen enfermedades terminales y un largo etcétera de comorbilidades habituales entre nuestros pacientes. Los objetivos de un ensayo clínico son muy concretos. Suele priorizarse la eficacia y la seguridad, pero no es tan valorada la percepción por parte del paciente, el coste de la intervención... Para evitar estos problemas, debemos recurrir a una nueva fuente de información como es el *Real World Evidence* (RWE), que se sustenta en grandes bases de datos (*big data*) que, ahora sí, analizan el comportamiento en toda la población en condiciones de práctica clínica habitual. Es posible que no se controlen con igual intensidad todos los posibles sesgos aleatorios, aunque cada vez existen técnicas más sofisticadas que lo intentan como, por ejemplo, el apareamiento inicial por Propensity Score.

Pero no debemos olvidar que ambas fuentes de información (ECA's y RWD) son complementarias. Si utilizamos las dos, podremos obtener mejores respuestas a nuestras preguntas y así conseguiremos ayudar más a nuestros pacientes, evitando la yatrogenia, entre otras muchas cosas. Hay que tener en cuenta que tenemos la suerte de poder disponer de mucha información en RWD de nuestro medio gracias a la información aportada por la base de datos SIDIAP, como veremos a lo largo del monográfico.

Si nos centramos en la diabetes mellitus (DM), sabemos que su incidencia está aumentando, sabemos que es cara, sabemos que es difícil conseguir un control metabólico óptimo, sabemos que tenemos varias familias terapéuticas con mecanismos de acción distintos, sabemos muchas más cosas, pero la importancia real de la enfermedad radica en su

potencial morbimortalidad que empeorará la calidad de vida del paciente. El objetivo final no es alcanzar la menor glucemia posible o las cifras más bajas de colesterol o de presión arterial. Lo esencial es prevenir que aparezcan las complicaciones. Y para reducir estas complicaciones asociadas a la enfermedad, no tenemos suficiente con controlar la glucemia y los otros factores de riesgo, debemos conocer también su historia natural, cómo evoluciona, qué las empeora, etc. Sabemos que cuando la DM aparece en una persona joven, el riesgo de complicaciones es mucho más elevado que si debuta en un anciano. Es decir, los pacientes jóvenes necesitan un control metabólico mucho más estricto que las personas de edad avanzada. O, lo que es lo mismo, las personas de edad avanzada (> 75 años), las más vulnerables/frágiles, tienen un mayor número de comorbilidades y una menor necesidad de un control estricto. Si a esto unimos una reducción del filtrado glomerular asociada a la edad (con el consiguiente riesgo de sobredosificación farmacológica) y una menor sensibilidad a las hipoglucemias, comprenderemos que en ellos es mucho más frecuente la presentación de

efectos secundarios vinculados con la sobredosificación medicamentosa. Por tanto, deberemos ser especialmente cautos en estos pacientes y plantearnos si debemos retirar medicamentos potencialmente peligrosos.

En el otro lado de la balanza está la falta de adherencia de los pacientes a los tratamientos y la inercia de los profesionales para cambiar las actitudes en el caso de que sea necesario hacerlo. En nuestro medio, gracias a SIDIAP, tenemos datos principalmente sobre la inercia terapéutica que afecta a un 26 % de nuestros pacientes. Como media, intensificamos el tratamiento cuando la HbA1c supera 8,4 %, en lugar del 7 % como recomiendan la mayoría de guías. Y lo hacemos tarde, hasta un promedio de 17 meses después de haber superado el objetivo de control.

Por tanto, como clínicos en nuestro día a día nos encontramos con los dos platos de la balanza: luchar contra nuestra inercia terapéutica y evitar el sobretratamiento que puede ocasionar iatrogenia. Esperamos que este monográfico ayude a tomar la mejor decisión ante cada uno de nuestros pacientes.

# ESTUDIOS COMPARATIVOS DE EFECTIVIDAD con datos de práctica clínica real **en diabetes**

BOGDAN VLACHO

Grupo DAP.cat del IDIAP Jordi Gol (Barcelona).

## Resumen

Los ensayos clínicos parten de la selección de unos pacientes con criterios de inclusión muy estrictos. Sin embargo, en un entorno Real World Data se refleja la práctica habitual con todos los pacientes, por lo que tiene una validez externa mucho mayor. En este artículo resumimos algunos conceptos claves que analizan la efectividad de esta metodología.

**Palabras clave:** diabetes, Real World Evidence, efectividad.

## Farmacoepidemiología de la diabetes

Para que un fármaco pueda ser prescrito para el tratamiento de una enfermedad, se tiene que demostrar y aprobar su seguridad y eficacia clínica utilizando diferentes métodos de investigación clínica y preclínica por las autoridades competentes. La vida de un fármaco antidiabético se puede dividir en dos partes: pre y posautorización. El período de preautorización incluye muchos años de investigación, desde la evaluación de posibles moléculas e hipótesis, la prueba de conceptos en modelos matemáticos, células, tejidos, animales, humanos... hasta los ensayos clínicos de búsqueda de dosis, seguridad, y eficacia de diferentes fases que demuestran un perfil de fármaco seguro y eficaz en el tratamiento de la diabetes. El período de posautorización empieza una vez recibida la aprobación de las agencias de medicamentos /autoridades competentes de que el fármaco que reduce la hemoglobina glicosilada tiene buen perfil de seguridad y se puede utilizar para control de la diabetes. En esta fase se realizan diferentes tipos de estudios que quieren responder distintas preguntas relacionadas con la seguridad, calidad de vida, utilización y eficacia en los costes, ya que se pueden incluir a miles de participantes. Esta parte se estudia principalmente por diferentes métodos farmacoepidemiológicos. La farmacoepidemiología es una disciplina científica relativamente nueva, puente entre la farmacología clínica y la epidemiología, que

estudia el uso y los efectos de los fármacos en grandes poblaciones<sup>1</sup>.

Existen diferentes métodos farmacoepidemiológicos para estudiar los fármacos utilizados en la diabetes. Por ejemplo, en función de presencia o ausencia de intervención, pueden ser o ensayos clínicos o de naturaleza observacional. Los ensayos clínicos, en general, pueden ser, aleatorizados, o no aleatorizados, con grupo control o sin, abiertos o ciegos. Los estudios observacionales, pueden ser principalmente de diseño transversal, cohortes o casos y controles. Los ensayos clínicos, especialmente los ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), se consideran referentes (*gold standard*) para demostrar una relación causal imparcial entre la intervención y el evento (*outcome*) de interés<sup>2</sup>. Sin embargo, aunque tienen mucha validez interna, pierden validez externa ya que son ensayos que habitualmente se realizan en poblaciones pequeñas, con unos criterios de selección muy restrictivos que no suelen representar la heterogeneidad de la población "real", especialmente pronunciada entre los pacientes con diabetes<sup>3</sup>. Por otro lado, gracias a la digitalización del sistema de salud, en los últimos años la disponibilidad de enormes cantidades de datos relacionados con la salud de los pacientes (*Real World Data*, RWD) y los avances en las técnicas de manejo y el análisis de datos, los estudios



observacionales tienen cada vez más importancia en la investigación clínica, creando evidencia de práctica clínica habitual (*Real World Evidence*, RWE)<sup>4,5</sup>. Los estudios RWE nunca van a sustituir los ensayos clínicos aleatorizados, pero pueden contestar muchas preguntas, generar nuevas hipótesis o respaldar la evidencia en la toma de decisiones relacionadas con los fármacos por las autoridades regulatorias<sup>3</sup>.

Los estudios con datos RWD se están utilizando cada vez más en la investigación de la diabetes. Sabemos que la diabetes es una enfermedad metabólica muy heterogénea y crónica, que puede disminuir la calidad de la vida y aumentar la morbilidad y la mortalidad<sup>6,7</sup>. Los estudios RWD deben considerarse como una fuente esencial de evidencia para la investigación de patrones de utilización, seguridad y eficacia comparativas de fármacos antidiabéticos y para la investigación en epidemiología de la enfermedad. En esta revisión hablaré solo de la utilización de datos RWD en la realización de estudios de eficacia comparativa de fármacos antidiabéticos.

### Estudios de efectividad comparada

El área de farmacoepidemiología que ha crecido exponencialmente en los últimos años, gracias a la disponibilidad de datos RWD y nuevos métodos estadísticos, es la investigación comparativa de efectividad cuyo objetivo es comparar los tratamientos farmacológicos en relación a los eventos (*outcomes*) de salud. Los estudios RWD de efectividad comparativa pueden complementar la evidencia obtenida en los ECA y son estudios diferentes de los estudios RWD habitualmente utilizados con éxito para la evaluación de la seguridad de los fármacos en el período de posautorización<sup>8</sup>. En esta sección me centraré en los estudios de efectividad comparativa con fármacos antidiabéticos realizados con la base de datos SIDIAP (Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària) de práctica clínica real de atención primaria de Cataluña.

En la última década, se realizaron un par de estudios de efectividad comparada de diferentes fármacos antidiabéticos con la base de datos SIDIAP. La Tabla 1 resume los estudios realizados con los diferentes fármacos investigados y eventos de interés.

Sirva de ejemplo un estudio colaborativo internacional (CVD-real) de diferentes bases de datos poblacionales de 13 países y un total de 2.413.198 sujetos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) publicado

en 2021, donde se comparó la efectividad de los iSGLT-2 *versus* otros fármacos antidiabéticos (OFA) en reducción de diferentes eventos cardiovasculares como hospitalización por insuficiencia cardíaca, mortalidad, infarto de miocardio o ACV. En total, 9.631.497 de sujetos iniciaron tratamiento con iSGLT-2 u OFA durante el período 2012-2017. Después de aplicar la técnica de apareamiento por *Propensity Score Matching*, se crearon dos grupos con 440.599 sujetos en cada uno. Los resultados de este estudio muestran que el inicio de iSGLT-2 en comparación con OFA en la práctica clínica habitual se asocia con una disminución del riesgo de insuficiencia cardíaca (IC), muerte por cualquier causa, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (ACV)<sup>9,10</sup>. En 2021, también se publicaron los datos exclusivamente españoles de este estudio gracias a SIDIAP y añadiendo otros eventos cardiovasculares-renales, con resultados similares<sup>11</sup>.

En 2021, se publicó también otro estudio (MetPlus) en un entorno de práctica clínica habitual que se realizó con la base de datos SIDIAP comparando la efectividad de reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y/o peso tras la adición de una sulfonilurea (SU), un iDPP-4 o un iSGLT-2 como segundo antidiabético en pacientes con DM2 en tratamiento con metformina e insuficiente control glucémico (HbA1c > 7 %) para el período 2010-2017. En este estudio también se aplicó la técnica de apareamiento por *Propensity Score Matching* para crear tres grupos de sujetos con unas características basales parecidas para edad, peso y HbA1c al inicio de tratamiento con el segundo fármaco. Además, se analizaron los datos de dos maneras, por un lado considerando solo los pacientes con datos completos y, por otro lado, utilizando la técnica de imputación de los valores faltantes (imputación de *missings*). Los resultados de este estudio muestran que los pacientes que tomaban terapia combinada de metformina con alguno de los otros tres fármacos tenían reducciones similares de la HbA1c (de 1,26 puntos para la SU, de 1,28 para iDPP-4 y de 1,29 para los iSGLT-2). Esto significa que en condiciones habituales de uso cuando se asocian a la metformina los tres fármacos tienen un potencia similar y superior a la registrada en la mayoría de la bibliografía. El abandono del tratamiento fue menor entre los usuarios de iDPP-4 (OR 1,43 para iSGLT-2 y 1,60 para SU). Similares resultados fueron obtenidos tanto para los casos completos como en los que se utilizó la técnica de imputación de *missings*<sup>12</sup>.

## Limitaciones de los estudios de efectividad comparada

Hay que tener en cuenta que hacer estudios de efectividad comparativa con datos de práctica clínica real tiene sus limitaciones. Es muy importante, antes de todo, escoger un diseño de estudio adecuado que pueda responder la pregunta de investigación considerando que los datos RWD habitualmente se recogen durante un período dado. Actualmente, donde es posible, el diseño de “nuevos usuarios” parece ser más adecuado para los estudios de efectividad comparada, ya que se parece al inicio isotemporal del seguimiento de los participantes de un ensayo clínico aleatorizado, en el que el reclutamiento para diferentes ramas de tratamiento empieza en mismo momento, por lo cual, de esta forma, se pueden prevenir algunos sesgos típicos de este tipo de estudios<sup>13,14</sup>. También, hay que tener cuenta el período de “lavado” antes de empezar a comparar el fármaco de interés, en el que se eliminaría el posible efecto que podrían tener otros fármacos sobre los eventos que nos interesan. En los ensayos clínicos aleatorizados, muchas veces, el grupo comparador es placebo para demostrar la superioridad o no inferioridad. Con los datos de práctica clínica real, copiar placebo sería difícil, ya que muchas veces los pacientes sin tratamiento tienen diferentes riesgos/ características de base si los comparamos con los pacientes que inician el tratamiento y esto puede inducir el sesgo de indicación<sup>15</sup>.

El sesgo de indicación ocurre cuando la decisión de iniciar un tratamiento específico está relacionada con la probabilidad de obtener el resultado. Por eso se recomienda que el grupo comparador sea otro tratamiento, por el cual los pacientes reciben dos tratamientos competidores para la misma indicación clínica y en el mismo estadio de la enfermedad, así tendrán el mismo riesgo inicial. Esto es importante sobre todo en los estudios en los que se quiere ver la efectividad de un fármaco *versus* otro para los eventos cardiovasculares o analizar el riesgo de cáncer<sup>16,17</sup>. Los sesgos relacionados con el tiempo son también importantes en los estudios de efectividad comparada con RWD. Uno de los sesgos más comunes es el sesgo de la inmortalidad, que ocurre cuando el tiempo de observación inicial preexiste a la definición del tiempo de exposición: este sesgo puede influir en la estimación del efecto del tratamiento hacia una prevención exagerada del resultado (*outcome*) en estudio<sup>18,19,20</sup>.

Otra limitación de este tipo de estudios es la posibilidad de no controlar diferentes variables de confusión. Esto, a veces, se intenta disminuir utilizando técnicas como apareamiento por puntaje de propensión, pero es imposible sustituir el efecto aleatorio que, por definición, anula el efecto de variables de confusión en los ECA. También los datos de práctica clínica real muchas veces son incompletos, ya que los pacientes acuden a su médico según la necesidad, por lo tanto es muy habitual encontrar datos

**Tabla 1.** Estudios realizados con los diferentes fármacos investigados y eventos de interés con la base de datos SIDIAP.

| Estudio  | Fármacos comparados   | Eventos evaluados  |
|--|---|--|
| <i>Cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors vs other glucose-lowering drugs in 13 countries across three continents: analysis of CVD-REAL data</i> | iSGLT-2 vs. otros fármacos antidiabéticos                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo de IC.</li> <li>• Muerte por cualquier causa.</li> <li>• Infarto de miocardio.</li> <li>• AVC.</li> </ul>  |
| <i>Cardiovascular and mortality benefits of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: CVD-Real Catalonia</i>                         | iSGLT-2 vs. otros fármacos antidiabéticos                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muerte por cualquier causa.</li> <li>• Hospitalización por IC.</li> <li>• Enfermedad renal crónica.</li> <li>• Eventos cardiovasculares graves (MACE).</li> <li>• Infarto de miocardio,</li> <li>• ACV.</li> <li>• Fibrilación atrial.</li> </ul>   |
| <i>Analysis of the effectiveness of second oral glucose-lowering therapy in routine clinical practice from the mediterranean area: A retrospective cohort study</i>              | iSGLT-2 + metformina vs. iDPP-4 + metformina vs. sulfonilureas + metformina | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción de peso.</li> <li>• Reducción de HbA1c.</li> <li>• Porcentaje de personas con reducciones de HbA1c <math>\geq 0,5</math> %.</li> <li>• Porcentaje de personas con reducción de peso <math>\geq 3</math> %.</li> <li>• Porcentaje de personas con HbA1c, reducciones <math>\geq 0,5</math> % y reducción de peso <math>\geq 3</math> %.</li> </ul> |

Elaboración propia.



incompletos en este tipo de estudios. En ocasiones, para disminuir este efecto de no disponibilidad de valores para variables importantes se hacen estimaciones estadísticas como imputación de *missings*.

En conclusión, los estudios de efectividad comparativa pueden ayudar en la creación de evidencia en

investigación clínica de diabetes. Son estudios relativamente fáciles para poner en marcha comparados con los ECA, pero requieren un equipo investigador bien preparado estadísticamente y epidemiológicamente para superar los retos relacionados con sus limitaciones.

## Bibliografía

1. Strom BL, Kimmel SE. Textbook of Pharmacoepidemiology. *Annals of Epidemiology*. 2008;18:137-138.
2. Frieden TR. Evidence for Health Decision Making — Beyond Randomized, Controlled Trials. Drazen JM, Harrington DP, McMurray JJV, Ware JH, Woodcock J, editors. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):465-75. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1614394>
3. Zaccardi F, Davies MJ, Khunti K. The present and future scope of real-world evidence research in diabetes: What questions can and cannot be answered and what might be possible in the future? *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(S3):21-34.
4. Evans K. Real World Evidence: Can We Really Expect It to Have Much Influence? *Drugs-Real World Outcomes*. 2019 Jun 23;6(2):43-5. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40801-019-0155-3>
5. Ramamoorthy A, Huang S. What Does It Take to Transform Real-World Data Into Real-World Evidence? *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Jul 26;106(1):10-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.1486>
6. Mauricio D, Alonso N, Gratacòs M. Chronic Diabetes Complications: The Need to Move beyond Classical Concepts. *Trends Endocrinol Metab*. 2020 Apr;31(4):287-95. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043276020300072>
7. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 May;6(5):361-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858718300512>
8. Food and Drug Administration. Sentinel. <https://www.sentinelinitiative.org/>
9. Kohsaka S, Lam CSP, Kim DJ, Cavender MA, Norhammar A, Jørgensen ME, et al. Risk of cardiovascular events and death associated with initiation of SGLT2 inhibitors compared with DPP-4 inhibitors: an analysis from the CVD-REAL 2 multinational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Jul;8(7):606-15. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858720301303>
10. Khunti K, Kosiborod M, Kim DJ, Kohsaka S, Lam CSP, Goh SY, et al. Cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors vs other glucose-lowering drugs in 13 countries across three continents: analysis of CVD-REAL data. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):1-15.
11. Real J, Vlachó B, Ortega E, Vallés JA, Mata-Cases M, Castelblanco E, et al. Cardiovascular and mortality benefits of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: CVD-REAL Catalonia. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):139. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34243779>
12. Vlachó B, Mundet-Tudurí X, Mata-Cases M, Vallés-Callol JA, Real J, Farré M, et al. Analysis of the effectiveness of second oral glucose-lowering therapy in routine clinical practice from the mediterranean area: A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Jan; 171: 108616. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822720308731>
13. Johnson ES, Bartman BA, Briesacher BA, Fleming NS, Gerhard T, Kornegay CJ, et al. The incident user design in comparative effectiveness research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Jan;22(1):1-6. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.3334>
14. Ray WA. Evaluating Medication Effects Outside of Clinical Trials: New-User Designs. *Am J Epidemiol*. 2003 Nov 1;158(9):915-20. Disponible en: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwg231>
15. Lund JL, Richardson DB, Stürmer T. The Active Comparator, New User Study Design in Pharmacoepidemiology: Historical Foundations and Contemporary Application. *Curr Epidemiol Reports*. 2015 Dec 30;2(4):221-8. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40471-015-0053-5>
16. Bykov K, He M, Franklin JM, Garry EM, Seeger JD, Patorno E. Glucose-lowering medications and the risk of cancer: A methodological review of studies based on real-world data. *Diabetes, Obes Metab*. 2019 Sep 29;21(9):2029-38. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.13766>
17. Patorno E, Patrick AR, Garry EM, Schneeweiss S, Gillet VG, Bartels DB, et al. Observational studies of the association between glucose-lowering medications and cardiovascular outcomes: addressing methodological limitations. *Diabetologia*. 2014 Nov 12;57(11):2237-50. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-014-3364-z>
18. Suissa S. Immortal Time Bias in Pharmacoepidemiology. *Am J Epidemiol*. 2008 Jan 7;167(4):492-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwm324>
19. Suissa S. Lower Risk of Death With SGLT2 Inhibitors in Observational Studies: Real or Bias? *Diabetes Care*. 2018 Jan 20;41(1):6-10. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc17-1223>
20. Suissa S. Immortal time bias in observational studies of drug effects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Mar;16(3):241-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.1357>

# ESTUDIO DE LA DIABETES MELLITUS con la base de datos SIDIAP

BOGDAN VLACHO

Grupo DAP.cat del IDIAP Jordi Gol (Barcelona).

## Resumen

La base de datos SIDIAP recoge la información clínica de la mayoría de los pacientes atendidos por la sanidad pública de Cataluña. Su análisis ha permitido desarrollar una enorme cantidad de evidencia científica en el área de la Real World Evidence. Este hecho es especialmente cierto en el terreno de la diabetes donde se ha mostrado como una de las bases de datos más potentes y más útiles.

**Palabras clave:** debut DM2, tratamiento, fármaco, *big data*.

## Grandes bases de datos y diabetes mellitus

La digitalización de los sistemas de salud y los registros médicos de los usuarios en los últimos veinte años ha contribuido en la creación de grandes cantidades de datos recogidos de forma rutinaria, procedentes de la práctica clínica real. La gestión, el manejo y la utilización de estos datos en la investigación clínica han sido posibles gracias a la creación de bases de datos poblacionales de evidencia de la vida real o *Real World Evidence* (RWE):

- En 2015, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios de Reino Unido (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) había publicado un documento de posición<sup>1</sup> sobre cuestiones de cumplimiento y requisitos de los usuarios para los registros electrónicos de salud. Este documento podría utilizarse como base para los controles de calidad de este tipo de bases de datos. Hoy en día, existen varias iniciativas de diferentes bases de datos de RWE que tienen como objetivo mejorar los datos recopilados de forma rutinaria para su uso en la investigación clínica<sup>2</sup>.
- El proyecto TRANSFoRm tiene como objetivo desarrollar un “sistema sanitario de aprendizaje rápido” que pueda mejorar tanto la seguridad de los usuarios como la realización y el volumen de la investigación clínica en Europa<sup>3</sup>.
- El Proyecto de Registros Sanitarios Electrónicos para la Investigación Clínica (*Electronic Health Records for Clinical Research, EHR4CR*) es una iniciativa de la Unión Europea (UE) (*Innovative Medicines Initiative, IMI*), ha desarrollado una plataforma tecnológica que combina datos hospitalarios de distintos países para identificar sitios y pacientes para los ensayos clínicos<sup>4</sup>.
- La plataforma *EHR4CR-EHR for Clinical Research Functional Profile* es una herramienta a nivel europeo, que permite a los médicos evaluar la calidad y seguridad de sus sistemas de registros médicos electrónicos<sup>5</sup>.
- La iniciativa Sentinel es un sistema desarrollado por la agencia reguladora de EE. UU. (US Food

and Drug Administration, FDA) que vincula los datos de atención sanitaria existentes de múltiples bases de datos para monitorear activamente la seguridad de los productos médicos en tiempo real y ayudar a disminuir la heterogeneidad de la recopilación de datos que existen actualmente<sup>7</sup>.

- El proyecto EHDEN (*European Health Data and Evidence Network*) parte de la iniciativa IMI de la UE y está desarrollando una red agrupada de bases de datos, estandarizadas con un modelo de datos común para mejorar la capacidad de estudiar los resultados de salud del mundo real en diversos sistemas sanitarios y apoyar la colaboración científica abierta en Europa<sup>7</sup>.

La diabetes es una enfermedad multisistémica crónica, caracterizada por hiperglicemia y una variada alteración de metabolismo de los hidratos de carbono, de las proteínas o los lípidos<sup>8</sup>. Las complicaciones de la diabetes son diversas afectando a casi todos los órganos, desde las complicaciones tradicionalmente definidas como micro y macrovasculares hasta las complicaciones neurodegenerativas u oncogénicas<sup>8</sup>. De esta manera, la diabetes es una de las causas principales de empeoramiento de calidad de vida y morbilidad a nivel global<sup>9</sup>. La preocupación aumenta más sabiendo que casi 14 (13,8 %) de cada 100 adultos de España padecen esta enfermedad<sup>10</sup> y con una tendencia de incremento de estos números en el futuro.

Teniendo en cuenta que la diabetes es una enfermedad heterogénea, la investigación con grandes bases de datos de RWE tiene varias ventajas. Por un lado, permite hacer estudios epidemiológicos de la enfermedad (estimar la prevalencia e incidencias) y estudios de utilización de servicios de salud y de fármacos más generalizados, identificando las diversas características de los pacientes<sup>11</sup>. Por otro lado, esta investigación es relativamente menos costosa a la hora de ponerse en marcha en comparación con los ensayos clínicos, pero requiere unos análisis estadísticos más complejos y un equipo investigador epidemiológicamente bien preparado y con experiencia, para poder controlar diferentes posibles sesgos inherentes de este tipo de estudios.

### La base de datos SIDIAP

El Institut Català de la Salut (ICS) inició la digitalización de las historias clínicas electrónicas de los pacientes en los años 90 y se finalizó por completo prácticamente

en 2005<sup>12</sup>. Las historias clínicas en papel han sido completamente sustituidas por las historias clínicas electrónicas de modo que todo el seguimiento de la salud de los usuarios de atención primaria de ICS se hace actualmente mediante un único programa llamado eCAP. La creación de la base de datos SIDIAP (Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària) se hizo en 2010 gracias a las iniciativas de ICS, el IDIAP Jordi Gol y la Unidad de Soporte a la Investigación de Girona para crear una alianza con el SISAP (Sistema de Información de los Servicios de Atención Primaria)<sup>12</sup>.

Actualmente, la base de datos SIDIAP recoge datos de salud de los usuarios atendidos por los 287 equipos de atención primaria (EAP) de ICS formados por un número variable de médicos de familia, enfermeras, pediatras, asistentes sociales, odontólogos y personal de soporte. Cada ciudadano residente en Cataluña tiene asignado un médico y una enfermera en uno de estos EAP. Al año, aproximadamente el 76 % de la población se visita al menos una vez en su EAP<sup>12</sup>. La población atendida por los EAPS es de 5.564.292 ciudadanos, aproximadamente el 80 % de la población catalana.

El SIDIAP incluye diferentes datos de salud de la historia clínica: hábitos tóxicos, características socio-demográficas, enfermedades diagnosticadas según la décima versión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE10), variables clínicas, procedimientos diagnósticos, datos de analíticas y datos de medicación dispensada en las oficinas de farmacia. También incluye datos relacionados con las inmunizaciones, derivaciones, defunciones, prescripción de medicamentos y bajas laborales. Adicionalmente, y según las necesidades de cada proyecto, SIDIAP permite la vinculación con otras bases de datos de Cataluña a nivel individual y a través de un mecanismo que garantiza en todo momento la confidencialidad de los datos clínicos. Algunas de estas bases de datos son: CMBD-AH (altas hospitalarias CatSalut), Mortalidad (Departamento de Salud) u otros registros poblacionales de cáncer, artroplastias, trasplantes renales y diálisis, etc.<sup>12</sup>

### Estudios de diabetes con la base de datos SIDIAP

En los últimos diez años, diferentes estudios de la diabetes se realizaron con la base de datos SIDIAP. En 2012, se publicaron los primeros estudios epidemiológicos de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con la

base de datos SIDIAP. En una población de 3.755.038 personas de entre 31 y 90 años, 286.791 personas fueron identificadas con DM2, lo que correspondía a una prevalencia del 7,6 %<sup>13</sup>. Posteriormente, en 2016 se publicó un estudio para evaluar la prevalencia de errores en la codificación, clasificación, diagnóstico e infraregistro de la diabetes mellitus (DM) y explorar el uso de algoritmos automáticos para identificarlos en la base de datos SIDIAP<sup>14</sup>. Los resultados de este estudio apuntan que existen errores en la codificación de la enfermedad y que se deben aplicar algoritmos considerando el tratamiento antidiabético y la HbA1c junto con el código diagnóstico para identificar de forma correcta los casos con diferentes tipos de la diabetes. En 2021, se publicó otro estudio colaborativo internacional con diferentes bases de datos sobre la incidencia de la DM2. Según los resultados de este estudio, la incidencia de la DM2 diagnosticada se está estabilizando o disminuyendo en muchos países de ingresos altos<sup>15</sup>.

Se publicaron diferentes estudios relacionados con las comorbilidades de la DM y sus complicaciones. Por ejemplo, en 2014, un estudio con la base de datos SIDIAP con 286.791 sujetos con DM2, observó que las mujeres con DM2 tenían peor control de factores de riesgo cardiovasculares y objetivos terapéuticos de IMC, presión arterial, colesterol LDL y HbA1c en comparación con los hombres<sup>16</sup>. En 2016, se publicó otro estudio con 373.185 sujetos con DM2, en el que el 82 % de los pacientes tenían al menos dos comorbilidades, mientras que el 31 % de los pacientes con DM2 tenían más de cuatro. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión (72 %), hiperlipidemia

(60 %), obesidad (45 %), enfermedad renal crónica (33 %) y enfermedad cardiovascular (23 %)<sup>17</sup>. En relación a las complicaciones de la DM2, se publicó un estudio de retinopatía diabética, en el que se observó una baja prevalencia de 12,3 %<sup>18</sup>. Recientemente, utilizando los datos disponibles en la base de datos SIDIAP se han podido observar asociaciones entre complicaciones neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson, y la diabetes<sup>19</sup>.

Con la base de datos SIDIAP se realizaron también en los últimos años diferentes estudios farmacoepidemiológicos del tratamiento antidiabético. El primer estudio publicado fue en 2014 sobre el tratamiento hipoglucemiante entre los pacientes DM2 en 2009. Los resultados de este estudio concluyen que el control glucémico se deteriora con la duración de la enfermedad y los pasos más complejos del tratamiento, particularmente entre los pacientes tratados con insulina<sup>20</sup>. En 2016, se publicó otro estudio que evaluaba las tendencias de prescripción de los fármacos antidiabéticos y el control glucémico durante el período 2007-2013. El estudio concluyó que, aunque se aumentó sustancialmente la intensidad del tratamiento antidiabético, no había evidencias de un cambio positivo en el grado de control glucémico<sup>21</sup>. En 2017, se publicó el primer estudio que evaluaba la inercia terapéutica entre los pacientes mal controlados con DM2 durante el período 2010-2014. Los resultados de este estudio indican que la inercia terapéutica estaba presente en uno de cada cinco pacientes<sup>22</sup>.

De los estudios farmacoeconómicos con tratamiento antidiabético se publicaron varios artículos. En 2015

Figura 1. Procesos de obtención de datos SIDIAP.



e-CAP: historia clínica informatizada del ICS; ICS: Institut Català de la Salut; SIDIAP: Sistema d'Informació per al desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària.

Adaptada de Bolívar B et al.<sup>12</sup>

se publicó el primer estudio que estimaba los costes de atención sanitaria asociados de los pacientes con DM2 en comparación con los sujetos no diabéticos en 2011. En este estudio, los costes eran más elevados entre los sujetos con DM2 y aún más elevados entre los sujetos mal controlados con DM2, en comparación con los no diabéticos, principalmente por la medicación y las hospitalizaciones<sup>23</sup>. En 2020, se publicó otro artículo que evaluaba si existían diferencias en los costes anuales de atención sanitaria considerando el grado de control glucémico en una cohorte de pacientes con DM2 de SIDIAP. El artículo concluye que el insuficiente control glucémico se relacionaba con un aumento de costes directos totales de atención sanitaria de los pacientes con DM2, principalmente por la hospitalización y los medicamentos<sup>24</sup>.

En los últimos años se publicaron también diferentes estudios farmacoepidemiológicos relacionados

con la eficacia comparativa de diferentes fármacos antidiabéticos. Por ejemplo, con la base de datos SIDIAP se participó en varias ocasiones en el estudio internacional CVD-REAL. En estos análisis, se observó que la iniciación con inhibidores de SGLT-2 se asociaba con un riesgo menor de eventos cardiovasculares entre los pacientes con DM2 en comparación con pacientes que iniciaban otros fármacos antidiabéticos<sup>25-27</sup>.

En conclusión, la base de datos SIDIAP está bien validada para hacer estudios epidemiológicos y farmacoepidemiológicos de la diabetes. Estos estudios pueden ayudar en la generación de nuevas hipótesis y conocimientos considerando diversas características de las personas con diabetes mellitus en gran escala. Es necesario disponer del personal epidemiológicamente y estadísticamente cualificado para superar los retos que conllevan investigar con datos RWE.

## Bibliografía

1. MHRA. MHRA Position Statement and Guidance Electronic Health Records. 2004;2004(8). Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/470228/Electronic\\_Health\\_Records\\_MHRA\\_Position\\_Statement.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/470228/Electronic_Health_Records_MHRA_Position_Statement.pdf)
2. Kalf R, Meinecke A-K. Putting real-world healthcare data to work. RWE Navigator. 2020. Disponible en: <https://rwe-navigator.eu/use-real-world-evidence/sources-of-real-world-data/healthcare-databases-with-a-focus-on-electronic-health-records/>
3. European Institute for Innovation through Health Data (i~HD). Health data drives innovation. i~HD. 2020. Disponible en: <https://www.i-hd.eu/index.cfm/resources/ec-projects-results/transform/>
4. Innovative Medicines Initiative (IMI). EHR4CR Electronic Health Records Systems for Clinical Research. Disponible en: <https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/ehr4cr>
5. eClinical Forum. LEVERAGING KNOWLEDGE - DRIVING PERFORMANCE - DESIGNING THE FUTURE [Internet]. eclinicalforu. 2020. Disponible en: <https://eclinicalforum.org/Projects>
6. The Food and Drug Administration. FDA's Sentinel Initiative[Internet]. FDA.GOV.2019[citado 24 octubre 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/safety/fdas-sentinel-initiative>
7. The EH DEN project. A federated network of Data Partners[Internet].ehden.eu.2019. Disponible en: <https://www.ehden.eu/datapartners/>
8. Mauricio D, Alonso N, Gratacòs M. Chronic Diabetes Complications: The Need to Move beyond Classical Concepts. Trends Endocrinol Metab. 2020 Apr;31(4):287-95. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043276020300072>
9. Leal J, Gray AM, Clarke PM. Development of life-expectancy tables for people with type 2 diabetes. Eur Heart J. 2009 Apr;30(7):834-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehn567>
10. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia. 2012 Jan 11;55(1):88-93. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-011-2336-9>
11. Blonde L, Bailey T, Strong J, Levin P. Real-world evidence in diabetes: relevance to clinical practice. J Fam Pract. 2019;68(3):2019.
12. Bolívar B, Avilés FF, Morros R, Gil M del MG, Hermosilla E, Blanes RR, et al. Base de datos SIDIAP: la historia clínica informatizada de Atención Primaria como fuente de información para la investigación epidemiológica. Med Clin (Barc). 2012;138(14):617-21.
13. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). Diabetes Care. 2012;35(4):774-9.
14. Mata-Cases M, Mauricio D, Real J, Bolívar B, Franch-Nadal J. ¿Se registra y clasifica correctamente la diabetes mellitus en atención primaria? Estudio poblacional en Cataluña, España. Endocrinol y Nutr [Internet]. 2016;63(9):440-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.004>



15. Magliano DJ, Chen L, Islam RM, Carstensen B, Gregg EW, Pavkov ME, et al. Trends in the incidence of diagnosed diabetes: a multicountry analysis of aggregate data from 22 million diagnoses in high-income and middle-income settings. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Apr;9(4):203-11. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858720304022>
16. Franch-Nadal J, Mata-Cases M, Vinagre I, Patitucci F, Hermosilla E, Casellas A, et al. Differences in the cardiometabolic control in type 2 diabetes according to gender and the presence of cardiovascular disease: Results from the econtrol study. *Int J Endocrinol.* 2014;2014.
17. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Cedenilla M, Mauricio D. Prevalence and coprevalence of chronic comorbid conditions in patients with type 2 diabetes in Catalonia: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open.* 2019 Oct 28;9(10):e031281. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2019-031281>
18. Rodríguez-Poncelas A, Miravet-Jiménez S, Casellas A, Barrot-De La Puente JF, Franch-Nadal J, López-Simarro F, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes who had recorded diabetic retinopathy from retinal photographs in Catalonia (Spain). *Br J Ophthalmol.* 2015 Dec;99(12):1628-33. Disponible en: <https://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol-2015-306683>
19. Sánchez-Gómez A, Díaz Y, Duarte-Salles T, Compta Y, Martí MJ. Prediabetes, type 2 diabetes mellitus and risk of Parkinson's disease: A population-based cohort study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021 Aug;89(February):22-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353802021002133>
20. Castell Conxa MM. Treatment of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetic Patients in a Primary Care Population Database in a Mediterranean Area (Catalonia, Spain). *J Diabetes Metab.* 2014;05(02). Disponible en: <https://www.omicsonline.org/open-access/treatment-of-hyperglycaemia-in-type-diabetic-patients-in-a-primary-care-population-2155-6156.1000338.php?aid=23094>
21. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Mauricio D. Glycaemic control and antidiabetic treatment trends in primary care centres in patients with type 2 diabetes mellitus during 2007-2013 in Catalonia: a population-based study. *BMJ Open.* 2016 Oct 5;6(10):e012463. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2016-012463>
22. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Gratacòs M, López-Simarro F, Khunti K, et al. Therapeutic inertia in patients treated with two or more antidiabetics in primary care: Factors predicting intensification of treatment. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20(1):103-12.
23. Mata-Cases M, Casajuana M, Franch-Nadal J, Casellas A, Castell C, Vinagre I, et al. Direct medical costs attributable to type 2 diabetes mellitus: a population-based study in Catalonia, Spain. *Eur J Heal Econ.* 2016;17(8):1001-10.
24. Mata-Cases M, Rodríguez-Sánchez B, Mauricio D, Real J, Vlachos B, Franch-Nadal J, et al. The Association Between Poor Glycemic Control and Health Care Costs in People With Diabetes: A Population-Based Study. *Diabetes Care.* 2020;dc190573.
25. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(23):2628-39.
26. Khunti K, Kosiborod M, Kim DJ, Kohsaka S, Lam CSP, Goh SY, et al. Cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors vs other glucose-lowering drugs in 13 countries across three continents: analysis of CVD-REAL data. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):1-15.
27. Real J, Vlachos B, Ortega E, Vallés JA, Mata-Cases M, Castelblanco E, et al. Cardiovascular and mortality benefits of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: CVD-Real Catalonia. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):139. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34243779>



# DATOS RELEVANTES DE LA EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA de la DM2, sus complicaciones y la comorbilidad asociada

DÍDAC MAURICIO

*Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición Hospital Sant Pau (Barcelona). Grupo DAP.cat del IDIAP Jordi Gol (Barcelona). CIBERDEM del IIB Sant Pau (Barcelona).*

JOSEP FRANCH NADAL

*Centro de Atención Primaria Raval Sud (Barcelona). Grupo DAP.cat del IDIAP Jordi Gol (Barcelona). CIBERDEM del IIB Sant Pau (Barcelona).*

## Resumen

*La diabetes es una enfermedad compleja que precisa ser estudiada desde muchos ángulos diferentes. Los estudios basados en big data aportan una información extraordinariamente valiosa sobre la historia natural de la enfermedad y su epidemiología. También nos muestran sus comorbilidades y las complicaciones que suelen asociarse más a menudo. En este artículo ofrecemos una breve visión de las posibilidades de contribución de los big data en el estudio de la epidemiología de la diabetes.*

**Palabras clave:** diabetes mellitus, epidemiología, investigación, *big data*, *Real World Data*.

## Introducción

En este artículo se pretenden sintetizar los resultados de la investigación del grupo DAP.cat mediante los datos obtenidos de las bases de datos de práctica real. Este tipo de estudios permite aproximarnos a la realidad de lo que ocurre en la vida real (*Real World Evidence*) en las personas con diabetes mellitus tipo 2. Utilizamos en este artículo diversos trabajos que abordan la información obtenida sobre diferentes aspectos de la diabetes mellitus tipo 2 y las comorbilidades que la acompañan, con especial atención a estas últimas.

### Utilización de datos epidemiológicos de práctica real y sus aplicaciones

Desde hace más de una década, del grupo DAP.cat ha dedicado un importante esfuerzo de investigación en el área de la utilización de las grandes bases de datos de práctica real para obtener información relevante, tanto sobre los diferentes aspectos de la atención a la salud de las personas con diabetes, como de su aplicación en la toma de decisiones en la propia práctica y sobre los diferentes actores del sistema de salud. Nuestro trabajo se ha centrado principalmente, aunque no exclusivamente, en la

base de datos SIDIAP (Sistema d'Informació per al desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària) del instituto de investigación IDIAP Jordi Gol, que pone a disposición de los investigadores los datos de la historia clínica electrónica de los centros de atención primaria del Institut Català de la Salut de Cataluña y de otras fuentes vinculadas. Las aplicaciones de los datos de la evidencia proveniente de práctica real (en inglés, ampliamente conocida como *Real World Evidence*, RWE) son múltiples, y entre ellas destacamos algunas en la Tabla 1. En los siguientes apartados, describiremos sucintamente algunos ejemplos de este tipo de investigación desarrollada por nuestro grupo desde el año 2009.

### Datos epidemiológicos sobre la práctica real en la diabetes mellitus tipo 2

#### Prevalencia e incidencia de la DM2

Nuestro primer trabajo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con datos procedentes de SIDIAP<sup>1</sup>, nos permitió comprobar que la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 conocida era equivalente a la descrita en el estudio epidemiológico de referencia

Tabla 1. Utilidad de los estudios en un entorno Real World Data.

| Aplicaciones más relevantes de los estudios de evidencia de práctica real   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Obtención de datos epidemiológicos</li><li>• Información sobre diferentes aspectos del funcionamiento del sistema de salud</li><li>• Estudios de farmacovigilancia</li><li>• Estudios sobre efectividad</li><li>• Estudios de costes</li><li>• Aspectos de práctica de profesionales y pacientes (inercia terapéutica, adherencia, etc.)</li><li>• Seguridad de fármacos</li><li>• Ayuda a la toma de decisiones individual / poblacional</li><li>• Mejora de la calidad</li><li>• Ensayos clínicos pragmáticos</li></ul> |

Elaboración propia.

en nuestro país, suponiendo este hecho una confirmación de la fiabilidad de los datos en relación a este aspecto. Además, recientemente, hemos podido contribuir a un artículo de referencia multinacional en el que se describe una incidencia discretamente decreciente de la diabetes mellitus tipo 2 en los últimos años en nuestra población, al igual que en otros países, especialmente aquellos de nuestro entorno<sup>2</sup>.

### Control glucémico y de los factores de riesgo cardiovascular

Nuestro grupo dió los primeros pasos en este tipo de estudios, no sin dificultades, con la investigación sobre el grado de control glucémico y de los factores de riesgo vascular; este primer esfuerzo resultó en la publicación de un estudio que, consideramos, fue pionero en nuestro país entre los estudios de RWE en diabetes mellitus con representatividad poblacional<sup>1</sup>. Los hallazgos mostraron que el grado de control metabólico en nuestra población era equiparable al de otros países europeos y que existía un importante margen de mejora. Posteriormente, hemos podido investigar la evolución del control de todos estos factores a lo largo de los años<sup>3,4</sup>, comprobando una mejora en la consecución de objetivos control de la presión arterial y lípidos, con una estabilidad del control glucémico. (Figura 1).

### Información relevante sobre el tratamiento hipoglucemiante

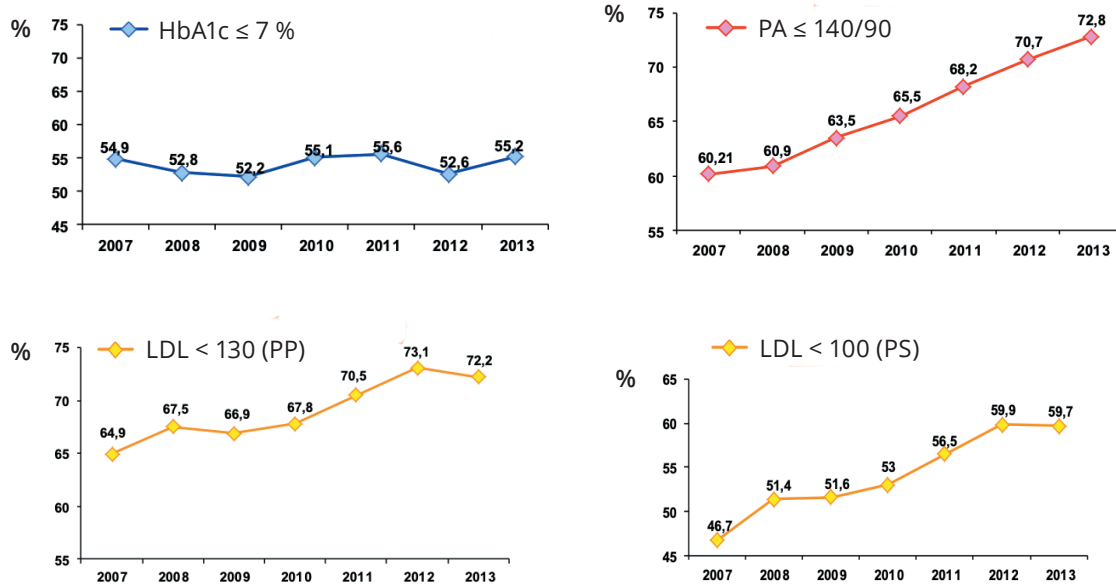
Este es un campo de gran interés porque permite obtener información sobre diferentes aspectos del

tratamiento hipoglucemiante, aunque la extensión limitada de este artículo no nos permite entrar en mucho detalle. Además, como hemos referido anteriormente, de poder conocer de manera puntual el perfil de tratamiento hipoglucemiante que reciben los pacientes en un determinado momento, también hemos podido saber la evolución de la utilización de los mismos, con un incremento del uso de los nuevos grupos farmacológicos<sup>3</sup>.

Otra faceta importante del tratamiento hipoglucemiante es la seguridad, ya los primeros datos que obtuvimos fue que, en relación a este aspecto, estos fármacos no siempre se prescriben de forma ideal, de manera análoga a lo descrito en otros países, y comprobamos que una proporción no desdeñable de los pacientes reciben fármacos hipoglucemiantes en situación de contraindicación, sobre todo en aquellos con insuficiencia renal<sup>5,6</sup>. Además, en el último trabajo se destacan todas aquellas situaciones clínicas que afectan a los pacientes en práctica real, como la fragilidad, que son susceptibles de una individualización del manejo<sup>6</sup>.

Uno de los aspectos más importantes, sin embargo, del tratamiento hipoglucemiante en la práctica real es el conocimiento de su efectividad en diferentes situaciones. En un estudio reciente, hemos podido comprobar que, en práctica real, los inhibidores de DPP-4, las sulfonilureas y los inhibidores de los canales sodio-glucosa tienen un efecto hipoglucemiante similar entre sí cuando se añaden en segundo escalón a insulina, siendo el efecto sobre el peso, como era de esperar, favorable a los últimos<sup>7</sup>. En el caso de

Figura 1. Evolución de los datos de consecución de los objetivos de control glucémico, presión arterial y LDL en población de Cataluña a partir de la base de datos SIDIAP.



HbA1c: hemoglobina glicosilada; PA: presión arterial; PP: prevención primaria; PS: prevención secundaria. Datos de referencias 3 y 4

Elaboración propia a partir de base de datos SIDIAP.

los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón, los resultados en nuestra población muestran que su efectividad es cercana a la que mostraron los ensayos clínicos de eficacia en términos de peso y control glucémico<sup>8</sup>.

En el caso del tratamiento con insulina en la DM2, en dos estudios colaborativos multinacionales en práctica real en los que hemos participado se confirmó que en la práctica clínica habitual menos de un tercio de los pacientes que inician tratamiento con insulina basal consiguen los objetivos de control glucémico, tanto a corto como a largo plazo<sup>9,10</sup>.

Acabamos de ver un ejemplo de la diferencia existente entre la eficacia de las intervenciones sobre la glucemia en los hallazgos sobre eficacia en los ensayos clínicos y la efectividad de los fármacos en situación de práctica real. Existen múltiples motivos, en los que no abundaremos, por los que existe esta diferencia. Simplemente apuntaremos algunos ejemplos de lo que nuestro grupo ha podido estudiar. Uno de los motivos más importantes que justifican la mencionada diferencia es la inercia clínica de la que hemos podido encontrar una evidencia clara en la práctica real<sup>11</sup>. Los hallazgos de este trabajo

mostraron que solo uno de cada cinco pacientes con dos o más fármacos hipoglucemiantes que precisa intensificar el tratamiento es objeto de ello, siendo además la intensificación en situación en límites de HbA1c y el tiempo de intensificación muy superiores a lo deseable<sup>11</sup>. Otro aspecto que explica la diferencia entre los ensayos clínicos de eficacia y lo que ocurre en el escenario real de práctica es la adherencia insuficiente al tratamiento por parte del paciente. También en este caso los datos de práctica real permiten comprobar, por ejemplo, que la adherencia varía en función del tipo de fármacos que se usan<sup>12</sup>.

Finalmente, otro motivo de la diferencia entre la eficacia y la efectividad de los fármacos hipoglucemiantes es el propio hecho repetidamente descrito en la literatura de la diferencia notable del perfil de los pacientes incluidos en ensayos clínicos con respecto al perfil medio real en la práctica. Dos de nuestros estudios comprobaron que solo una parte minoritaria de los pacientes reales hubiese cumplido criterios de inclusión en ensayos de insulinización basal<sup>13</sup>, y en los ensayos de resultados cardiovasculares de fármacos hipoglucemiantes<sup>14</sup>.

## Impacto económico de la DM2

Con los datos procedentes de SIDIAP, pudimos investigar los costes directos de la enfermedad, que resultaron estar incrementados con datos de 2011 en aproximadamente un 72 % respecto a las personas sin diabetes, principalmente a expensas de las hospitalizaciones y los tratamientos<sup>15</sup>. Estos mismos datos nos permitieron analizar la repercusión del mal control glucémico en estos costes, comprobándose que el peor control glucémico tiene un impacto independiente sobre el coste total y los principales componentes del mismo antes referidos<sup>16</sup>.

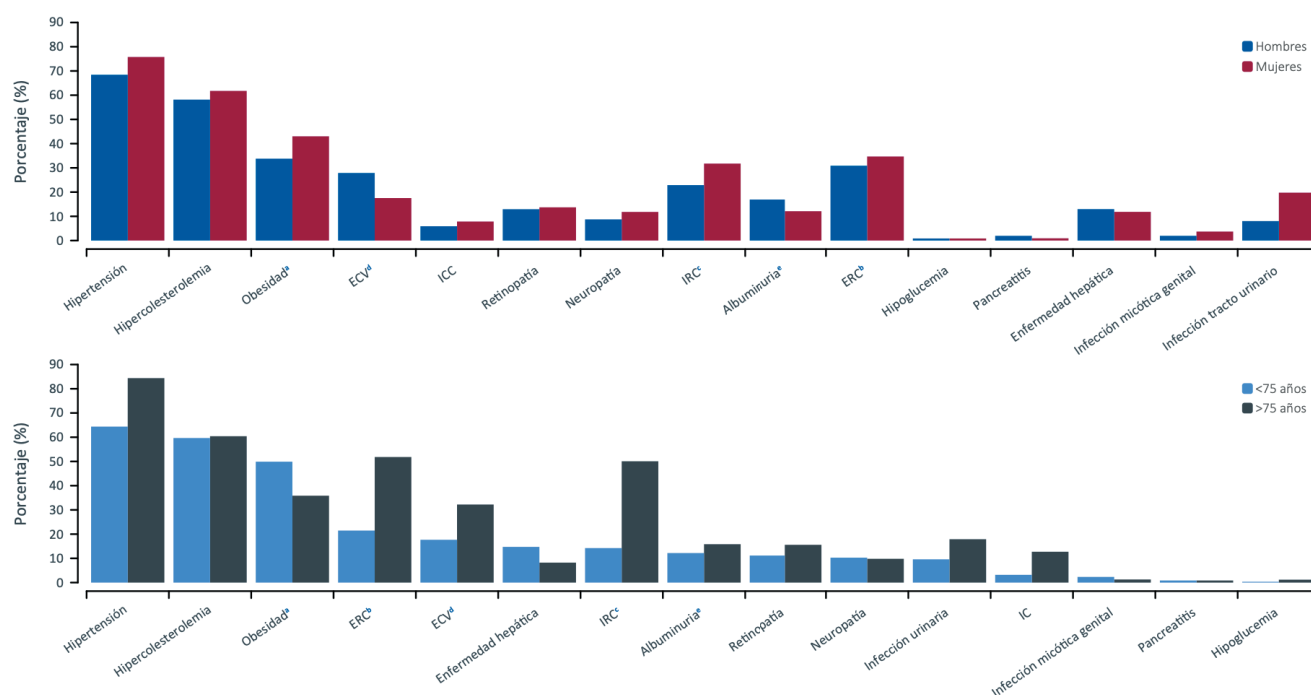
## Epidemiología de las complicaciones y comorbilidades

Los clínicos, especialmente los profesionales de atención primaria, conocen bien la realidad del perfil de paciente que es atendido en la consulta habitual. Como hemos anotado previamente, el perfil de

paciente responde a la existencia de situaciones clínicas, especialmente de comorbilidad, que lo hacen más o menos complejo en su manejo clínico<sup>6</sup>. Recientemente, nuestro grupo ha podido investigar la presencia de las diferentes complicaciones crónicas y comorbilidades asociadas a la enfermedad<sup>17</sup>. Tal como se muestra en la Figura 2, la prevalencia de complicaciones crónicas y otras comorbilidades importantes en los pacientes con DM2 es elevada en nuestro país, siendo la presencia de dos o más de estas condiciones de un 80 %. Esto tiene un impacto especial en las condiciones que determinan la indicación o la evitación del uso de determinadas alternativas terapéuticas, como son la enfermedad renal crónica o la enfermedad cardiovascular, altamente prevalentes en nuestra población (Figura 3).

En relación a otras complicaciones crónicas, destacaremos algunos de los trabajos recientes que ilustran la relevancia de obtener este tipo de datos

Figura 2. Prevalencia de complicaciones crónicas y otras comorbilidades en la población de Cataluña.



<sup>a</sup> Obesidad: índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

<sup>b</sup> ERC: tasa de filtración glomerular estimada  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> calculada usando la ecuación CKD-EPI y/o el cociente albúmina-creatinina en orina  $\geq 30$  mg/g.

<sup>c</sup> IR crónica: tasa de filtración glomerular estimada  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> calculada mediante la ecuación CKD-EPI.

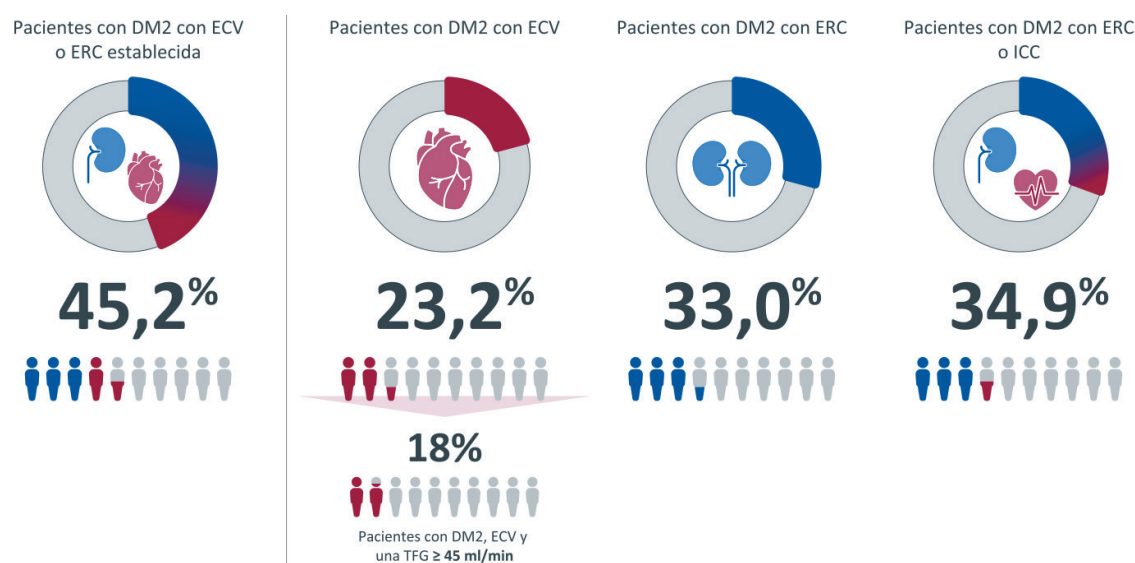
<sup>d</sup> ECV incluyó infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica.

<sup>e</sup> Albuminuria: cociente albúmina-creatinina en la orina  $\geq 30$  mg/g.

DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; IC: insuficiencia cardíaca; IRC: insuficiencia renal crónica.

Adaptada de Mata-Casas M et al.<sup>17</sup>

Figura 3. Prevalencia de la enfermedad cardiovascular y la enfermedad renal crónica en la población de Cataluña.



DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; TFG, tasa de filtración glomerular.

Adaptada de Mata-Casas M et al.<sup>17</sup>

epidemiológicos. Nuestro grupo acaba de publicar los datos de la incidencia de pie diabético en un estudio observacional en práctica real en las consultas de atención primaria en Cataluña, que mostró una incidencia relativamente baja en relación a otros países, aunque también mostró la elevada complejidad clínica de estos pacientes<sup>18</sup>.

Nuestro grupo participó también en una de las colaboraciones multinacionales en el campo de RWE de la iniciativa CVD Real. El subanálisis de nuestros propios resultados ha mostrado recientemente que los inhibidores de los canales de sodio-glucosa producen, en condiciones de práctica real en nuestro país, una reducción de la mortalidad global y una reducción de los episodios de insuficiencia cardíaca y de enfermedad renal crónica en comparación con otros hipoglucemiantes orales<sup>19</sup>.

Finalmente, utilizando la base de datos de ingresos hospitalarios de HM Hospitales de nuestro país, pudimos determinar que la diabetes, especialmente en personas frágiles y con insuficiencia renal, se asocia a un peor pronóstico en pacientes de COVID-19 ingresados en estos centros durante la primera ola de la pandemia<sup>20</sup>. Además, la hiperglucemia al ingreso se asoció claramente a un peor pronóstico.

## Conclusiones

Para concluir, los datos epidemiológicos que podemos analizar en las bases de datos de práctica real y, en general, de los estudios de RWE nos permiten obtener información relevante de diferentes aspectos que atañen a la atención de personas con diabetes tipo 2. Este tipo de información complementa la evidencia obtenida a partir de los ensayos clínicos aleatorizados de eficacia de las diferentes intervenciones terapéuticas. Los resultados obtenidos por ambas vías metodológicas interesan a los diferentes actores implicados en la atención y los resultados de salud; entre ellos, cabe destacar a las propias personas afectadas por la DM2, los profesionales de la salud, los diferentes agentes del sistema de salud, incluyendo a aquellos que toman las decisiones sobre la política de salud. Toda esta información es considerada en la toma de decisiones de las propias agencias del medicamento, siendo el caso de la Agencia Europea del Medicamento. Por tanto, la utilización de la práctica clínica en los sistemas de salud serán en los próximos años una fuente de información muy importante y aún más teniendo en cuenta las nuevas herramientas de análisis de que disponemos para las grandes bases de datos.



## Bibliografía

1. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, Castell C, Franch-Nadal J, Bolibar B, Mauricio D. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care*. 2012;35:774-9.
2. Magliano DJ, et al. Trends in the incidence of diagnosed diabetes: a multicountry analysis of aggregate data from 22 million diagnoses in high-income and middle-income settings. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:203-211.
3. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Mauricio D. Glycaemic control and antidiabetic treatment trends in primary care centres in patients with type 2 diabetes mellitus during 2007-2013 in Catalonia: a population-based study. *BMJ Open*. 2016;6:e012463.
4. Mata-Cases M. Evolución de la atención a la diabetes tipo 2 en Catalunya 1993-2013. [Tesis doctoral]. Universitat de Barcelona, 2017.
5. Franch-Nadal J, Real J, Mata-Cases M, Ortega E, Antoni Vallès J, Vlachó B, Mauricio D. Compliance with the DPP-4 inhibitors dose adjustment recommendations based on renal function in a population database. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021 Jun 1;S2530-0164(21)00118-X.
6. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Vlachó B, Gómez-García A, Mauricio D. Evaluation of clinical and antidiabetic treatment characteristics of different sub-groups of patients with type 2 diabetes: Data from a Mediterranean population database. *Prim Care Diabetes*. 2021;15:588-595.
7. Vlachó B, Mundet-Tudurí X, Mata-Cases M, Vallès-Callol JA, Real J, Farré M, Cos FX, Khunti K, Mauricio D, Franch-Nadal J. Analysis of the effectiveness of second oral glucose-lowering therapy in routine clinical practice from the mediterranean area: A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;171:108616.
8. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Ortega E, Real J, Gratacòs M, Vlachó B, Mauricio D. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: real-world evidence from a Mediterranean area. *Curr Med Res Opin*. 2019;35:1735-1744.
9. Mauricio D, Meneghini L, Seufert J, Liao L, Wang H, Tong L, Cali A, Stella P, Carita P, Khunti K. Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in Europe and the USA. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1155-1164.
10. Meneghini LF, Mauricio D, Orsi E, Lalic NM, Cali AMG, Westerbacka J, Stella P, Candelas Dea C, Pilorget V, Perfetti R, Khunti K; DUNE investigators. The Diabetes Unmet Need with Basal Insulin Evaluation (DUNE) study in type 2 diabetes: Achieving HbA1c targets with basal insulin in a real-world setting. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Jun;21(6):1429-1436.
11. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Gratacòs M, López-Simarro F, Khunti K, Mauricio D. Therapeutic inertia in patients treated with two or more antidiabetics in primary care: Factors predicting intensification of treatment. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:103-112.
12. Vlachó B, Mata-Cases M, Mundet-Tudurí X, Vallès-Callol JA, Real J, Farré M, Cos X, Khunti K, Mauricio D, Franch-Nadal J. Analysis of the Adherence and Safety of Second Oral Glucose-Lowering Therapy in Routine Practice From the Mediterranean Area: A Retrospective Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jul 14;12:708372.
13. Mauricio D, Westerbacka J, Nicholls C, Wu J, Gupta R, Eliasson B. How many people with type 2 diabetes fulfil the eligibility criteria for randomized, controlled trials of insulin glargine 300 U/mL in a real-world setting? *Diabetes Obes Metab*. 2021;23:838-843.
14. Canivell S, Mata-Cases M, Vlachó B, Gratacòs M, Real J, Mauricio D, Franch-Nadal J. How Many Patients with Type 2 Diabetes Meet the Inclusion Criteria of the Cardiovascular Outcome Trials with SGLT2 Inhibitors? Estimations from a Population Database in a Mediterranean Area. *J Diabetes Res*. 2019;2019:2018374.
15. Mata-Cases M, Casajuana M, Franch-Nadal J, Casellas A, Castell C, Vinagre I, Mauricio D, Bolibar B. Direct medical costs attributable to type 2 diabetes mellitus: a population-based study in Catalonia, Spain. *Eur J Health Econ*. 2016;17:1001-1010.
16. Mata-Cases M, Rodríguez-Sánchez B, Mauricio D, Real J, Vlachó B, Franch-Nadal J, Oliva J. The association between poor glycemic control and health care costs in people with diabetes: a population-based study. *Diabetes Care*. 2020;43:751-758.
17. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Cedenilla M, Mauricio D. Prevalence and coprevalence of chronic comorbid conditions in patients with type 2 diabetes in Catalonia: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019;9:e031281.
18. Bundó M, Llussà J, Serra M, la Iglesia PP, Gimbert RM, Real J, Vlachó B, Mata-Cases M, Cos X, Franch-Nadal J, Mauricio D. Incidence and characteristics of diabetic foot ulcers in subjects with type 2 diabetes in Catalanian primary care centres: An observational multicentre study. *Prim Care Diabetes*. 2021;15:1033-1039.
19. Real J, Vlachó B, Ortega E, Vallés JA, Mata-Cases M, Castelblanco E, Wittbrodt ET, Fenici P, Kosiborod M, Mauricio D, Franch-Nadal J. Cardiovascular and mortality benefits of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: CVD-Real Catalonia. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20:139.
20. Ortega E, Corcoy R, Gratacòs M, Cos Claramunt FX, Mata-Cases M, Puig-Treserra R, Real J, Vlachó B, Castelblanco E, Domingo P, Khunti K, Franch-Nadal J, Mauricio D. Risk factors for severe outcomes in people with diabetes hospitalised for COVID-19: a cross-sectional database study. *BMJ Open*. 2021;11:e051237.



# ALGUNOS DATOS SOBRE INERCIA terapéutica en atención primaria

MANEL MATA CASES

Centro de Atención Primaria La Mina, Sant Adrià de Besòs (Barcelona). Grupo DAP.cat del IDIAP Jordi Gol (Barcelona). CIBERDEM del IIB Sant Pau (Barcelona).

## Resumen

La inercia clínica se produce cuando los proveedores de atención de la salud reconocen el problema (objetivos de control no alcanzados), pero no actúan para iniciar o intensificar el tratamiento. Más recientemente también se ha considerado inercia la falta de desintensificación del tratamiento si se sospecha sobretratamiento, ya que este podría ser perjudicial.

**Palabras clave:** diabetes, tratamiento, inercia terapéutica, control glucémico.

## Introducción

La inercia terapéutica se suele definir como la falta de inicio o intensificación del tratamiento por parte de los profesionales sanitarios cuando está indicado. Más recientemente también se ha considerado inercia la falta de desintensificación del tratamiento cuando se sospecha sobretratamiento al conseguir un control glucémico estricto que podría ser perjudicial en pacientes de edad avanzada, en particular en aquellos con complicaciones y comorbilidades graves, por el riesgo de hipoglucemia grave<sup>1</sup>. En las últimas dos décadas se han publicado varios estudios que establecen la magnitud y las características de la inercia terapéutica en nuestro medio y que comentaremos en este artículo. Los aspectos relacionados con la inercia en la desintensificación serán tratados en otro artículo.

### Objetivos de control glucémico: inercia terapéutica vs. sobretratamiento

Actualmente se recomienda en la mayoría de los pacientes una hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) < 7 %<sup>2,3,4,5</sup> por lo que es el umbral que habitualmente se utiliza para definir la inercia terapéutica<sup>1</sup>. Sin embargo, este criterio se debe modificar en función de

la situación clínica del paciente: presencia de comorbilidades o complicaciones crónicas de la enfermedad, edad, perspectiva vital o años de evolución de la diabetes<sup>3,4,5</sup>. A la hora de establecer los objetivos glucémicos deberíamos tener presentes los factores clínicos, pero también aspectos psicológicos y socioeconómicos del paciente, sus preferencias y, finalmente, los condicionantes del sistema sanitario. Ismail-Beiji et al.<sup>5</sup> propusieron en 2011 un modelo para individualizar el objetivo, desde un control muy intensivo del 6,5 %, a uno menos estricto del 7 % y el mínimamente estricto del 8 %, siendo este criterio adoptado por el grupo de la redGDPS que en 2014 hizo una propuesta práctica de objetivos individualizados en función de la edad, la duración de la diabetes y la presencia de complicaciones o comorbilidades graves estableciendo un objetivo de hasta 8,5 % para los mayores de 75 años<sup>6</sup>. En esta línea, algunos autores ya han propuesto un indicador de sobretratamiento en los pacientes diabéticos de edad avanzada: cuando la HbA1c es menor del 7 % en pacientes tratados con sulfonilureas o insulina, se debería considerar disminuir las dosis con el objetivo de reducir el riesgo de hipoglucemias<sup>7</sup>.

Finalmente, los valores considerados como aceptables cuando se evalúa la calidad de la atención a la diabetes suelen estar por encima de los valores mencionados previamente. Así, por ejemplo, en la evaluación para la incentivación económica del Institut Català de la Salut (ICS), el indicador de control aceptable está fijado en el 8 %, con el fin de evitar el sobretratamiento en pacientes de edad avanzada o con comorbilidades graves, en los que el control estricto de la glucemia no aporta beneficios a corto ni a largo plazo. Valores por encima de este valor aconsejan, en la mayor parte de los casos, el cambio de escalón terapéutico, por lo que el 8 % sería una cifra umbral adecuada en la mayoría de pacientes para considerar la necesidad de intensificación en el tercer escalón terapéutico cuando no se consigue un control adecuado con dos o más antidiabéticos no insulínicos. En nuestra opinión, para evaluar la inercia, si no se pueden tener en cuenta todas estas limitaciones, un dintel general del 8 % parece más adecuado, a pesar de que la mayor parte de estudios sobre la inercia han utilizado el criterio del 7 %.

### **Inercia terapéutica en atención primaria en España**

Como acabamos de ver, una gran proporción de pacientes no alcanza los niveles de control recomendados y la inercia se postula como una de las causas determinantes. Se estima que la inercia puede afectar entre el 30 y 50 % de los pacientes con control deficiente y las intensificaciones se producen tras largos períodos de mal control y con cifras muy por encima del objetivo<sup>1</sup>. Así se ha observado en diversos estudios en nuestro medio y que se resumen en la Tabla 1. En primer lugar, comentaremos el estudio de Conthe et al., realizado en centros de atención primaria de España<sup>8</sup> en el que se revisó, retrospectivamente, la evolución de 1.202 pacientes con DM2 y se observó que el valor medio de HbA1c al que se pasa de monoterapia a biterapia es 8,1 %, con una mediana de 2,9 años con niveles superiores a 7 % previo al cambio terapéutico. Este hecho contrasta con las recomendaciones de la mayor parte de guías que sugieren no esperar más de tres meses para la intensificación terapéutica si el paciente no presenta buen control. También en la evaluación del Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud (GEDAPS) de Cataluña en 2007, se objetivó la inercia (ausencia de cambios en 997 pacientes con HbA1c > 7 %), que fue del 33 % siendo la HbA1c media en los pacientes en que se efectuó el cambio

de 8,4 %<sup>9</sup>. En el análisis multivariante la inercia se relacionó con tener menos años de evolución de la diabetes y la etapa del tratamiento: más frecuente en pacientes tratados únicamente con modificación de estilos de vida o monoterapia oral<sup>11</sup>.

Especial interés tiene la relación entre la inercia de los profesionales y la falta de adherencia terapéutica de los pacientes ya que muchas veces la intensificación se retrasa porque el paciente se compromete a mejorar el cumplimiento. En el estudio de López-Simarro et al.<sup>10</sup> realizado en 320 pacientes de un centro de atención primaria de Martorell (Barcelona), se objetivó la inercia terapéutica en un 40,6 % de los pacientes mal controlados (27 % tenían una HbA1c > 7 %), observándose que la inercia aumentaba en los pacientes de mayor edad. En este mismo estudio se observó falta de adherencia (retirada del 80 % de envases en farmacia) del 36,1 % en los fármacos antidiabéticos. La adherencia fue mayor en los pacientes de mayor edad, sin embargo, globalmente, no se relacionó la inercia con la falta de adherencia<sup>12</sup>. En cambio, sí que se observó esta relación en un estudio multicéntrico también en nuestro medio, en que González Clemente et al. revisaron retrospectivamente los cambios terapéuticos introducidos en 2.971 pacientes de consultas de atención primaria y especializada, con al menos dos determinaciones de HbA1c en los dos años previos. De ellos, un 52 % (1.555) estaban insuficientemente controlados (HbA1c  $\geq$  7 %). La inercia clínica total (ningún cambio ante algún valor de HbA1c elevado) fue solo del 12,8 % y la inercia clínica parcial (algún cambio, pero no en todas las HbA1c elevadas) fue del 52,5 %. El cumplimiento terapéutico, evaluado con el test de Morisky-Green, fue del 38 %, siendo menor en los pacientes con inercia clínica parcial<sup>11</sup>. La principal limitación del estudio es que la muestra no fue aleatoria, si no que se obtuvo a partir de pacientes consecutivos en las consultas, lo que comporta un importante sesgo de selección.

Con un mayor número de pacientes y un período de seguimiento, disponemos de los resultados de un estudio realizado a partir de los registros informáticos de atención primaria de Cataluña en la base de datos poblacional SIDIAP<sup>12</sup>. En él, se analiza la inercia terapéutica en una cohorte de 23.678 pacientes con DM2 tratados con dos o más antidiabéticos no insulínicos (ADNIs) y una HbA1c > 7 % durante 2010 y seguidos durante cinco años. En el conjunto de la cohorte no se intensificó el tratamiento en un 26,2 %

**Tabla 1.** Características y resultados de los principales estudios sobre inercia terapéutica en España.

| Estudio                        | n                             | Escalón de tratamiento basal          | Duración del seguimiento               | Inercia (no intensificación) | Tiempo hasta la intensificación | HbA1c en la intensificación            |
|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--|------------------------------|---------------------------------|--|
| DIAMOND España <sup>8</sup>    | 1.202 que cambian a biterapia | Monoterapia oral                      | Retrospectivo desde la intensificación | --                           | 2,9 años                        | 8,1 %                                  |
| GEDAPS Cataluña <sup>9</sup>   | 2.783 con HbA1c > 7 %         | Cualquiera                            | 1 año                                  | 33 %                         | No disponible                   | 8,4 %                                  |
| Martorell <sup>10</sup>        | 101 con HbA1c > 7 %           | Cualquiera                            | 15 meses                               | 40,6 %                       | No disponible                   | 8 %                                    |
| Inercia España <sup>11</sup>   | 1.555 con HbA1c ≥ 7 %         | Antidiabéticos no insulínicos         | 2 años                                 | 52,5 %                       | No disponible                   | No disponible                          |
| SIDIAP Cataluña <sup>12</sup>  | 23.678 con HbA1c > 7 %        | 2 o más antidiabéticos no insulínicos | 5 años                                 | 26,2 %                       | 22,6 meses                      | 8,7 % para ADNI<br>9,4 % para insulina |
| Alumbra Valencia <sup>13</sup> | 1.628 con HbA1c ≥ 7,5 %       | 2 o más antidiabéticos no insulínicos | 4 años                                 | 40,9 %                       | 14,5 meses                      | 8,6 % para ADNI<br>9,2 % para insulina |

ADNI: antidiabéticos no insulínicos.

Elaboración propia.

de pacientes, siendo más frecuente en los pacientes con valores basales de HbA1c entre 7 y 8 % (35,8 %) que en los pacientes con valores superiores al 8 % o 10 % (19,8 % y 11,5 %, respectivamente). La mediana del tiempo hasta la primera intensificación fue de 22,6 meses, siendo de 17,1 meses en los pacientes con HbA1c 8,0-9,9 %, y de 10,1 meses en aquellos con HbA1c > 10 % y la media de HbA1c en el momento de la intensificación fue de 8,7 % ± 1,3 para la adición de un ADNI y de 9,4 ± 1,5 para la insulinización. Así pues, los autores concluyen que hubo inercia clínica en una cuarta parte de casos con HbA1c > 8 % y que la intensificación se realizó con valores de HbA1c muy superiores a los recomendados en las guías clínicas y con un notable retraso temporal<sup>12</sup>. Finalmente, y de manera similar, en un estudio realizado con la base de datos Alumbra de la Comunidad Valenciana, Ampudia-Blasco et al. han publicado más recientemente un estudio sobre la inercia en 1.628 individuos con HbA1c ≥ 7,5 % tratados con dos o más antidiabéticos no insulínicos. En este estudio observacional retrospectivo se ha constatado que, durante un seguimiento de cuatro años, hubo inercia terapéutica en el 42,9 % de los casos y la mediana del tiempo hasta la intensificación fue de 14,5 meses. La intensificación se llevó a cabo con valores medios de HbA1c de 8,6 % para los ADNIs y 9,2 % para la insulinización<sup>13</sup>.

Fuera de nuestro entorno las cifras son similares o incluso peores. Comentaremos únicamente un estudio retrospectivo realizado en 81.573 personas con diabetes del Reino Unido a partir de la base de datos de atención primaria de la Clinical Practice Research Datalink (CPRD). La HbA1c media con la que se intensificó el tratamiento con antidiabéticos orales o insulina fue del 8,7, 9,1 y 9,7 % para las personas que tomaban 1, 2 o 3 antidiabéticos orales (ADO), respectivamente, y se mantuvieron durante 3,5 años con valores de HbA1c > 7,5 % antes de intensificar el tratamiento. Sin embargo, los resultados son diferentes según el escalón terapéutico. Así, por ejemplo, destaca que la intensificación del tratamiento con la adición de un segundo ADO (n = 50.476) se realizó a los 2,9; 1,9 y 1,6 años para valores de HbA1c de ≥ 7, ≥ 7,5 o ≥ 8 %, respectivamente. En los que tomaban dos ADO (n = 25.600) fue de 7,2; 7,2 y 6,9 años y, finalmente, en los que tomaban insulina junto con ADO (n = 5.677) fue de 7,1; 6,1 y 6,0 años, respectivamente. Por tanto, podemos concluir que, con excepción del paso de monoterapia a biterapia, todos los demás pasos de intensificación se produjeron por encima del tiempo de seguimiento medio del estudio (7,2 años) para un valor de HbA1c ≥ 7 %<sup>14</sup>. Esto contrasta con las recomendaciones de todas las guías de práctica clínica de no esperar más de tres o seis meses para la intensi-

ficación si el control es deficiente<sup>2-6</sup>. Obviamente, se requieren estudios específicos que permitan estimar los beneficios de una intensificación más temprana y con niveles más bajos de HbA1c.

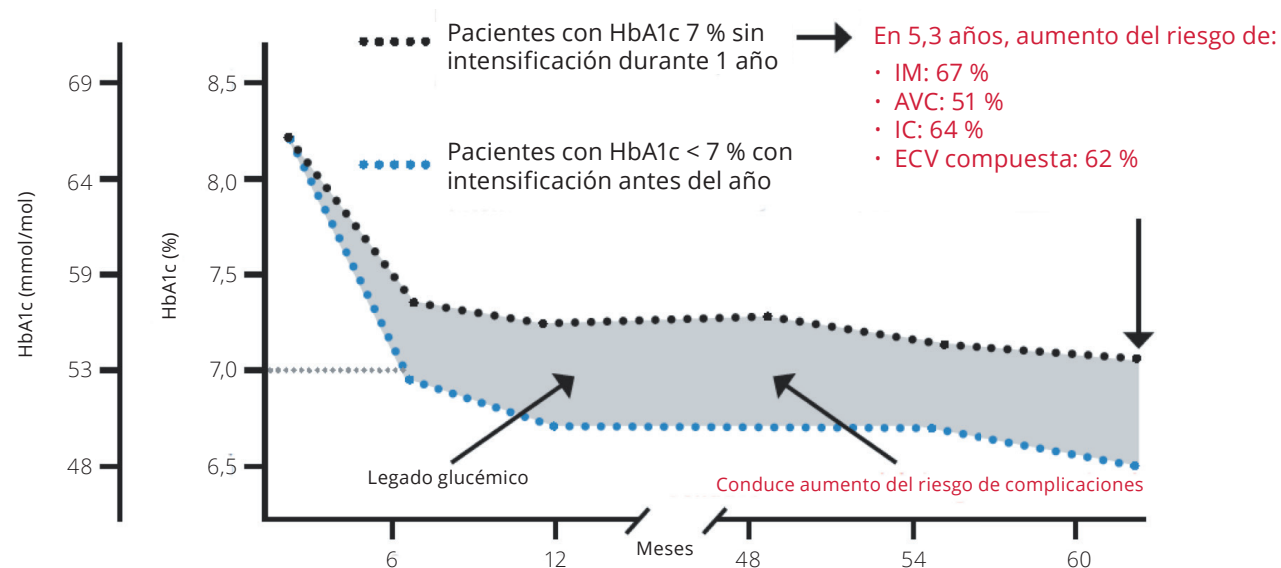
## Impacto de una intensificación temprana en las complicaciones y los costes de la DM2

Diferentes estudios han mostrado que si no se produce una intervención a tiempo puede aumentar el riesgo de aparición de complicaciones de la diabetes. Así, en un estudio retrospectivo en más de 100.000 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de diagnóstico reciente en atención primaria del Reino Unido (base de datos CPRD), se observó que solo un 46 % recibía intensificación del tratamiento durante el seguimiento y confirmó que retrasar un año la intensificación del tratamiento en pacientes con HbA1c  $\geq 7\%$  se asociaba a un aumento significativo (62 %) de las complicaciones cardiovasculares al cabo de cinco años de seguimiento (Figura 1)<sup>15</sup>.

A partir de datos de la base de datos de SIDIAP se sabe que los costes de los pacientes con DM2 son mayores cuando existen complicaciones y cuando el control es deficiente. El coste de hospitalizaciones y los tratamientos farmacológicos (41 % y 29 % del total de costes directos, respectivamente) son las principales partidas de costes y son responsables

del incremento de coste sanitario total de un 72,4 % respecto de la población sin diabetes<sup>16</sup>. Además, también con datos SIDIAP, mediante un modelo matemático, el *Core Diabetes Model* (CDM) utilizando una cohorte de 10.000 pacientes estratificados por valor de HbA1c, se ha establecido que, si el tratamiento se intensifica con una HbA1c del 7 % en lugar de la práctica actual (8,4 % objetivado en el estudio Inercia Gedaps<sup>9</sup>), podrían prevenirse complicaciones y reducir los costes de las mismas<sup>17</sup>. Los resultados del CDM muestran que durante un período de 25 años, las personas que reciben la intervención más temprana vivirían más tiempo sin complicaciones. Aunque hay una trayectoria más lenta en los primeros años, hay una ganancia de beneficios mucho más rápida entre los 5 y 15 años<sup>17</sup>. Finalmente, aplicando la reducción de costes por persona a la población con DM2 en España (1.910.374 personas), la reducción de costes global estimada fue de 14.700 millones de euros en 25 años con una reducción estimada de más de 1,2 millones de complicaciones acumuladas durante 25 años, de las cuales más de 550.000 se relacionan con el pie diabético y más de 170.000 con la enfermedad renal (Figura 2). Así pues, podemos concluir que se podrían reducir considerablemente los costes y complicaciones mayores si, a nivel poblacional, se pudiera conseguir un mejor control glucémico mediante la intensificación del tratamiento con una HbA1c del 7 %<sup>17</sup>.

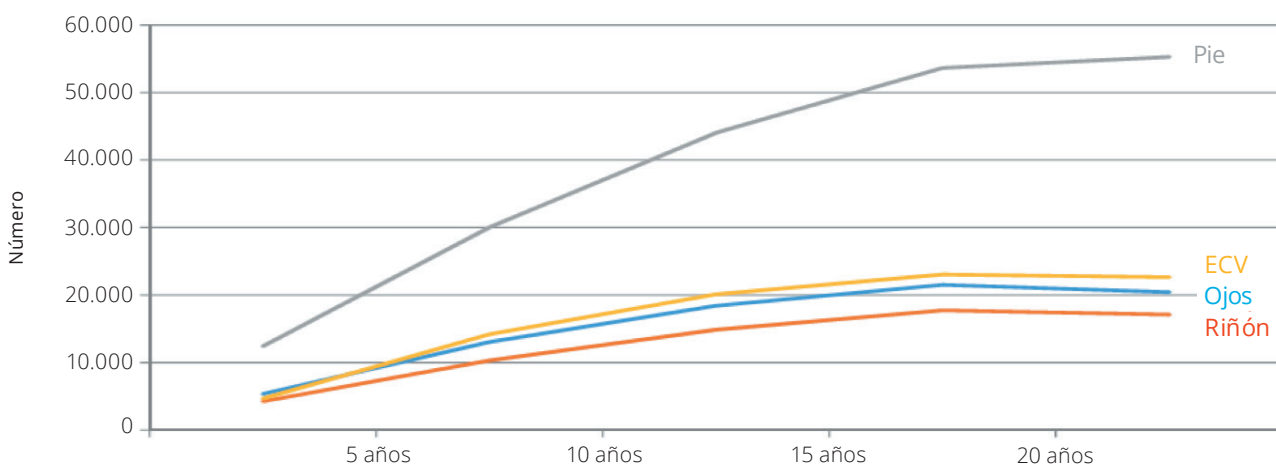
Figura 1. Consecuencia del retraso en la intensificación en pacientes sin enfermedad cardiovascular.



ADNI: antidiabéticos no insulínicos.

Modificado de Paul SK et al.<sup>15</sup>

**Figura 2.** Complicaciones evitadas y reducción de costes con la intensificación del tratamiento con una HbA1c del 7 % en lugar del 8,4 %.



IQVIA Diabetes Core Model (versión 9.0) para modelar el impacto del cambio en el umbral de intensificación  
Cohorte aleatoria de 10.000 DM2, subgrupos según HbA1c basal. Base de datos SIDIAP-Q de Cataluña

Tomado de Mata-Cases M et al.<sup>17</sup>

## Conclusiones

A pesar del consenso existente sobre la necesidad de mantener los niveles de HbA1c tan próximos a la normalidad como sea posible, este objetivo es difícil de conseguir en la mitad de los pacientes. La naturaleza progresiva de la enfermedad, pero también la falta de adherencia de los pacientes y la inercia de los profesionales contribuyen a esta situación. La inercia terapéutica, es decir el retraso en la intensificación del tratamiento cuando no se consiguen los objetivos, puede afectar a un 25-50 % de los pacientes con mal control glucémico. La intensificación se produce

tras varios años con mal control y con valores de HbA1c muy por encima de los objetivos recomendados por las guías de práctica clínica y documentos de consenso. Este retraso puede aumentar el riesgo de complicaciones crónicas, afectar a la calidad de vida de los pacientes y, finalmente, aumentar el consumo de recursos sanitarios. Utilizando modelos matemáticos se ha observado que, en nuestro medio, la intensificación con valores de HbA1c del 7 %, en vez del 8,4 %, comportaría reducciones a largo plazo en el número de complicaciones y los costes asociados.

## Bibliografía

- Mata-Cases M, J Franch-Nadal J, Gratacòs M, Mauricio D. Therapeutic inertia: still a long way to go that cannot be postponed. *Diabetes Spectrum* 2020 Feb; 33(1):50-57. <https://doi.org/10.2337/ds19-0018>
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020 Feb;43(2):487-493.
- Seidu S, Cos X, Brunton S, Harris SB, Jansson SPO, Mata-Cases M, et al. A disease state approach to the pharmacological management of Type 2 diabetes in primary care: A position statement by Primary Care Diabetes Europe. *Prim Care Diabetes*. 2021 Feb;15(1):31-51. doi:10.1016/j.pcd.2020.05.004.
- Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, Franch Nadal, J García Soidán FJ. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica* 2020;11(02):41-76. doi: 10.26322/2013.7923.1505400531.03.
- Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med*. 2011 Apr 19;154(8):554-9.
- Alemán Sánchez JJ, Artola Menéndez S, Franch Nadal J, Mata Cases M, Millaruelo Trillo JM, Sangrós González FJ. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. *Diabetes Práctica* 2014;05(01):18-20.

7. Sutin DG. Diabetes mellitus in older adults: time for an overtreatment quality indicator. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58(11):2244-5.
8. Conthe P, Mata M, Orozco D, Pajuelo F, Barreto CS, Anaya SF, Gomis R. Degree of control and delayed intensification of antihyperglycaemic treatment in type 2 diabetes mellitus patients in primary care in Spain. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Jan;91(1):108-14.
9. Mata-Cases M, Benito-Badorrey B, Roura-Olmeda P, Franch-Nadal J, Pepió-Vilabí JM, Saez M, et al. Clinical inertia in the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes patients in primary care. *Curr Med Res Opin.* 2013 Nov;29(11):1495-502.
10. López-Simarro F, Brotons C, Moral I, Cols-Sagarra C, Selva A, Aguado-Jodar A, et al. Inercia y cumplimiento terapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria. *Med Clin (Barc).* 2012;138:377-84.
11. González-Clemente JM, Font B, Lahoz R, Llauradó G, Gambús G; Grupo de investigadores del Estudio INERCIA. Estudio INERCIA: inercia clínica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no insulinizados en tratamiento con hipoglucemiantes orales. Un estudio en España, en atención primaria y especializada. *Med Clin (Barc).* 2013 Apr 23. pii: S0025-7753(13)00218-2. [Epub ahead of print]
12. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Gratacòs M, López-Simarro F, Khunti K, et al. Therapeutic inertia in patients treated with two or more antidiabetics in primary care: Factors predicting intensification of treatment. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Jan;20(1):103-112.
13. Ampudia-Blasco FJ, Palanca A, Trillo JL, Navarro J, Real JT. Therapeutic inertia in patients with type 2 diabetes treated with non-insulin agents. *J Diabetes Complications.* 2021 Mar;35(3):107828. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107828.
14. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care.* 2013;36:3411-3417.
15. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML, Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 14, 100 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0260-x>
16. Mata-Cases M, Rodríguez-Sánchez B, Mauricio D, Real J, Vlachos B, Franch-Nadal J, Oliva J. The association between poor glycemic control and healthcare costs in people with diabetes: a population-based study. *Diabetes Care.* 2020 Apr;43(4):751-758.
17. Mata-Cases M, Mahon J, Mauricio D, Franch-Nadal J, Real J, Hex N. Improving management of glycaemic control in people with T2DM in Primary Care: estimation of the impact on the clinical complications and associated costs. *BMC Health Services Research* 2020;20:803 <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05360-w>



# ¿CÓMO ESTAMOS INTENSIFICANDO el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2?

## Datos de SIDIAP en Cataluña

MANEL MATA CASES

Centro de Atención Primaria La Mina, Sant Adrià de Besòs (Barcelona). Grupo DAP.cat del IDIAP Jordi Gol (Barcelona). CIBERDEM del IIB Sant Pau (Barcelona).

### Resumen

*Por la propia historia natural de la diabetes, el tratamiento suele fracasar con el paso del tiempo y, por tanto, será necesario modificarlo intentando alcanzar el control perdido. La presencia de comorbilidades y complicaciones diabéticas orienta frecuentemente a cual sería la mejor familia terapéutica de elección, no solo para reducir la glucemia, sino también para minimizar el impacto de la enfermedad.*

**Palabras clave:** diabetes mellitus, tratamiento, intensificación, control glucémico.

### Introducción

En los últimos años, el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha vuelto mucho más complejo y obliga al clínico a contemplar de manera global las características particulares de la enfermedad, las comorbilidades, los recursos disponibles o asumibles por el sistema sanitario y, finalmente, las preferencias del paciente. Las guías de práctica clínica nacionales e internacionales<sup>1-5</sup> intentan contribuir a ofrecer una atención de calidad, basada en la evidencia científica y adecuada a las necesidades del paciente.

La metformina, junto con la alimentación y el ejercicio, constituye la base del tratamiento de la mayor parte de pacientes con DM2. Cuando, tras un período de unos 3-6 meses, estas medidas no son suficientes para conseguir un objetivo de control individualizado se aconseja añadir un segundo fármaco antidiabético no insulínico (ADNI), un tercero o incluso un cuarto, antes de añadir insulina basal<sup>1-5</sup>. Actualmente, las guías priorizan los inhibidores del cotransportador sodio glucosa 2 (iSGLT-2) y

los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (arGLP-1) en el segundo escalón en pacientes que presentan enfermedad cardiovascular establecida, enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca (en este caso, únicamente los iSGLT-2)<sup>1-5</sup>, por sus beneficios cardiovasculares y renales demostrados en ensayos clínicos aleatorizados<sup>6,7</sup>. El resto de fármacos constituyen una alternativa a la metformina cuando no se tolera o está contraindicada, aunque generalmente se prescriben asociados a ella en el segundo o tercer escalón de tratamiento de la DM2. Finalmente, la insulinización quedaría para pacientes que no se controlan adecuadamente con tres o cuatro antidiabéticos no insulínicos, en situaciones de enfermedad intercurrente y en pacientes muy sintomáticos<sup>1-5</sup>. En este artículo se presentan algunos datos del mundo real de nuestro medio a partir de la base de datos SIDIAP (Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària), sobre la efectividad de la intensificación del tratamiento de la hiperglucemia en diferentes escalones terapéuticos<sup>8-10</sup>.

## Resultados de la adición de un segundo antidiabético

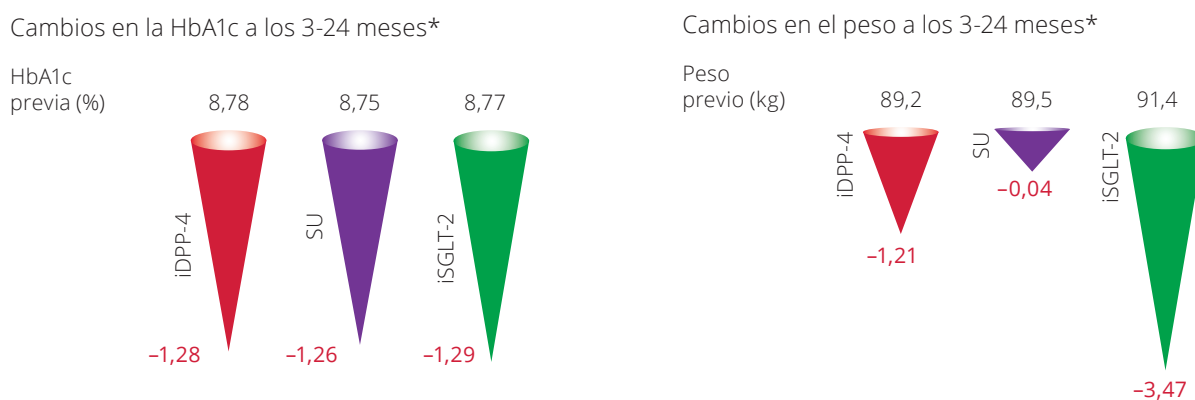
En el estudio MetPlus se compararon de manera retrospectiva los cambios en HbA1c y el efecto sobre el peso corporal después de la adición de un iDPP-4, iSGLT-2 o una sulfonilurea en 108.407 pacientes tratados previamente solo con metformina y control glucémico insuficiente (HbA1c > 7 %)⁸. Los sujetos incluidos fueron emparejados mediante la técnica del *propensity score matching*, de acuerdo con la edad inicial, sexo, HbA1c, peso, fecha de inclusión, duración de la diabetes y función renal, quedando aproximadamente 2.100 pacientes en cada grupo. La reducción media absoluta de HbA1c fue prácticamente igual con los tres tipos de antidiabético: 1,28 % para iDPP-4, 1,29 % para iSGLT-2 y 1,26 % para sulfonilureas (Figura 1). En cambio, se observó una reducción de peso de -1,21 kg para iDPP-4 y de -3,47 kg para iSGLT-2, mientras que no se observaron cambios con las sulfonilureas (-0,04 kg) (Figura 1). La conclusión de este estudio es que la adición de iSGLT-2 a la metformina se asoció a una mayor pérdida de peso y que la reducción de HbA1c fue similar entre las tres clases de fármacos⁸. Por tanto, en pacientes con obesidad sería más ventajoso el uso de un iSGLT-2 en vez de iDPP-4 o sulfonilureas. Sin embargo, en pacientes mayores de 75 años o con fragilidad, tal y como recomienda la guía de la redGDPS³, serían preferibles los iDPP-4 por su buena tolerancia y menor riesgo de hipoglucemias que las sulfonilureas y porque, en pacientes mayores o con obesidad sarcopénica, sería preferible un fármaco que sea neutro en términos del peso.

Mucho más interés tiene comprobar si los beneficios en la reducción de la aparición de complicaciones cardiovasculares, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica que se han observado en los ensayos clínicos⁶ ocurren también en el mundo real. Para ello, SIDIAP contribuyó al estudio CVD real 2, realizado con bases de datos de 12 países y más de 350.000 pacientes que iniciaban un iSGLT-2 u otros ADNI (entre ellos los iDPP-4), independientemente del escalón terapéutico en que se hallaba el paciente⁹,¹⁰. Comentaremos los resultados de dos de las publicaciones: una de iSGLT-2 frente a otros antidiabéticos⁹ y otra, más específica, limitada a iDPP-4, ya que ambos grupos se prescriben frecuentemente en el segundo escalón¹⁰.

En la primera publicación se compararon 12.917 pacientes que iniciaban un iSGLT-2 frente a 12.917 que iniciaban algún otro antidiabético: la mayor parte de las veces un iDPP-4 (22 %), metformina (21 %), sulfonilurea (16 %) o insulina (19 %)⁹. El uso de iSGLT-2 se asoció de manera significativa a un menor riesgo de eventos de muerte por cualquier causa: *Hazard Ratio* (HR) 0,41, hospitalización por insuficiencia cardíaca: HR 0,59, eventos cardiovasculares mayores modificados (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y mortalidad total): HR 0,62 y enfermedad renal crónica: HR 0,66.

En el segundo estudio, SIDIAP contribuyó con 5.715 pacientes que iniciaban un iDPP-4 y 5.715 un iSGLT-2 tras el emparejamiento por diferentes variables clínicas (*propensity score matching*)¹⁰. Nuevamente, el uso

**Figura 1.** Resultados de la adición de sulfonilureas, iDPP-4 o iSGLT-2 como segundo antidiabético en pacientes en tratamiento con metformina. SIDIAP 2010-2018.



\*Análisis de casos completos (con valores pre y pos).

Adaptado de Vlacho B, Mundet-Tuduri X, Mata-Cases M et al.⁸

de iSGLT-2 se asoció con un riesgo significativamente menor de hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR 0,53), muerte por cualquier causa (HR 0,57) y de eventos cardiovasculares mayores modificado (HR 0,68).

### Resultados de la adición de un tercer antidiabético no insulínico frente a insulina

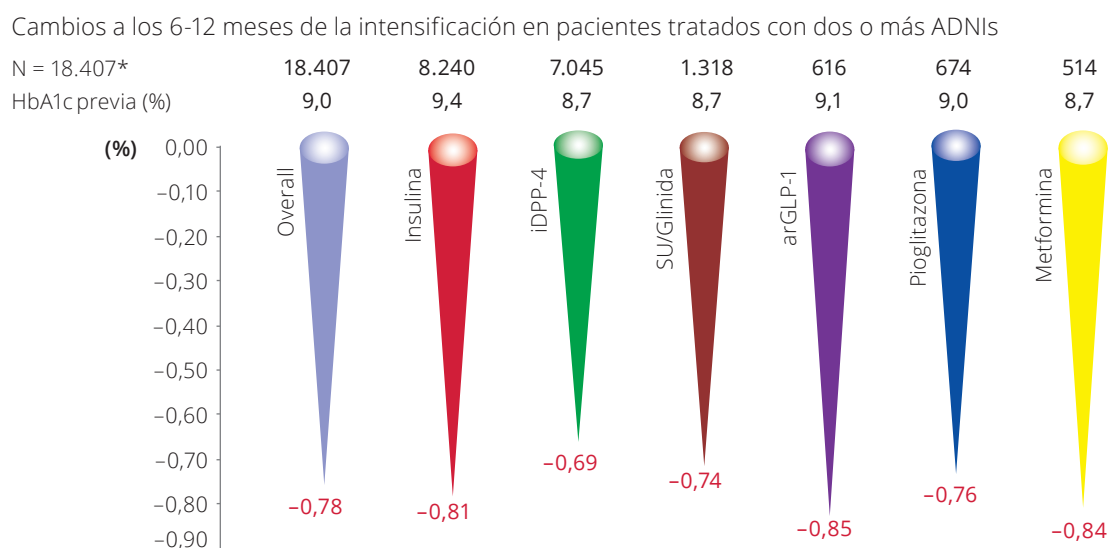
Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, utilizando la base de datos SIDIAP (2010-2014) con el objetivo de evaluar el control glucémico tras la intensificación del tratamiento en pacientes con DM2 insuficientemente controlados con dos o más ADNI<sup>11</sup>. Durante ese período, se produjeron 21.241 intensificaciones en 15.205 pacientes con una media de HbA1c en el momento de la intensificación de 9,02 %. La insulina y los iDPP-4 fueron las terapias añadidas con más frecuencia. La reducción media de HbA1c ajustada al valor inicial fue de 0,78 %, oscilando entre -0,69 % con un iDPP-4 a -0,81 %, con insulina, y -0,85 %, con arGLP-1 (Figura 2). La reducción dependió principalmente de los valores de HbA1c previos a la intensificación, llegando a ser superiores al 2 % en los pacientes con HbA1c previa mayor del 10 % (Figura 3)<sup>11</sup>. Estos resultados confirman la no inferioridad de los ADNI como tercer antidiabético frente a la intensificación con insulina en el mundo real y se alinean con las guías más recientes que, por ejemplo, recomiendan que el primer inyectable, antes que la insulina, sea un arGLP-1<sup>1,3,4</sup>.

### Resultados de la adición de un agonista del receptor del GLP-1

En un estudio con la base de datos poblacional SIDIAP se evaluó la respuesta al tratamiento en pacientes con DM2 que iniciaron un arGLP-1 entre 2007 y 2014, independientemente del escalón terapéutico en que se produjo<sup>12</sup>. Se evaluaron 4.242 pacientes (media de edad: 58,6 años; 47,9 % hombres; índice de masa corporal, IMC: 37,5 kg/m<sup>2</sup>). El 40,6 % recibían tratamiento con insulina, por tanto, ya estaban en el segundo o tercer escalón terapéutico. A los 6-12 meses, la media de HbA1c disminuyó del 8,8 al 7,7 % y perdieron en promedio 3,6 kg. El 60 % de los pacientes redujo tanto la HbA1c como el peso corporal, un 17 % solo el peso y un 17 % solo la HbA1c. Un 47,2 % de pacientes tuvieron una reducción de HbA1c > 1 %. La reducción dependió principalmente de los valores de HbA1c previos a la intensificación, llegando a ser superiores al 2,2 % en los pacientes con HbA1c > 10 %. Finalmente, las reducciones en HbA1c y peso fueron significativamente mayores entre los sujetos tratados con liraglutida que en los tratados con exenatida o lixisenatida.

Así pues, la magnitud de las reducciones de la HbA1c y del peso corporal, y las diferencias entre fármacos del grupo terapéutico, fueron similares a las observadas en ensayos clínicos aleatorizados. La efectividad de este grupo farmacológico se confirma, pero también el hecho de que solo en un 22 % se consiguieron los

Figura 2. Reducciones de HbA1C ajustadas por el valor previo de HbA1c.

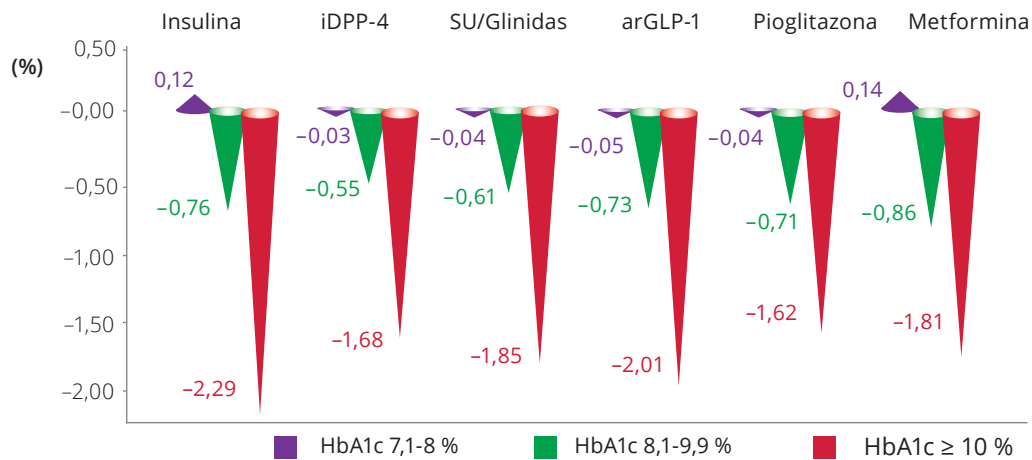


ADNI: antidiabéticos no insulínicos. Análisis de casos completos (con valores pre y pos).

Canivell S, Mata-Cases M, Real J, et al. *Obes Metab.* 2019;1-8. <https://doi.org/10.1111/dom.13663>

Figura 3. Reducciones de HbA1c estratificadas según el valor previo de HbA1c.

Cambios a los 6-12 meses de la intensificación en pacientes tratados con dos o más ADNI



ADNI: antidiabéticos no insulínicos. Análisis de casos completos (con valores pre y pos).

Canivell S, Mata-Cases M, Real J, et al. *Obes Metab.* 2019;1-8. <https://doi.org/10.1111/dom.13663>

dos objetivos de control (reducción del 1 % de HbA1c y de un 3 % del peso), tal como se comprobó en los arGLP-1 prescritos entre 2014 y 2016 en la base de SIDIAP<sup>13</sup>. Además, en casi una cuarta parte de pacientes no se observó ningún beneficio, lo que puede ser atribuible a una falta de sensibilidad al fármaco, pero también a la falta de adherencia o persistencia en el tratamiento por parte de los pacientes<sup>13</sup>. Algunas guías, como el algoritmo redGDPS, por razones de coste-efectividad, recomiendan suspender los arGLP-1 si no se ha producido una reducción de al menos un 1 % en la HbA1c y de un 3 % del peso<sup>3</sup>. En los casos en que se decida suspender el arGLP-1, se puede probar con un iSGLT-2, tal como sugiere la misma guía<sup>3</sup>. De hecho, la reducción media de peso

con los arGLP-1 es comparable a la observada con los iSGLT-2 en el estudio MetPlus comentado previamente (-3,6 y -3,5 kg, respectivamente).

## Conclusiones

En función del perfil del paciente, en el segundo escalón terapéutico deberían priorizarse los arGLP-1 o iSGLT-2, principalmente en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o renal crónica, menores de 75 años o sin fragilidad, aunque su empleo en atención primaria sigue siendo escaso. Por ello, por razones de coste-efectividad se debería priorizar su uso en los pacientes en los que se han demostrado beneficios.

## Bibliografía

1. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020 Feb;43(2):487-493.
2. Gómez-Peralta F, Escalada San Martín FJ, Menéndez Torre E, Mata Cases M, Ferrer García JC, Ezkurra Loiola P, et al.; en representación del Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas. Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la DM2: Actualización 2018. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(10):611-624.
3. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, Franch Nadal J, García Soidán FJ. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica* 2020;11(02):41-76. doi: 10.26322/2013.7923.1505400531.03.
4. Seidu S, Cos X, Brunton S, Harris SB, Jansson SPO, Mata-Cases M, et al. A disease state approach to the pharmacological management of Type 2 diabetes in primary care: A position statement by Primary Care Diabetes Europe. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(1):31-51. doi: 10.1016/j.pcd.2020.05.004.
5. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M; ESC Scientific Document Group; ESC National Cardiac Societies. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
6. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021 Jan 13;372:m4573. doi: 10.1136/bmj.m4573.
7. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Vlachó B, Gómez-García A, Mauricio D. Evaluation of clinical and antidiabetic treatment characteristics of different sub-groups of patients with type 2 diabetes: Data from a Mediterranean population database. *Prim Care Diabetes*. 2021 Jun;15(3):588-595.
8. Vlachó B, Mundet-Tudurí X, Mata-Cases M, Vallès-Callol JA, Real J, Farré M, et al. Analysis of the effectiveness of second oral glucose-lowering therapy in routine clinical practice from the Mediterranean area: A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Jan;171:108616. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108616.
9. Real J, Vlachó B, Ortega E, Vallés JA, Mata-Cases M, Castelblanco E, et al. Cardiovascular and mortality benefits of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: CVD-Real Catalonia. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Jul 9;20(1):139. doi: 10.1186/s12933-021-01323-5.
10. Kohsaka S, Lam CSP, Kim DJ, Cavender MA, Norhammar A, Jørgensen ME, et al. Risk of cardiovascular events and death associated with initiation of SGLT2 inhibitors compared with DPP-4 inhibitors: an analysis from the CVD-REAL 2 multinational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:606-15.
11. Canivell S, Mata-Cases M, Real J, Franch-Nadal J, Vlachó B, Khunti K, Gratacòs M, Mauricio. Glycemic Control after Treatment Intensification in Patients with Type 2 Diabetes Uncontrolled on Two or More Non-Insulin Antidiabetic Drugs in a Real-World Setting. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Jun;21(6):1373-1380. doi: 10.1111/dom.13663.
12. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Ortega E, Real J, Gratacòs M, Vlachó B, Mauricio D. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: real-world evidence from a Mediterranean area. *Curr Med Res Opin*. 2019 Oct;35(10):1735-1744. doi: 10.1080/03007995.2019.1618806.
13. Franch-Nadal J, Mata-Cases M, Ortega E, Real J, Gratacòs M, Vlachó B, Vallés JA, Mauricio D. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes: Prescription According to Reimbursement Constraints and Guideline Recommendations in Catalonia. *J Clin Med*. 2019 Sep 5;8(9):1389. doi: 10.3390/jcm8091389.



# LA DIABETES MELLITUS EN LOS MAYORES DE 75 AÑOS y el riesgo de **sobretratamiento**

NÚRIA MOLIST BRUNET

Hospital Universitari de la Santa Creu de Vic (Barcelona). Grupo DAP.cat del IDIAP Jordi Gol (Barcelona).

## Resumen

*Alcanzar el control glucémico se convierte frecuentemente en un objetivo prioritario para los profesionales de la salud, pero debemos recordar que el objetivo que realmente es prioritario es que el paciente alcance la mejor calidad de vida posible. Un encarnizamiento terapéutico, especialmente en los pacientes más vulnerables, puede acarrear importantes riesgos. Por tanto, en estos pacientes será necesario quitar fármacos en lugar de añadirlos. En este artículo se analiza esta posibilidad.*

**Palabras clave:** anciano, frágil, sobretratamiento, hipoglucemia, diabetes mellitus.

## La diabetes mellitus en los mayores de 75 años

En las últimas décadas, la prevalencia de diabetes mellitus (DM) ha aumentado de forma global en todo el mundo, especialmente entre las personas de edad avanzada<sup>1</sup>. Globalmente, más del 25 % de las personas mayores de 75 años tienen diabetes mellitus<sup>2</sup>. Concretamente, en España, la prevalencia de DM en personas mayores de 75 años es del 30,7 % en hombres y del 33,4 % en mujeres<sup>3</sup>.

Además, las estimaciones actuales apuntan a un aumento importante de personas con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en los próximos años y, especialmente, en las personas de entre 60 y 80 años<sup>4</sup>. Concretamente, se estima que, de forma global, el número de pacientes con diabetes de 70 años o más se multiplicará por cuatro en las próximas tres décadas<sup>5</sup>. Esta elevada prevalencia de DM2 en las personas de edad avanzada no es exclusiva del mundo occidental, donde los estándares económicos son mayores, sino que también se observa en países en desarrollo, tales como Brasil y China<sup>5</sup>.

Se cree que el envejecimiento de la población es uno de los factores más determinantes en el aumento

de la prevalencia de diabetes, dado que la edad avanzada es un factor de riesgo destacable para el desarrollo de la enfermedad<sup>4</sup>.

La gran mayoría de las personas mayores con diabetes mellitus tienen DM2 (> 90 %), debido a una combinación de aumento de resistencia a la insulina y un déficit de secreción de insulina. Se cree que la resistencia a la insulina que se asocia a la edad avanzada es debida a una combinación del aumento de la adiposidad, sarcopenia (disminución de masa muscular) e inactividad física<sup>6</sup>. El déficit de adaptación de las células beta pancreáticas a la resistencia a la insulina parece ser un factor importante que contribuye a la intolerancia a la glucosa ligada a la edad y el riesgo consiguiente a desarrollar diabetes<sup>7</sup>.

La población de edad avanzada se caracteriza por una gran heterogeneidad, formando un amplio espectro con diferentes severidades de la enfermedad, entre dos extremos: aquellos pacientes con DM2 de muchos años de evolución y aquellos pacientes que desarrollan la enfermedad de forma incidental en la edad avanzada. Existen diferencias importantes

en comorbilidades y facilidad de control glucémico en estas dos categorías de DM2, implicando, como consecuencia, que las pautas de tratamiento uniformizadas de talla única no serán apropiadas en las personas de edad avanzada<sup>5</sup>.

Las comorbilidades más frecuentes entre las personas de edad avanzada con DM2 son las complicaciones micro y macrovasculares (cardíacas, cerebrales y vasculares periféricas), deterioro cognitivo y demencia (la demencia afecta a un 24 % de los pacientes mayores de 75 años con DM2), fragilidad e insuficiencia renal<sup>5</sup>. La fragilidad es un estado de vulnerabilidad a factores estresantes menores, que conduce a dificultades para mantener la homeostasis<sup>5</sup>. Esto implica un incremento de riesgo para sufrir resultados adversos (discapacidad, caídas e incluso muerte). Cuando las personas con DM2 presentan fragilidad, se acelera la aparición de sarcopenia o pérdida muscular, hecho que implica una disminución de la esperanza de vida<sup>8</sup>. La aparición de fragilidad puede cambiar la historia natural de la DM2, de un curso progresivo a uno de regresivo, con un aumento de riesgo de sufrir hipoglicemia<sup>5</sup>. Además, la fragilidad se asocia a menudo con la presencia de insuficiencia renal crónica (IRC)<sup>5</sup>, hecho que puede contribuir a aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos.

Así pues, globalmente, el control de la DM2 en la edad avanzada es especialmente complejo por varios motivos: la presentación clínica clásica (hiperfagia, poliúria y polidipsia) es menos común; existe un mayor riesgo de efectos adversos farmacológicos debido a que la disfunción renal y hepática existente en la edad avanzada provoca alteraciones en la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos; existen además cambios en el sistema nervioso que implican una ausencia de los síntomas de alerta adrenérgicos y, por lo tanto, aumenta la incidencia de hipoglicemias asintomáticas; existen más comorbilidades y, finalmente, en la edad avanzada se evidencia una menor adherencia al tratamiento prescrito (relacionada con un posible deterioro cognitivo, dependencia, polifarmacia y/o factores psicosociales)<sup>9,10</sup>. Todo esto explica que el riesgo de episodios graves de hipoglicemia aumente exponencialmente con la edad<sup>11-13</sup> y que estos pacientes sean más vulnerables a sus consecuencias, incluyendo caídas, fracturas, hospitalizaciones, eventos cardiovasculares y otras causas de mortalidad<sup>10</sup>. De hecho, la hipoglicemia es actualmente la complicación más frecuente y grave en las personas de edad avanzada con DM2<sup>12</sup>. El

riesgo de hipoglicemia es especialmente preocupante en pacientes, con demencia y en pacientes con diagnóstico de dos o más comorbilidades y mayor complejidad clínica<sup>10</sup>. De hecho, varios fármacos hipoglucemiantes, sobre todo sulfonilureas (SU) e insulina, se han relacionado con la etiología de un cuarto de los ingresos hospitalarios debidos a efectos adversos, casi todos como consecuencia de una hipoglicemia severa, y la mayoría de ellos han tenido lugar en personas de edad avanzada<sup>11-13</sup>.

En general, los factores predictores para presentar hipoglicemia severa son: la edad avanzada, la DM2 de larga evolución, presentar un índice de Charlson<sup>14</sup> de comorbilidad elevado y, finalmente, la utilización de insulina<sup>12</sup>.

En cuanto a los factores ligados a un aumento de mortalidad, en personas mayores es importante destacar que existen diferencias sustanciales respecto a pacientes de menor edad. En general es conocido que el riesgo de mortalidad en personas con DM2 va ligado a las cifras de HbA1c (hemoglobina glicosilada), pero varios estudios han objetivado que las diferencias de mortalidad según la cifra de HbA1c son mucho más pronunciadas en las personas jóvenes (< 55 años) que en las de mayor edad. Un estudio sueco comparó la mortalidad entre un grupo de personas con DM2 y otro grupo control; se objetivó que, entre los menores de 55 años existe el doble de riesgo de mortalidad (tanto mortalidad global como cardiovascular) en los casos que presentan un control óptimo de su DM2 [HbA1c < 6,9 % (< 51,9 mmol/mol)], respecto al grupo control; y hasta un riesgo hasta 5-6 veces superior en los casos con HbA1c > 9,7 % (> 82,5 mmol/mol), respecto al grupo control. En cambio, entre los pacientes de 75 años o más, el riesgo de mortalidad varía escasamente según el nivel de HbA1c, siendo 1,15-1,20 veces superior en los pacientes que presentaban una HbA1c entre 7,9-8,7 % (60,7-71,6 mmol/mol), y 1,4-1,5 veces superior en los pacientes con una HbA1c ≥ 9,7 % (> 82,5 mmol/mol), respecto al grupo control que no sufría DM2<sup>15</sup>.

### **Sobret ratamiento y la necesidad de desintensificar en la DM2**

Existe evidencia de que los pacientes de edad avanzada con un objetivo de control glucémico intensivo [HbA1c < 7 % (53,0 mmol/mol)] y/o que toman fármacos con mayor riesgo de hipoglicemia (sulfonilureas

o insulina) presentan un 50 % de mayor riesgo de hospitalización y/o muerte que los pacientes de iguales condiciones que tienen un objetivo de control glicémico no intensivo [HbA1c 7,1 %-8,5 % (54,0-69,0 mmol/mol)] y/o no toman agentes con elevado riesgo de hipoglicemia<sup>2,11-13,16</sup>.

En este contexto, en la literatura actual se utilizan los conceptos de infratratamiento y sobretratamiento. El infratratamiento consiste en la falta de un posible beneficio de un tratamiento por el hecho de no prescribirlo a un determinado paciente. Por el contrario, se considera sobretratamiento cuando se prescribe un fármaco no necesario o que pueda suponer mayor riesgo que potencial beneficio<sup>17,18</sup>. En general, existe consenso en considerar que los riesgos de una terapia hipogluceante intensiva superan los posibles beneficios en pacientes de edad avanzada con diabetes que presentan comorbilidades y limitación funcional<sup>1,5,12</sup>, pero a pesar de esto, la prevalencia de sobretratamiento de la hiperglicemia en personas de edad avanzada se mantiene elevada<sup>10,12,19</sup>.

Una revisión recientemente publicada, que analiza 15 estudios<sup>20</sup>, detecta potencial sobretratamiento en todos los estudios valorados y una prevalencia que oscila entre el 16 % y el 74 % de los pacientes estudiados; por el contrario, se detecta un potencial infratratamiento en 8 de los 15 estudios valorados, afectando entre el 1,4 % y el 14,8 % de los pacientes. Se trata de datos con una gran variabilidad según las definiciones de infra y sobretratamiento utilizadas, las zonas geográficas y los niveles asistenciales estudiados.

Existen varios estudios basados en la detección de parámetros indicadores de posible sobretratamiento de la DM2 en adultos mayores; uno de los parámetros más utilizados es la detección de cifras de HbA1c inferiores a 7-7,5 % (53,0-58,0 mmol/mol) y un uso concomitante de tratamiento hipogluceante en la edad avanzada. En esta línea, el estudio multicéntrico DISCOVER, llevado a cabo en un total de 38 países, detectó que un 23,5 % de los pacientes mayores de 65 años presentaban un probable sobretratamiento [HbA1c < 7 % (< 53,0 mmol/mol)]<sup>21</sup>. Además, los estudios que seleccionan muestras de pacientes más vulnerables, con mayor deterioro funcional o cognitivo, identifican prevalencias aún mayores de sobretratamiento; es el caso de un estudio con más de 15.000 pacientes que vivían en

ámbito residencial, que identificó una prevalencia de sobretratamiento del 50,5 %<sup>22</sup>.

Existen otros estudios que determinan el posible sobretratamiento de acuerdo con una valoración individualizada de cada paciente y la asignación de un objetivo máximo de HbA1c de acuerdo con las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA)<sup>23</sup>. Siguiendo estas recomendaciones, un estudio que valoró pacientes de edad avanzada con diabetes detectó una mayor prevalencia de sobretratamiento a medida que los pacientes presentaban un mayor índice de fragilidad (medida según el índice frágil-VIG<sup>24</sup>) ( $p < 0,05$ ), detectándose una prevalencia de sobretratamiento del 69,7 % en los pacientes con fragilidad avanzada<sup>25</sup>.

Así pues, el tratamiento de la diabetes en la edad avanzada se considera un importante problema de salud pública y se ha hecho evidente la necesidad de establecer metodologías que permitan individualizar el tratamiento, para evitar el sobretratamiento en los pacientes más frágiles y el infratratamiento en los pacientes con una situación de salud óptima<sup>26</sup>.

Actualmente no existe una guía formal para determinar estos objetivos individuales, pero sí un acuerdo en establecer determinadas recomendaciones que garanticen un abordaje individualizado:

- Prioridades básicas en el tratamiento en los pacientes de edad avanzada:
  - Los objetivos deberían basarse en la situación basal de cada paciente (funcional y cognitiva) y siempre teniendo en cuenta su calidad de vida.
  - Tener en cuenta el tiempo necesario para que exista un beneficio del tratamiento en cuestión en cada uno de los pacientes atendidos.
  - Evitar los efectos secundarios, dedicando una especial atención en el riesgo de hipoglicemia.
  - Tomar las decisiones pensando en el paciente de forma global, no en la enfermedad aislada.
  - Utilizar las pautas de tratamiento más simples posibles, donde la seguridad debe ser el mayor condicionante.
  - Evitar los tratamientos que no aporten un beneficio a corto plazo en el paciente.

- o Evitar las dietas restrictivas, debido que en la edad avanzada existe elevado riesgo de desnutrición.
- Criterios para el tratamiento farmacológico:
  - o Criterios cuantitativos: siguiendo las recomendaciones de la ADA (Tabla 1), se establece un objetivo máximo de HbA1C individualizado según las condiciones globales basales de cada paciente. Y en base a este objetivo, se propone un aumento o descenso de dosis o iniciar o retirar algún fármaco prescrito para el control de la DM2<sup>23</sup>.
  - o Criterios cualitativos:
    - La prescripción de SU se debería considerar inapropiada en pacientes frágiles, debido al elevado riesgo de hipoglicemia que conllevan. Si se indican, debería ser con una SU de vida media corta (glipizida), dado que implican un menor riesgo de hipoglicemia que las SU con vida media larga (glibenclamida, gliclazida)<sup>1,10,27</sup>.
    - El uso de insulina de vida media corta, el uso posprandial o las mezclas se deberían considerar inadecuadas en los pacientes frágiles, excepto en casos justificados, por su elevado riesgo de hipoglicemia<sup>1,10</sup>.
    - En la edad avanzada existe una elevada prevalencia de insuficiencia renal crónica (IRC). En estos casos es especialmente importante tener en cuenta el ajuste de dosis de metformina cuando sea necesario o la retirada de este fármaco en los casos con un filtrado glomerular (FG) inferior a 30 ml/min/m<sup>2</sup>. También se debería valorar la retirada de los fármacos inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT-2) en casos de FG < 30 ml/min/m<sup>2(28)</sup>.

**Tabla 1.** Objetivo de HbA1c según el perfil de cada paciente.

| Objetivo                              | Perfil de persona de edad avanzada                            |  |  |
|---------------------------------------|---|--|--|
|                                       | Buen estado de salud*   | Con cierto grado de fragilidad†  | Personas en probable situación de final de vida‡                           |
| Control glicémico cualitativo         | Similar a las recomendaciones de adultos jóvenes con diabetes | Valorar disminuir la intensidad terapéutica respecto los adultos jóvenes | Preservar calidad de vida: evitar hipoglicemia e hiperglicemia sintomática |
| Control cuantitativo (cifra de HbA1c) | ≤ 7-7,5 %   | ≤ 8,0 %  | Intentar evitar centrar los controles en A1C**                             |
| Objetivo terapéutico††                | Prolongar supervivencia                                       | Mantener funcionalidad   | Priorizar control sintomático  |

\*Situación funcional y cognitiva óptima, amplia esperanza de vida.

† Con cierto grado de discapacidad funcional y demencia o esperanza de vida limitada.

‡ Personas en situación de final de vida, entendida como un período de 1-2 años.

\*\* Las decisiones del control glicémico se deberían centrar en evitar la hipoglicemia y la hiperglicemia sintomática.

†† Basado en el Modelo de Prescripción Centrada en la Persona (PCP).

## Bibliografía

1. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, et al. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. *Rev Clínica Española*. 2018;218:74-88.
2. Lega IC, Campitelli MA, Austin PC, Na Y, Zahedi A, Leung F, et al. Potential diabetes overtreatment and risk of adverse events among older adults in Ontario: a population-based study. *Diabetologia*. 2021;64:1093-102.
3. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
4. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, et al. IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pr*. 2017;128:40-50.
5. Scherthaner G, Scherthaner-Reiter MH. Diabetes in the older patient: heterogeneity requires individualisation of therapeutic strategies. *Diabetologia*. 2018;61:1503-16.
6. Amati F, Dube JJ, Coen PM, Stefanovic-Racic M, Toledo FG. Physical inactivity and obesity underlie the insulin resistance of aging. *Diabetes Care* 32:1547-1549. *Diabetes Care*. 2009;32:1547-1549.
7. Lee PG. The pathophysiology of hyperglycemia in older adults: clinical considerations. *Diabetes Care*. 2017;40:444-452.
8. Hubbard RE, Andrew MK, Fallah N, Rockwood K. Comparison of the prognostic importance of diagnosed diabetes, co-morbidity and frailty in older people. *Diabet Med* 27:603-606. *Diabet Med*. 2010;27:603-606.
9. Mooradian AD. Evidence-Based Management of Diabetes in Older Adults. *Drugs Aging*. 2018;35:1065-78.
10. Strain WD, Down S, Brown P, Puttanna A, Sinclair A. Diabetes and Frailty: An Expert Consensus Statement on the Management of Older Adults with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. Springer Healthcare; 2021;12:1227-47.
11. Sevilla-Sánchez D, Molist-Brunet N, Amblàs-Novellas J, Roura-Poch P, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C. Adverse drug events in patients with advanced chronic conditions who have a prognosis of limited life expectancy at hospital admission. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73:79-89.
12. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND, Lee SJ, Steinman MA. Potential Overtreatment of Diabetes Mellitus in Older Adults With Tight Glycemic Control. *JAMA Intern Med*. 2015;175:356.
13. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. *N Engl J Med*. 2011;365:2002-12.
14. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie R. A New Method of Classifying Prognostic in Longitudinal Studies: Development. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
15. Tancredi M, Rosengren A et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:1720-1732.
16. Mata-Cases M. *Diabetes Práctica* 2017;08(Supl Extr 1):1-20. Fundación redGDPS.
17. Sonmez A, Tasci I, Demirci I, Haymana C, Barcin C, Aydin H, et al. A Cross-Sectional Study of Overtreatment and Deintensification of Antidiabetic and Antihypertensive Medications in Diabetes Mellitus: The TEMD Overtreatment Study. *Diabetes Ther*. 2020;11:1045-59.
18. Department of Health & Social Care. Good for you, good for us, good for everybody. 2021.
19. Formiga F, Franch-Nadal J, Rodríguez L, Ávila L, Fuster E. Inadequate glycaemic control and therapeutic management of adults over 65 years old with type 2 diabetes mellitus in Spain. *J Nutr Health Aging*. 2017;21:1365-70.
20. Stasinopoulos J, Wood S, Bell J, Manski-Nankervis J, Hogan M, Sluggett J. Potential Overtreatment and Undertreatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Long-Term Care Facilities: A Systematic Review. *JAMDA*. 2021;22:1889-97.
21. Bongaerts B, Arnold SV, Charbonnel BH, Chen H, Cooper A, Fenici P, et al. Inappropriate intensification of glucose-lowering treatment in older patients with type 2 diabetes: The global DISCOVER study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9:1-9.
22. Lega IC, Campitelli MA, Matlow J, Na Y, Stall NM, Rochon PA, et al. Glycemic Control and Use of High-risk Antihyperglycemic Agents among Nursing Home Residents with Diabetes in Ontario, Canada. *JAMA Intern Med*. 2021;181:992-4.
23. American Diabetes Association. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes. 2021:168-79.
24. Amblàs-Novellas J, Martori JC, Espauella J, Oller R, Molist-Brunet N, Inzitari M, et al. Frail-VIG index: a concise frailty evaluation tool for rapid geriatric assessment. *BMC Geriatr*. 2018;18:29.
25. Molist-Brunet N, Sevilla-Sánchez D, Puigoriol-Juventeny E, González-Bueno J, Solà-Bonada N, Cruz-Grullón M, et al. Optimizing drug therapy in frail patients with type 2 diabetes mellitus. *Aging Clin Exp Res*. Springer International Publishing; 2020;32:1551-9.
26. Meneilly GS, Berard LD, Cheng A, et al. Insights into the current management of older adults with type 2 diabetes in the Ontario primary care setting. *Can J Diabetes*. 2017;42:23-30.
27. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2014;44:213-8.
28. Salla O. Revisión de las gliflozinas: nuevas evidencias y lugar en terapéutica. *Inf Farm*. 2020;28:33-43.



# A MODO DE COROLARIO

JOSEP FRANCH NADAL

Centro de Atención Primaria Raval Sud (Barcelona). Grupo DAP.cat del IDIAP Jordi Gol (Barcelona).  
CIBERDEM del IIB Sant Pau (Barcelona).

Sabemos que en nuestro día a día tenemos que enfrentarnos, por un lado, con nuestra propia inercia terapéutica, que retrasa la intensificación del tratamiento de la DM2 cuando sería necesario hacerlo. Y, por otro lado, también sabemos que debemos evitar el sobretratamiento que podría conllevar iatrogenia por lo que en ocasiones será necesario desintensificar y retirar fármacos o utilizar fármacos más seguros. Esto es especialmente necesario en los pacientes ancianos vulnerables y no siempre lo hacemos

A modo de resumen de este Cuaderno, nos gustaría repasar las ideas que creemos más importantes:

- Los pacientes se beneficiarán de la aplicación de intervenciones basadas en los ensayos clínicos y en *Real World Evidence* (condiciones de práctica clínica habitual).
- Algunas bases de datos clínicas como SIDIAP proporcionan información imprescindible para el buen manejo de las patologías, puesto que analizan lo que ha ocurrido en multitud de pacientes similares y nos proporcionan una información complementaria y extraordinariamente útil para la toma de decisiones clínicamente importantes.
- La propia historia natural de la diabetes condena a los tratamientos al fracaso a medio-largo plazo y muy frecuentemente será necesario intensificar siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica basadas en la evidencia de muchos estudios.
- El uso de la combinación de dos, tres o cuatro fármacos antidiabéticos no es excepcional y muchas veces son necesarios para alcanzar y mantener el control metabólico deseado. En los últimos años se ha incrementado el uso de las pautas combinadas. La doble terapia es utilizada por el 18 % de los pacientes y la triple terapia por el 8 %, según datos SIDIAP.
- Las comorbilidades presentes en cada paciente van a condicionar el uso preferente de una familia de antidiabéticos u otra.
- Alcanzar el control de la glucemia y del resto de factores de riesgo asociados a la DM2 es la intervención más importante que los sanitarios pueden hacer en las personas con diabetes para prevenir las complicaciones futuras. Y debemos hacerlo de una forma precoz e intensa mediante la adopción de un estilo de vida saludable y el uso de fármacos potentes y seguros.
- Un buen control glucémico es coste-eficaz.
- La falta de un buen control glucémico no solo puede atribuirse a la inercia del profesional sanitario sino también a la falta de adherencia al tratamiento por parte de los pacientes.
- En nuestro entorno, cuando el paciente sobrepasa el objetivo de control de la HbA1c, no se intensifica el tratamiento en el 26 % de los casos. Y, cuando se hace, se tarda entre 0,3-2,7 años (según valor de la HbA1c) en añadir un segundo fármaco, con valores medios de HbA1c de 8,7% muy superiores a los recomendados. Se tarda 1,5 años más en pasar a una triple terapia.
- En los pacientes de edad avanzada el sobretratamiento de la DM2 (entendiendo como tal el uso innecesario de fármacos) es un grave problema. El 27 % de los pacientes mayores de 75 años con un buen control metabólico están expuestos a



fármacos con grave potencial hipoglucemiante (insulina, sulfonilureas o repaglinidas). En ellos, es recomendable el uso de fármacos seguros como los iDPP-4 y el uso de pautas terapéuticas lo más simples posibles.

- La seguridad del paciente es prioritaria sobre la intensidad en la reducción de la HbA1c.
- Los iDPP-4 son los fármacos antidiabéticos con un mejor perfil de seguridad, pueden ser utilizados en la mayoría de las situaciones clínicas contempladas en el escenario terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2.

Como en la vida, en ocasiones, los profesionales sanitarios debemos tomar decisiones que no se sustentan en ninguna evidencia clara... y dudamos. No es malo dudar. Lo que no podemos es inhibirnos y no tomar ninguna decisión. En ocasiones, sabemos conscientemente que no deberíamos hacer nada, pero lo que no podemos es tener la inercia de no hacer nada cuando está justificado que deberíamos intervenir para mejorar el control metabólico de nuestros pacientes con DM2. En el otro lado de la balanza está una intervención excesiva que va a ocasionar daño, tal vez con buena intención, pero que,

por falta de experiencia y conocimientos, vamos a perjudicar a nuestro paciente. Tan mala es la inercia como el encarnizamiento terapéutico.

La mejor herramienta que tenemos para evitar estos dos problemas es estudiar, conocer las implicaciones de no hacer nada o de hacer demasiado. Tenemos que conocer a todos y cada uno de nuestros pacientes y pararnos a reflexionar sobre cuál es el objetivo que le va a ayudar más en este momento. Debemos utilizar fármacos eficaces y seguros, lo que no significa que siempre tengamos que usar los más potentes y sus combinaciones. La seguridad es prioritaria y debe garantizarse siempre.

Antes de cualquier intervención deberíamos preguntarnos siempre cuatro cosas:

1. ¿Es realmente necesario?
2. ¿Cuáles son los riesgos?
3. ¿Hay otras opciones?
4. ¿Qué pasaría si no hiciéramos nada?

Sin duda, las respuestas a estas preguntas nos permitirán ayudar a nuestros pacientes.



TESAV657