

CRIBADO Y PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES MICROVASCULARES (EXCEPTO EL PIE DIABÉTICO)

- Pregunta 28.** ¿Hay que realizar el cribado de la retinopatía diabética? ¿Cada cuánto tiempo? ¿Cómo?
- Pregunta 29.** ¿Hay que realizar el cribado de la nefropatía diabética? ¿Cada cuánto tiempo? ¿Cómo?
- Pregunta 30.** ¿Cuál es el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria?
- Pregunta 31.** ¿Cuál es el tratamiento de pacientes con neuropatía periférica dolorosa?
- Pregunta 32.** ¿Cuál es el tratamiento de la disfunción eréctil en el paciente varón con diabetes mellitus tipo 2?
- Pregunta 33.** ¿Debemos realizar un cribado de higiene bucodental en los pacientes con diabetes mellitus 2?

PREGUNTA 28

¿Hay que realizar el cribado de la retinopatía diabética? ¿Cada cuánto tiempo? ¿Cómo?

Pedro Muñoz Cacho

Técnico de Salud Pública. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Cantabria (Santander)

¿HAY QUE REALIZAR EL CRIBADO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA?

Volumen de la evidencia

La justificación para realizar el cribado se sustenta en que la patología se puede diagnosticar en estadios iniciales; además, existen intervenciones eficaces para retrasar su evolución^{1,2}, y esta patología afecta a un gran número de pacientes. Con respecto al número de personas con diabetes mellitus tipo 2 afectadas, es importante tener en cuenta que se ha observado una tendencia decreciente en la prevalencia de la retinopatía diabética (RD) en las últimas décadas³, aunque hay grandes discrepancias en cuanto a la prevalencia en cada país, que oscila entre el 10 y el 48 %^{4,5}; por lo tanto, es imprescindible disponer de datos locales para diseñar los programas de intervención. En España hay muchos estudios de prevalencia recientes, pero que también comunican cifras dispares que oscilan entre el 5,8 y casi el 30 %⁶⁻¹⁰. La RD puede estar presente en el momento del diagnóstico en un 5-20 %^{11,12}. En nuestro país las cifras probablemente estén próximas al 5 %, aunque no hay estudios poblacionales representativos que lo confirmen.

En la actualidad se dispone de intervenciones que han demostrado su eficacia actuando: a través del control estricto de la glucemia, la presión arterial y la dislipemia¹, o por medio del tratamiento con láser de las lesiones retinianas².

Aplicabilidad

La aplicabilidad de los estudios no realizados en España es discutible, dadas las diferencias en el grado de control de los factores de riesgo de RD existentes en cada país. Además, los estudios de más de 10 años pueden no reflejar la situación actual. Los estudios de intervención para retrasar la aparición de complicaciones sí son aplicables en España.

Consistencia

No hay consistencia en cuanto a la prevalencia de la RD, ni en España ni en el resto del mundo. En cuanto a la eficacia de las intervenciones sobre los factores de riesgo, hay estudios discrepantes^{13,14}.

Relevancia

Las intervenciones se han demostrado eficaces. Esto tiene gran importancia clínica, al evitar o retrasar tanto los casos de ceguera como las disminuciones de la agudeza visual; es decir, que se incide positivamente mejorando la calidad de vida del paciente. La reciente revisión de la Colaboración Cochrane estima que el tratamiento con láser reduce el riesgo de progresión de la retinopatía en un 50 %².

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Véase la tabla 1.

¿CADA CUÁNTO TIEMPO SE DEBE REALIZAR EL CRIBADO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA?

Volumen de la evidencia

En el año 2003 se publicó el estudio Liverpool Diabetes Eye Study¹⁵, cuyo objetivo principal era cuantificar la incidencia acumulada anual de cualquier grado de RD, maculopatía y RD amenazante para la visión en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, para calcular el intervalo óptimo del cribado. Los autores proponían en sus conclusiones que un intervalo de tres años puede ser seguro en pacientes sin RD, y anual o con una frecuencia más corta en pacientes con los grados más altos de RD.

Desde esta fecha se ha acumulado evidencia a favor de la seguridad del intervalo de tres años, para los pacientes sin RD en el examen inicial y buen control de los factores de riesgo (hemoglobina glucosilada,

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2+	Sobre la prevalencia en España de RD en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la actualidad
1++	Eficacia del control estricto de la glucemia, presión arterial y dislipemia en el inicio o la progresión de la RD
1++	Eficacia del tratamiento de fotocoagulación con láser para la RD proliferativa
Grado de recomendación	Recomendación
A	Se recomienda realizar un cribado de RD a los pacientes con diagnóstico reciente
A	Se aconseja hacer un cribado de RD a todos los pacientes en los controles posteriores
A	Se recomienda el control estricto de la glucemia, presión arterial y lípidos en pacientes con RD
A	Se recomienda un tratamiento de fotocoagulación con láser a los pacientes con RD proliferativa, y en casos seleccionados de RD no proliferativa grave
RD: retinopatía diabética.	

presión arterial, lípidos y duración de la diabetes mellitus tipo 2)¹⁶⁻¹⁹. Además, existe evidencia de estudios nacionales de calidad similar a los internacionales que corrobora la seguridad de esta estrategia²⁰. En resumen, podemos concluir que en la actualidad se propone individualizar el intervalo en función no solamente del grado de RD detectado, sino también teniendo en cuenta los datos clínicos del paciente. Esto supone un reto, ya que es necesario conocer estos factores de riesgo (hemoglobina glucosilada, presión arterial, lípidos, años de evolución, etc.) para establecer la frecuencia del próximo examen; es decir, que no sería fijo (cada año o cada dos años) para todos los pacientes sin RD. Para simplificar la indicación de este intervalo personalizado ya se han diseñado programas informáticos, como el Retina-Risk^{TM21}, validados en varios países.

En el año 2013 se publicó una revisión sistemática²² con los estudios publicados hasta diciembre de 2012 en la que se incluyeron 15 estudios. En esta revisión el intervalo recomendado en los diferentes estudios oscilaba entre uno y cuatro años. En enero de 2015 se publicó otra revisión sistemática que incluye estudios publicados hasta octubre de 2013²³.

La guía de práctica clínica del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomienda la revisión anual en pacientes sin lesiones de RD, aunque esta guía ha actualizado desde mayo de 2008 sus recomendaciones para la RD; en este sentido hay autores que urgen a su actualización debido a la relevante evidencia disponible en estos siete años transcurridos en esta área de la atención al paciente con diabetes mellitus tipo 2²⁴; está previsto que para octubre de 2015 se publique la nueva guía del NICE. En este sentido, un reciente informe del National Institute for Health Research del Reino Unido concluye: «In the absence of personalised, risk-based screening intervals,

screening every 3 years is cost-effective»²⁵, y usando una estrategia basada en el cálculo del riesgo individual puede ser de hasta cinco años. El estudio se realizó empleando datos de Gloucestershire. En los estándares de la American Diabetes Association de 2015 se recomienda considerar el cribado cada dos años si no hay evidencia de RD en uno o más exámenes. Sin embargo, en el texto se afirma: «In a population with well-controlled type 2 diabetes, there was essentially no risk of development of significant retinopathy with a 3-year interval after a normal examination», basado en la evidencia aportada en el artículo de 2011 de Agardh y Tabarat-Khani¹⁶. Las guías de referencia más importantes no han incorporado la evidencia actualmente disponible sobre la frecuencia segura para los pacientes sin RD y buen control de los factores de riesgo. La única guía nacional europea de la cual tenemos constancia que recomienda la frecuencia cada tres años en pacientes sin RD es la de Suecia²⁶, publicada en febrero de 2015. El consenso de la redGDPS²⁷. En España, solamente la guía de Osakidetza, editada en febrero de 2014, recomienda el intervalo de tres años para pacientes sin RD²⁸.

Aplicabilidad

Los estudios internacionales son aplicables en España. Además, se dispone de un estudio reciente nacional con resultados similares a los internacionales.

Consistencia

Hay consistencia entre los estudios que recomiendan el intervalo de tres años; pero hay estudios que describen incidencias de RD altas en pacientes sin RD y, por tanto, siguen aconsejando la frecuencia anual o cada dos años. Asimismo, hasta ahora las guías no recomiendan (salvo las excepciones reseñadas anteriormente) la frecuencia de tres años.

Relevancia

Establecer una frecuencia de uno, dos o tres años tiene implicaciones económicas y organizativas, además de ser de importancia para el paciente. Si la frecuencia es cada tres años, se disminuirán las visitas en un 40-61 %, según las estimaciones de diferentes autores¹⁶⁻²⁰.

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Véase la tabla 2.

Justificación de la recomendación

Se precisan más estudios para comprobar que el intervalo de tres años es seguro. Es posible que en el futuro se individualice aún más el período de tiempo entre exámenes y pueda oscilar entre 3 y 60 meses. Es aconsejable valorar el grado de control de los factores de riesgo de RD conocidos para individualizar la indicación de la frecuencia del cribado. Por este motivo es necesario evaluar los programas informáticos de cálculo del intervalo de cribados. Con respecto a la guía anterior, se ha aumentado el nivel de evidencia, ya que se han publicado varios estudios de calidad aceptable.

¿CÓMO SE DEBE REALIZAR EL CRIBADO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA?

Volumen de la evidencia

El procedimiento recomendado para realizar el cribado es la cámara no midriática, que ha demostrado su eficacia para detectar lesiones de RD²⁹. Existen varios consensos, nacionales y europeos, que indican las técnicas más adecuadas para realizar el cribado^{30,31}; no son coincidentes, pero las diferencias son escasas. En términos generales, estas directrices coinciden con las realizadas por la American Academy of Ophthalmology en 2004³², y se confirman en la actualización de octubre de 2014³³.

Sin embargo, la ejecución de dichas técnicas en los diferentes países es muy variada, incluso en un mismo país: las distintas regiones difieren en la forma de aplicarlo. Hay muchos modelos organizativos que han demostrado ser eficaces para detectar la RD, cada uno con sus ventajas e inconvenientes, y que pretenden adaptarse a los recursos disponibles en cada área geográfica, que pueden ser muy diferentes.

Hay dos aspectos en los que divergen los programas de cribado: el número de fotografías y la utilización de midriasis. En cuanto al número, una sola fotografía centrada entre la mácula y la papila es suficiente para los programas de cribado³²; el uso de midriasis reduce el número de fotografías no evaluables, pero el discreto aumento en la sensibilidad y especificidad en la detección de RD no compensa las desventajas de su utilización sistemática^{33,34}.

Existen varios sistemas de clasificación de las lesiones de RD, pero es posible establecer equivalencias entre ellos. En general, toman como referencia el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Uno de los sistemas de uso internacional es la escala clínica internacional de gravedad de la RD³⁵.

Los expertos de la Diabetes UK recomiendan que los programas de cribado tengan una sensibilidad mayor del 80 % y una especificidad mayor del 95 %, y un porcentaje de fotografías no válidas para la clasificación de la RD inferior al 5 %; esto implica que periódicamente se debe medir la calidad del cribado para constatar que se hace con la calidad adecuada. Hay estudios que demuestran que estos estándares de calidad los cumplen algunos programas pero no todos³⁶⁻³⁹.

Aplicabilidad

La aplicabilidad en España de algunos programas internacionales, es decir, de cómo se ejecutan los diferentes programas, es dudosa debido a que la dispo-

Tabla 2 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2++	Cribado en el momento del diagnóstico
2+	Cribado para los pacientes sin RD
1+	Cribado para los pacientes con RD
Grado de recomendación	Recomendación
B	Se recomienda realizar un cribado para detectar la RD en el momento del diagnóstico
C	Se recomienda llevar a cabo un cribado cada tres años si no hay RD
A	Se aconseja realizar un cribado cada dos años a los pacientes con RD leve no proliferativa que tengan buen control de la presión arterial, glucémico y lipídico
A	Se recomienda el cribado anual a los pacientes con RD leve no proliferativa mal controlados

RD: retinopatía diabética.

nibilidad de recursos materiales y de adiestramiento de los profesionales puede ser muy diferente. Por este motivo no hay uniformidad en la ejecución de los programas de cribado, que en varias comunidades autónomas formalmente no existen y, en las que se llevan a cabo, se ejecutan de forma muy variada.

Consistencia

Existe una gran variabilidad en la forma de aplicar los programas de cribado. Los resultados alcanzados también varían entre los diversos países y regiones.

Relevancia

Tienen trascendencia las diferentes formas de ejecutar el cribado. El profesional que realiza la retino-

grafía puede ser: no sanitario, personal de enfermería, médico de Atención Primaria, oftalmólogo u otro especialista. Dependiendo de quién realiza la retinografía, el programa se deberá centralizar en uno o varios hospitales o se deberá descentralizar a los centros de salud. Según quién interprete inicialmente las fotografías, las necesidades formativas y la sensibilidad y especificidad de la prueba pueden variar. Si se utiliza o no midriasis tiene importancia para el paciente y, por tanto, puede repercutir en la adherencia y cobertura del programa. Es decir, que cómo se ejecute el cribado tiene relevancia para el sistema sanitario y los pacientes.

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Véase la tabla 3.

Tabla 3 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2++	Empleo de la cámara no midriática de 45°
2+	Realización de una única fotografía digital como método de cribado de RD
2+	Ejecución de la retinografía sin midriasis
3	Eficacia de los programas de mejora continua de calidad
Grado de recomendación	Recomendación
B	Se recomienda la cámara de retina digital no midriática de 45°
C	Se aconseja la realización de una única fotografía como método de cribado de la RD
C	Se recomienda la realización de la prueba sin midriasis y, solamente si no es posible obtener una fotografía de calidad, dilatar la pupila con tropicainamida
D	Se sugiere evaluar periódicamente los programas para conocer la sensibilidad, especificidad y porcentaje de retinografías no válidas para establecer la clasificación de RD
RD: retinopatía diabética.	

BIBLIOGRAFÍA

- Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research Group. Author information. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* 2014;121(12):2443-51.
- Evans JR, Michelessi M, Virgili G. Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11: CD011234.
- Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376(9735):124-36.
- Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R, Taylor HR, Zimmet PZ, Shaw JE. Prevalence of diabetic retinopathy in type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabet Med* 2013;30(4):387-98.
- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-64.
- 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;99(12): 1628-33.
- Rubino A, Rousculp MD, Davis K, Wang J, Girach A. Diagnosed diabetic retinopathy in France, Italy, Spain, and the United Kingdom. *Prim Care Diabetes* 2007;1(2):75-80.
- Vinagre I, Mata-Cases M, Herosilla 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.
9. Romero-Aroca P, Fernández-Balart J, Baget-Bernaldiz M, Martínez-Salcedo I, Méndez-Marín I, Salvat-Serra M, et al. Changes in the diabetic retinopathy epidemiology after 14 years in a population of Type 1 and 2 diabetic patients after the new diabetes mellitus diagnosis criteria and a more strict control of the patients. *J Diabetes Complications* 2009;23(4):229-38.
 10. Alonso-Morán E, Orueta JF, Fraile JI, Arteagoitia Axpe JM, Marqués González ML, Toro Polanco N, et al. The prevalence of diabetes-related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country. *BMC Public Health* 2014;14:1059.
 11. Looker HC, Nyangoma SO, Cromie D, Olson JA, Leese GP, Black M, et al.; Scottish Diabetic Retinopathy Screening Collaborative; Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in Scotland. *Diabetologia* 2012;55(9):2335-42.
 12. Tapp RJ, Shaw JE, Harper CA, De Courten MP, Balkau B, McCarty DJ, et al.; AusDiab Study Group. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. *Diabetes Care* 2003;26(6):1731-7.
 13. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-72.
 14. Sandbæk A, Griffin SJ, Sharp SJ, Simmons RK, Borch-Johnsen K, Rutten GE, et al. Effect of early multifactorial therapy compared with routine care on microvascular outcomes at 5 years in people with screen-detected diabetes: a randomized controlled trial: the ADDITION-Europe Study. *Diabetes Care* 2014;37(7):2015-23.
 15. Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP; Liverpool Diabetic Eye Study. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet* 2003;361(9353):195-200.
 16. Agardh E, Tababat-Khani P. Adopting 3-year screening intervals for sight-threatening retinal vascular lesions in type 2 diabetic subjects without retinopathy. *Diabetes Care* 2011;34(6):1318-9.
 17. Aspelund T, Thornórisdóttir O, Ólafsdóttir E, Gudmundsdóttir A, Einarisdóttir AB, Mehlsen J, et al. Individual risk assessment and information technology to optimise screening frequency for diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2011;54(10):2525-32.
 18. Lund SH, Aspelund T, Kirby P, Russell G, Einarsson S, Palsson O, et al. Individualised risk assessment for diabetic retinopathy and optimisation of screening intervals: a scientific approach to reducing healthcare costs. *Br J Ophthalmol* 2015. pii: bjophthalmol-2015-307341.
 19. Van der Heijden AA, Walraven I, Van 't Riet E, Aspelund T, Lund SH, Elders P, et al. Validation of a model to estimate personalised screening frequency to monitor diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2014;57(7):1332-8.
 20. Soto-Pedre E, Pinies JA, Hernáez-Ortega MC. External validation of a risk assessment model to adjust the frequency of eye-screening visits in patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2015;29(4):508-11.
 21. Risk Medical Solutions [internet]. Disponible en: URL: <http://risk.is/> [último acceso: 25 de septiembre de 2015].
 22. Echouffo-Tcheugui JB, Ali MK, Roglic G, Hayward RA, Narayan KM. Screening intervals for diabetic retinopathy and incidence of visual loss: a systematic review. *Diabet Med* 2013;30(11):1272-92.
 23. Taylor-Phillips S, Mistry H, Leslie R, Todkill D, Tsertsvadze A, Connock M, et al. Extending the diabetic retinopathy screening interval beyond 1 year: systematic review. *Br J Ophthalmol* 2015; 100(1):105-14. pii: bjophthalmol-2014-305938.
 24. Chalk D, Pitt M, Vaidya B, Stein K. Can the retinal screening interval be safely increased to 2 years for type 2 diabetic patients without retinopathy? *Diabetes Care* 2012;35(8):1663-8.
 25. Scanlon PH, Aldington SJ, Leal J, Luengo-Fernández R, Oke J, Sivaprasad S, et al. Development of a cost-effectiveness model for optimisation of the screening interval in diabetic retinopathy screening. *Health Technol Assess* 2015;19(74):1-116.
 26. National Board of Health and Welfare. National guidelines for diabetes. Stockholm: Socialstyrelsen; 2010. Disponible en: URL: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19803/2015-4-12.pdf> [último acceso: 25 de septiembre de 2015].
 27. Barrot J, Franch J, Girbés JA, Gálvez M, Pareja A, Romero P, et al. Consenso en el cribado de la retinopatía diabética. *Diabetes Práctica* 2014;5:107-10.
 28. Gobierno Vasco. Diabetes, complicaciones macrovasculares y microvasculares. Vitoria: Osakidetza; 2014. Disponible en: URL: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/gpc_diabetes/es_comp/adjuntos/resumen_tiempo.pdf [último acceso: 25 septiembre 2015].
 29. Tapp RJ, Svoboda J, Fredericks B, Jackson AJ, Taylor HR. Retinal photography screening programs to prevent vision loss from diabetic retinopathy in rural and urban Australia: a review. *Ophthalmic Epidemiol* 2015;22(1):52-9.
 30. Barrot J, Franch J, Girbés JA, Gálvez M, Pareja A, Romero P, et al. Consenso en el cribado de la retinopatía diabética. *Diabetes Práctica* 2014;5:107-10.
 31. Gibbins RL, Owens DR, Allen JC, Eastman L. Practical application of the European Field Guide in screening for diabetic retinopathy by using ophthalmoscopy and 35 mm retinal slides. *Diabetologia* 1998;41(1):59-64.
 32. Williams GA, Scott IU, Haller JA, Maguire AM, Marcus D, McDonald HR. Single-field fundus

- photography for diabetic retinopathy screening: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2004;111(5):1055-62.
33. American Academy of Ophthalmology. Screening for diabetic retinopathy – 2014. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2014. Disponible en: URL: <http://www.aao.org/clinical-statement/screening-diabetic-retinopathy--june-2012> [último acceso: 25 de septiembre de 2015].
 34. Murgatroyd H, Ellingford A, Cox A, Binnie M, Ellis JD, MacEwen CJ, et al. Effect of mydriasis and different field strategies on digital image screening of diabetic eye disease. *Br J Ophthalmol* 2004;88(7):920-4.
 35. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110(9):1677-82.
 36. Farley TF, Mandava N, Prall FR, Carsky C. Accuracy of primary care clinicians in screening for diabetic retinopathy using single-image retinal photography. *Ann Fam Med* 2008;6(5):428-34.
 37. Bernardes R, Serranho P, Lobo C. Digital ocular fundus imaging: a review. *Ophthalmologica* 2011;226(4):161-81.
 38. Pérez-de-Arcelus M, Andonegui J, Serrano L, Eguzkiza A, Maya JR. Diabetic retinopathy screening by general practitioners using non-mydriatic retinography. *Curr Diabetes Rev* 2013;9(1):2-6.
 39. Cook S, Staff RT, Goatman KA, Olson JA; Scottish Diabetic Retinopathy Screening collaborative. Quality assurance in diabetic retinal screening in South Africa. *S Afr Med J* 2014;104(10):700-4.

PREGUNTA 29

¿Hay que realizar el cribado de la nefropatía diabética? ¿Cada cuánto tiempo? ¿Cómo?

Xavier Mundet Tudurí

Médico de familia. Jefe de Área de docencia formación e investigación.
Ámbito de AP Barcelona Ciudad. Institut Català de la Salut

Por las implicaciones en el manejo del paciente diabético, actualmente se considera más indicado hablar de enfermedad renal diabética, definida por la disminución de la función renal (filtrado glomerular [FG] disminuido: inferior a 60 ml/min/1,73 m²) o por la detección de daño renal (excreción urinaria de albúmina [EUA] por encima de la normalidad) durante al menos tres meses consecutivos.

Existen suficientes estudios longitudinales que muestran que la EUA y el descenso del FG se asocian a un incremento no solo de riesgo de eventos renales (fallo renal tratado con diálisis o trasplante, fallo renal agudo y progresión de la enfermedad renal), sino también de morbimortalidad cardiovascular y global.

Un metaanálisis de estudios de cohorte evidenció que la presencia de EUA elevada en pacientes diabéticos implica un aumento del riesgo de mortalidad general (riesgo relativo [RR]: 1,9; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,7-2,1), de mortalidad cardiovascular (RR: 2,0 [IC del 95 %: 1,7-2,3]) y de mortalidad coronaria (RR: 1,9 [IC del 95 %: 1,5-2,3])¹.

Un estudio de cohortes mostró que la disminución del FG entre 60 y 89 ml/min/1,73 m² conlleva un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular (RR: 1,14 [IC del 95 %: 0,01-1,29]), y si el FG es de 30-59 ml/min/1,73 m², el RR será de 1,59 (IC del 95 %: 1,28-1,98)².

Finalmente, otro estudio de cohortes constató que la alteración de ambos (ascenso de la EUA y descenso del FG combinados) multiplica el riesgo de morbimortalidad cardiovascular y cerebrovascular y de mortalidad global³.

Por dicho motivo, la guía de práctica clínica del National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁴ recomienda el cribado no solo de la EUA, sino también del FG.

CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica, según el descenso del FG y la elevación de la EUA, se clasifica⁵ en varios estadios, los cuales (como hemos comentado) se asocian a un riesgo creciente de padecer un evento cardiovascular (mortalidad global y cardiovascular) o renal (fallo renal tratado con diálisis o trasplante, fallo renal agudo y progresión de la enfermedad renal).

CRIBADO DE LA ENFERMEDAD RENAL

La determinación del FG es muy costosa, por lo que se han propuesto diversas ecuaciones para estimar el FG, obtenidas a partir de la medida de la concentración de creatinina sérica, la edad, el sexo y la etnia. Estas ecuaciones son más exactas que la medida de la creatinina sérica aislada.

La ecuación del grupo de trabajo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) es actualmente la recomendada, ya que es la que presenta una mayor exactitud y capacidad predictiva del FG real⁶ y tiene una buena relación con la mortalidad global y cardiovascular o con el riesgo de presentar enfermedad renal crónica⁷.

El método de cribado de la EUA actualmente recomendado en Atención Primaria, por la facilidad en su determinación y su buena correlación con la EUA total excretada durante las 24 horas (patrón de oro), se basa en la cuantificación de la cantidad de albúmina y de creatinina en la orina y el cálculo del cociente entre la concentración de albúmina y de creatinina.

El cribado de la EUA mediante el cociente albúmina/creatinina calculado en la primera orina matinal⁸ ha demostrado ser el método de diagnóstico de la

nefropatía diabética con el valor predictivo más elevado.

El límite entre la normalidad y la nefropatía se ha estandarizado en una concentración de 30 mg/g (3,4 mg/mmol), independientemente del sexo. Cifras superiores a 300 mg/g (34 mg/mmol) se consideran EUA grave.

La detección de una EUA elevada se puede deber a situaciones clínicas transitorias (infección de orina, insuficiencia cardíaca, fiebre, etc.) que pueden falsear el resultado. Ante una EUA elevada se recomienda confirmarla en una segunda determinación

en un intervalo de tres meses antes de realizar un diagnóstico definitivo.

Una revisión sistemática de los estudios publicados entre 2005 y 2010 ha evidenciado que el cribado anual del FG y la EUA en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es coste-eficiente⁹ para la prevención de eventos renales.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2+	La presencia de FG disminuido o EUA elevada en pacientes diabéticos se asocia a un incremento de eventos cardiovasculares o renales. La presencia de ambas alteraciones eleva el riesgo
2++	La guía de práctica clínica del NICE recomienda la determinación anual de FG y de EUA mediante el cociente albúmina/creatinina en la orina matinal
3	La determinación anual del FG y la EUA es coste-eficiente para la prevención de enfermedad renal
Grado de recomendación	Recomendación
B	Se recomienda el cribado de la EAU y el FG en el momento del diagnóstico inicial de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y, posteriormente, con una periodicidad anual
C	El método recomendado de determinación de la EUA es el cociente albúmina/creatinina
C	El método recomendado de determinación del FG es el CDK-EPI

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; EUA: excreción urinaria de albúmina; FG: filtrado glomerular; NICE: National Institute for Health and Care Excellence.

Tabla 2 Pronóstico de la enfermedad renal crónica a partir del filtrado glomerular y la excreción urinaria de albúmina

Pronóstico de la ERC según el FGe y albuminuria: KDIGO 2012				Categorías por albuminuria, descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Categorías por FGe, descripción y rango (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal o alto	< 90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-11			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	< 15			

ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado.
Excreción urinaria de albúmina: 1 mg/g = 0,113 mg/mmol; 30 mg/g (3,4 mg/mmol).

BIBLIOGRAFÍA

1. Newman DJ, Mattock MB, Dawney AB, Kerry S, McGuire A, Yaqoob M, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess* 2005;9:iii-vi, xiii-163.
2. Drury PL, Ting R, Zannino D, Ehnholm C, Flack J, Whiting M, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria are independent predictors of cardiovascular events and death in type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 2011;54:32-43.
3. Svensson MK, Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdóttir S. Albuminuria and renal function as predictors of cardiovascular events and mortality in a general. *Diab Vasc Dis Res* 2013;10:520-9.
4. National Institute for Clinical Excellence. Chronic kidney disease early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. NICE guideline 182. 2014. Disponible en: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182>.
5. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:S6-308.
6. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
7. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations for estimating GFR levels above 60 ml/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis* 2010;56:486-95.
8. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Brenner BM, Cooper ME, Parving HH, Shahinfar S, et al. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Nephrol* 2010;21:1355-60.
9. Farmer AJ, Stevens R, Hirst J, Lung T, Oke J, Clarke P, et al. Optimal strategies for identifying kidney disease in diabetes: properties of screening tests, progression of renal dysfunction and impact of treatment-systematic review and modelling of progression and cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2014;18:1-128.

PREGUNTA 30

¿Cuál es el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria?

Xavier Mundet Tudurí

Médico de familia. Jefe de Área de docencia formación e investigación.
Ámbito de AP Barcelona Ciudad. Institut Català de la Salut

No es infrecuente que los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2 presenten en algún momento evolutivo de la enfermedad daño renal (nefropatía diabética), que se manifiesta por una excreción urinaria de albúmina (EUA) elevada (clásicamente denominada microalbuminuria). El estudio UKPS demostró que la mejor intervención para prevenir la progresión de la enfermedad renal es el estricto control de la presión arterial (PA)¹ y de la glucemia², independientemente del fármaco utilizado. La guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomienda en los pacientes con DM tipo 2 y EUA elevada una PA inferior a 130/80 mmHg y una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) inferior al 7 %.

Más allá del adecuado control de la PA, se han realizado diversos estudios para determinar si algún fármaco antihipertensivo, independientemente de su efecto hipotensor, presenta un beneficio adicional en la prevención de la enfermedad renal y su evolución hacia la insuficiencia renal.

Una reciente revisión Cochrane³ realizada a partir de 26 ensayos clínicos que incluyen a 61 264 pacientes concluye que en presencia de normoalbuminuria, tanto si el paciente es hipertenso como si es normotenso, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), comparados con el placebo (riesgo relativo [RR]: 0,71; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,56-0,89) y los antagonistas del calcio (RR: 0,60; IC del 95 %: 0,42-0,85), reducen el riesgo de evolución a nefropatía (microalbuminuria, proteinuria o ambos), así como el riesgo de muerte en comparación con placebo (RR: 0,71; IC del 95 %: 0,56-0,89). La misma revisión concluye que los beneficios encontrados con los IECA no son aplicables a los antagonistas de los receptores de la angiotensina 2 (ARA2), de los cuales se requieren más estudios.

En los pacientes que ya presentan una EUA elevada (microalbuminuria) se ha constatado también el beneficio de los IECA, tanto en pacientes con DM tipo 1

(hipertensos y normotensos) como en pacientes con DM tipo 2^{4,5}.

En cuanto a los ARA2, el losartán y el irbesartán han demostrado reducir el riesgo de progresión a fallo renal en pacientes con microalbuminuria^{6,7}. Un reciente metaanálisis ha confirmado este efecto protector de los ARA2⁸.

La revisión Cochrane⁴ concluye que tanto los IECA como los ARA2 son eficaces en cuanto a variables de resultado renales (insuficiencia renal terminal, duplicación de creatinina sérica, progresión de micro a macroalbuminuria y regresión de macro a microalbuminuria).

A pesar de que los dos bloqueantes de la angiotensina (IECA y ARA2) son eficaces en monoterapia, el uso conjunto de ellos no aumenta la eficacia sobre la prevención de la nefropatía diabética. Varios ensayos clínicos recientes han evidenciado que la asociación no solo no es superior a la monoterapia^{9,10}, sino que también aumenta los efectos indeseables¹¹.

Si, a pesar de todo, se considera a un paciente candidato a esta opción de tratamiento combinado, se le debería remitir a la atención especializada.

Recientemente, se ha publicado un metaanálisis¹² donde se comparan directamente los IECA con los ARA2 (además de compararlos con antagonistas del calcio y β -bloqueantes). Se evaluaron variables de resultado, como la muerte por cualquier causa, la hemodiálisis o doblar la creatinina. Los IECA mostraron un efecto superior al de los ARA2, aunque no estadísticamente significativo, respecto a la reducción de cualquiera de los tres eventos.

Como se ha señalado anteriormente, existe evidencia sólida sobre el aumento de riesgo en los pacientes con DM y microalbuminuria mantenida. A estos pacientes se les puede dar prioridad para recibir intervenciones multifactoriales a fin de reducir su morbilidad

cardiovascular. Un ensayo¹³ demostró que una intervención multifactorial que incluye dieta, ejercicio moderado, terapia para dejar de fumar, IECA (dosis equivalente de 100 mg de captopril) y losartán en caso de intolerancia, 100 mg de ácido acetilsalicílico, control de la PA con cifras objetivo de 130 mmHg, control glucémico con objetivo de la HbA_{1c} del 6,5 % y colesterol < 175 mg/dl disminuye el riesgo de la variable combinada compuesta por muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal, *bypass*, angioplastias, accidente cerebrovascular, amputación y

cirugía por arteriopatía periférica (*hazard ratio* ajustada: 0,47 [IC del 95 %: 0,22-0,74]; número de pacientes necesario para tratar: 5). Hay que tener en cuenta que esta intervención fue realizada por un equipo multidisciplinar (médico, enfermera y dietista) en un hospital especializado en DM.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Veáse la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	La medida más eficaz para prevenir la nefropatía diabética es el adecuado control de la PA (< 130/80 mm Hg), si la EUA > 30 mg/g, y de la glucemia (HbA _{1c} < 7 %)
1+	En pacientes hipertensos normoalbuminúricos, el tratamiento con IECA ha demostrado prevenir la aparición de nefropatía (microalbuminuria) y la muerte
1+	En pacientes hipertensos con nefropatía, el tratamiento con IECA o ARA2 ha demostrado prevenir la progresión de la nefropatía
1+	La eficacia de los IECA y los ARA2 sobre la nefropatía diabética es similar, y ninguno de ellos muestra una superioridad respecto al otro
1++	La combinación de IECA y ARA2 no aumenta la eficacia de administrarlos en monoterapia, sino que incrementa el riesgo de efectos secundarios
1++	Una intervención multidisciplinar y multifactorial sobre diferentes factores de riesgo cardiovascular (HbA _{1c} < 6,5 %, PA < 130 mmHg, colesterol < 175 mg/dl, ácido acetilsalicílico, abandono del tabaco, dieta y ejercicio) disminuye la morbimortalidad asociada a la DM
Grado de recomendación	Recomendación
A	En los pacientes con DM y nefropatía el control adecuado de la PA y de la glucemia enlentece su progresión y disminuye los eventos renales finales
A	Los pacientes diabéticos hipertensos sin nefropatía deberán tratarse preferentemente con IECA
A	Los pacientes con DM y nefropatía (hipertensos y normotensos) deberían ser tratados preferentemente con un IECA. Los ARA2 son el tratamiento alternativo cuando los IECA no se toleran, ya que su eficacia es similar
A	No se recomienda el uso combinado de IECA y ARA2
DGPC	Los IECA-ARA2 deben utilizarse con precaución en pacientes con sospecha de estenosis de la arteria renal. Se recomienda la monitorización de la creatinina plasmática y el potasio a las dos semanas del inicio de un tratamiento
A	En pacientes con DM tipo 2 y nefropatía, se recomienda una intervención multifactorial (medidas sobre estilo de vida y terapia farmacológica) a cargo de un equipo multidisciplinar con una preparación adecuada
ARA2: antagonistas de los receptores de la angiotensina 2, DM: diabetes mellitus; EUA: excreción urinaria de albúmina; HbA _{1c} : hemoglobina glucosilada; IECA: enzima convertidora de la angiotensina; PA: presión arterial.	

BIBLIOGRAFÍA

1. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
3. Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GFM. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004136.

4. Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin convertint enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progressionof diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006257.
5. Hirst JA, Taylor KS, Stevens RJ, Blacklock CL, Roberts NW, Pugh CW, et al. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on type 1 and type 2 diabetic patients with and without early diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2012;81(7):674-83.
6. Brenner BM, Cooper ME, De ZD, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-9.
7. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851-60.
8. Vejakama P, Thakkinstian A, Lertrattananon D, Ingsathit A, Ngarmukos C, Attia J. Reno-protective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia* 2012;55(3):566-78.
9. Fernández Juárez G, Luno J, Barrio V, De Vinuesa SG, Praga M, Goicoechea M, et al. Effect of dual blockade of the renin-angiotensin system on the progression of type 2 diabetic nephropathy: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2013;61(2):211-8.
10. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N engl J Med* 2008;358(15):1547-59.
11. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al.; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369(20):1892-903.
12. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, Peng YS, Hung KY, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6008.
13. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(5):383-93.

PREGUNTA 31

¿Cuál es el tratamiento de pacientes con neuropatía periférica dolorosa?

Lucio Gabriel Sánchez Cabrero

Médico de familia. Centro de Salud Mombuey (Zamora)

La neuropatía periférica dolorosa surge como consecuencia directa de las anomalías somatosensoriales en las personas diabéticas, y es atribuible a alteraciones metabólicas y microvasculares como resultado de la exposición hiperglucémica crónica y otros factores de riesgo cardiovascular¹.

Al iniciar el tratamiento, un objetivo sería conseguir una disminución del dolor de al menos un 50 %. El tratamiento del dolor mejora la calidad de vida del paciente, pero no influye sobre la progresión de la neuropatía. La evidencia actual sobre el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa es limitada, por la falta de evaluaciones estandarizadas del dolor, efectos secundarios de los fármacos y de calidad de vida. Son necesarios ensayos clínicos de más larga duración. Además, la relación coste-eficacia de estos fármacos está poco estudiada, lo cual será cada vez más importante al limitarse cada vez más los recursos sanitarios².

En una revisión sistemática reciente de estudios realizados con duloxetina, se ha visto que hay pruebas suficientes de calidad moderada de que las dosis de 60 y 120 mg son efectivas para tratar el dolor en la neuropatía periférica diabética, pero dosis menores no lo son. No se requieren ensayos adicionales³.

En la última revisión de la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), se recomienda amitriptilina, duloxetina, gabapentina o pregabalina como tratamiento inicial para el dolor neuropático (excepto neuralgia del trigémino). Si el fármaco inicial no es eficaz o no se tolera, se ofrecerá otro de los tres fármacos restantes, y si tampoco es efectivo habrá que cambiar de nuevo. Se debe considerar el tramadol si se necesita terapia de rescate aguda y usar crema de capsaicina para pacientes con dolor localizado o que no toleren tratamientos orales⁴.

Los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina han demostrado un beneficio sólido en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa para lograr una reducción del dolor en un 50 %.

Los antidepresivos tricíclicos son igualmente eficaces y tienen la ventaja de un precio menor; por contra, producen efectos indeseables como hipotensión ortostática, estreñimiento, somnolencia y disfunción eréctil².

En una revisión Cochrane sobre antiepilépticos publicada recientemente, se avala el uso solo de gabapentina y pregabalina en neuropatía diabética dolorosa. No hay evidencia sobre qué pacientes deben usar uno u otro fármaco y en qué orden deben utilizarse. Para otros fármacos antiepilépticos, incluyendo la carbamazepina, no había pruebas suficientes sobre su eficacia⁵. Sin embargo, en un estudio retrospectivo español se vio que los costes totales fueron significativamente inferiores en los pacientes tratados con pregabalina que en los del grupo de la gabapentina, debido principalmente a menores costes sanitarios⁶.

Estudios controlados frente a placebo demuestran la eficacia de fármacos opioides como la oxycodona, el sulfato de morfina, el tramadol y el tapentadol en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. Son inconvenientes importantes la tolerancia, el síndrome de abstinencia y el riesgo de un uso indebido. Por tanto, se pueden considerar cuando con varios agentes de primera línea, en monoterapia o en asociación, no se logra el control del dolor⁴.

Un ensayo clínico aleatorizado comparó la eficacia de la duloxetina y la pregabalina en combinación frente a dosis plenas de ambas moléculas en monoterapia; este estudio muestra que la combinación de ambos fármacos no es superior a la eficacia de cada uno de ellos por separado en dosis plenas. Como objetivo secundario, reveló una mayor eficacia de la duloxetina frente a la pregabalina en dosis estándares, pero con dosis máximas el efecto se iguala⁷.

En una reciente revisión sistemática se demostró que la duloxetina, la gabapentina, la pregabalina, la venlafaxina y la amitriptilina fueron significativamente eficaces frente a placebo en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. Si buscamos el balance

beneficio/riesgo, es mejor la gabapentina; después, la venlafaxina, la pregabalina, la duloxetina en combinación con gabapentina, la duloxetina sola, el placebo y la amitriptilina (por este orden). No se pudo incluir el ácido valproico por la falta de estudios⁹.

El Grupo Internacional de Consenso sobre la Neuropatía Diabética, después de haber revisado cuidadosamente toda la literatura disponible sobre el

tratamiento farmacológico del dolor en la neuropatía diabética, recomienda como agentes de primera línea los antidepresivos tricíclicos, la duloxetina, la pregabalina y la gabapentina⁹.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Veáse la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	Los antidepresivos tricíclicos, la duloxetina, la pregabalina y la gabapentina reducen significativamente el dolor en los pacientes con neuropatía diabética
1+	Los fármacos opioides como la oxicodona, el sulfato de morfina, el tapentadol y el tramadol reducen el dolor, pero presentan inconvenientes en cuanto a la tolerancia y el síndrome de abstinencia
1++	La capsaicina disminuye el dolor en tratamientos tópicos en pacientes diabéticos con neuropatía dolorosa y en aquellos que no toleran fármacos orales
Grado de recomendación	
Recomendación	
A	Se recomienda el uso de antidepresivos tricíclicos, duloxetina, gabapentina y pregabalina para el tratamiento del dolor neuropático en el paciente diabético. La elección de uno u otro dependerá de las singularidades del paciente, de sus comorbilidades y de los efectos secundarios y contraindicaciones de cada fármaco
B	Cuando la respuesta al tratamiento sea insuficiente, se pueden combinar los fármacos anteriores o añadir opioides (se pueden usar como medicación de rescate), vigilando la respuesta y los efectos adversos
B	Se recomienda utilizar capsaicina tópica o lidocaína tópica si el dolor es localizado o cuando no se toleren los tratamientos orales. La estimulación eléctrica percutánea puede ser una alternativa como tratamiento adicional en las terapias de primer nivel

BIBLIOGRAFÍA

1. Tesfaye S, Boulton AJM, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, et al.; en nombre del Grupo de Expertos Neuropatía Diabética Toronto. Diabetic neuropathies: update o definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285-93.
2. Peltier A, Goutman SA, Callaghan BC. Painful diabetic neuropathy. *BMJ* 2014;348:g1799.
3. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD007115.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain – pharmacological management. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2013. Disponible en: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/evidence/neuropathic-pain-pharmacological-management-full-guideline-191621341> [actualizado: diciembre de 2014].
5. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD010567.
6. Sicras A, Rejas J, Navarro R, Planas A. Adding pregabalin or gabapentin for the management of community-treated patients with painful diabetic peripheral neuropathy: a comparative cost analysis. *Clin Drug Investiq* 2013;33(11):825-35.
7. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tölle T, Bouhassira D, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The «COMBO-DN Study»—a multinational randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathy pain. *Pain* 2013;154(12):2616-25.
8. Rudroju N, Bansal D, Talakkokkula ST, Gudalaka K, Hota D, Bhansali A, et al. Comparative efficacy and safety of six antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy: a network meta-analysis. *Pain Physician* 2014;17(2):203.
9. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup SH, Perkins BA, Baconja M, et al. Toronto Expert Panel Diabetic Neuropathy Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27(7):629-38.

PREGUNTA 32

¿Cuál es el tratamiento de la disfunción eréctil en el paciente varón con diabetes mellitus tipo 2?

Ana Moreno Moreno, Francisco Carramiñana Barrera
*Médicos especialistas de Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Atención Primaria de San Roque (Badajoz)*

VOLUMEN DE LA EVIDENCIA: INTRODUCCIÓN Y REVISIONES O ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS O ESTUDIOS PUBLICADOS

La disfunción eréctil (DE) afecta a un 34-45 % de los pacientes varones con diabetes mellitus (DM). Un 40 % de los pacientes varones con DM tipo 2 (DM2) mayores de 60 años tiene DE, según numerosos estudios^{1,2}.

Los factores de riesgo incluyen: edad avanzada, tabaquismo, control glucémico inadecuado, dislipemia, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, micro o macroangiopatía, neuropatía y disfunción gonadal diabéticas y problemas psicológicos. A esto se añaden los efectos secundarios sobre la función sexual masculina de alguno de los fármacos utilizados en estos pacientes.

Como prevención primaria, aunque no hay ensayos clínicos aleatorizados, sí hay estudios que demuestran que un control estricto de la glucemia puede prevenir la DE, (el Diabetes Control and Complications Trial [DDCT] y el United Kingdom Prospective Diabetes Study [UKPDS])³⁻⁵; sin embargo, no revierte la DE ya establecida^{3,5}.

El mal control glucémico, la antigüedad de la enfermedad, el uso de diuréticos, las complicaciones microvasculares y la enfermedad cardiovascular pueden aumentar la gravedad de la DE⁶⁻⁸.

Es recomendable hacer una revisión anual de la función sexual del paciente con DM2 para evaluar una posible DE y dar información y educación sanitarias de todas las posibles causas y tratamientos de la DE^{2,9}.

Existe evidencia sólida de que los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (iPDE-5) (sildenafil, tadalafilo y vardenafilo) son muy eficaces en la mejora de la DE en varones con DM2¹⁰⁻¹³.

En una revisión sistemática y metaanálisis de la Cochrane de ocho ensayos clínicos aleatorizados realizados entre los años 1998 y 2004, se concluyó que los iPDE-5 constituyen el tratamiento de elección en la DE del paciente con DM¹⁰. Las contraindicaciones para el uso de los iPDE-5 incluyen la angina inestable, la cardiopatía isquémica sin tratamiento y el uso concomitante de nitratos¹. La posición de consenso del American College of Cardiology y la American Heart Association es que el uso de los iPDE-5 es seguro en la enfermedad coronaria estable si el paciente no está tomando nitritos.

En los últimos años hay estudios que refuerzan esta evidencia de los iPDE-5¹⁴⁻¹⁶. Y algunos abren una línea de investigación acerca de que el sildenafil puede mejorar la función endotelial disminuyendo el estrés oxidativo y la inflamación sistémica^{17,18}.

Otros estudios apuntan la mejoría al combinar los iPDE-5 con la testosterona para paliar la insuficiencia gonadal del paciente, lo que puede aumentar el efecto terapéutico en un porcentaje importante de casos¹⁹⁻²¹.

En algunos estudios hay mejoría de la DE en el paciente con DM2 tras la práctica de ejercicio y pérdida de peso^{22,23}.

La apomorfina sublingual puede ser una alternativa a los iPDE-5 cuando estos estén contraindicados. Son más eficaces que el placebo pero menos que el sildenafil².

El alprostadilo por vía intracavernosa es eficaz frente a placebo en la mejora de la DE².

Una reciente revisión Cochrane ha analizado los estudios aleatorizados o cuasi aleatorizados que evalúan la eficacia de las intervenciones psicosociales en la DE en población general que incluía a pacientes varones con DM2. Se encontró heterogeneidad estadística. Los autores concluyeron que la psicoterapia puede ser efectiva, pero que la respuesta al tratamiento varía en

tre subgrupos. La combinación de sildenafil con terapia grupal se mostró más eficaz que solo el sildenafil¹.

Cuando el paciente no responde al tratamiento con iPDE-5 o estos estén contraindicados, se le debe derivar a Urología para valorar tratamiento quirúrgico¹.

APLICABILIDAD

Tanto el tratamiento preventivo de evaluar anualmente la función sexual, informar y ofrecer posibilidades terapéuticas como el tratamiento médico con iPDE-5 son aplicables en nuestra población. Ambos constituyen la primera línea del tratamiento de la DE en el paciente varón con DM2.

CONSISTENCIA

Hay acuerdo en las diferentes guías de introducir el cribado anual para evaluar el grado de DE del varón

con DM2. También hay acuerdo en cuanto al tratamiento con iPDE-5^{2,6}.

Si esto falla, se contemplan otros tratamientos, como la apomorfina, la testosterona si hay hipogonadismo, el alprostadilo por vía intracavernosa y la derivación al urólogo para valorar el tratamiento quirúrgico.

RELEVANCIA/IMPACTO CLÍNICO

La presencia de DE tiene una importancia capital para la calidad de vida del paciente varón con DM2, de manera que se debe investigar su existencia para ofertar tratamientos eficaces.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	La administración de iPDE-5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) es eficaz para el tratamiento de la DE en el paciente varón con DM
1-	En pacientes con DM2 y DE que no responden a los iPDE-5, el alprostadilo intracavernoso y la apomorfina sublingual han sido eficaces
Grado de recomendación	Recomendación
A	El tratamiento con iPDE-5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) es de elección en las personas con DM2 y DE
B	El tratamiento con apomorfina o alprostadilo se debe considerar cuando no sean efectivos los anteriores
D	En caso de fracaso con los anteriores tratamientos, se puede realizar una valoración quirúrgica
DE: disfunción eréctil; DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; iPDE-5: inhibidores de la fosfodiesterasa 5.	

BIBLIOGRAFÍA

- Canadian Diabetes Association. Management of Cardiovascular disease in patients with diabetes: the 2008 Canadian Diabetes Association guidelines. CMAJ 2008;179(9):920-6.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08. Madrid: Plan Nacional para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. Ann Intern Med 1995;122:561-8.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86.
- El-Sakka AI, Hassoba HM, Sayed HM, Tayeb KA. Pattern of endocrinal changes in patients with sexual dysfunction. J Sex Med 2005;2:551-8.
- Kalter-Leivovici O, Wainstein J, Ziv A, Harman-Bohem I, Murad H, Raz I; Israel Diabetes Research Group (IDRG) Investigators. Clinical, socioeconomic, and lifestyle parameters associated with erectile dysfunction among diabetic men. Diabetes Care 2005;28:1739-44.
- Gazzaruso C, Solerte SB, Pujia A, Coppola A, Vezzoli M, Salvucci F, et al. Erectile dysfunction as predictor of cardiovascular events and death in diabetic patients with angiographically proven asymptomatic coronary artery disease: a potential

- protective role for statins and 5-phosphodiesterase inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2040-4.
8. Ma RC, So WY, Yang X, Yu LW, Kong AP, Ko GT, et al. Erectile dysfunction predicts coronary heart disease in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2045-50.
 9. NICE. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes. National clinical guideline for management in primary and secondary care. Clinical guideline, n.º 66. 2008
 10. Vardi M, Nini A. Phosphodiesterase inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD002187.
 11. Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA, Smith MD. Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial, Sildenafil Diabetes Study Group. *JAMA* 1999;281:421-6.
 12. Golshtein I, Young JM, Fischer J, Bangerter K, Segerson T, Taylor T; Vardenafil Diabetes Study Group. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care* 2003;26:777-83.
 13. Saez de Tejada I, Anglin G, Knight JR, Emmick JT. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2159-64.
 14. Hatzichristou D, Gambla M, Rubio-Aurioles E, Buvat J, Brock GB, Spera G, et al. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction. *Diabet Med* 2008;25(2):138-46.
 15. La Vignera S, Calogero AE, Cannizzaro MA, Condorelli R, Noto Z, Vicari E. Tadalafil and modifications in peak systolic velocity (Doppler spectrum dynamic analysis) in the cavernosal arteries of patients with type 2 diabetes after continuous tadalafil treatment. *Minerva Endocrinol* 2006;31(4):251-61.
 16. Blonde L. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with diabetes and cardiovascular risk factors: a retrospective analysis of pooled data from placebo-controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2006;22(11):2111-20.
 17. Burnett AL, Strong TD, Trock BJ, Jin L, Bivalacqua TJ, Musicki B. Serum biomarker measurements of endothelial function and oxidative stress after daily dosing of sildenafil in type 2 diabetic men with erectile dysfunction. *J Urol* 2009;181(1): 245-51.
 18. Aversa A, Vitale C, Volterrani M, Fabbri A, Spera G, Fini M, et al. Chronic administration of sildenafil improves markers of endothelial function in men with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008;25(1): 37-44.
 19. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male* 2003;6:1-7.
 20. Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 2004;172:658-63.
 21. Kalinchenko SY, Kozlov GI, Gontcharov NP, Katsiya GV. Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone. *Aging Male* 2003;6:94-9.
 22. Wing RR, Rosen RC, Fava JL, Bahnson J, Brancati F, Gendrano IN, et al. Effects of weight loss intervention on erectile function in older men with type 2 diabetes in the Look AHEAD trial. *J Sex Med* 2010;7(1 Pt 1):156-65.
 23. Rosen RC, Wing RR, Schneider S, Wadden TA, Foster GD, West DS, et al. Erectile dysfunction in type 2 diabetic men: relationship to exercise fitness and cardiovascular risk factors in the Look AHEAD trial. *J Sex Med* 2009;6(5):1414-22.

PREGUNTA 33

¿Debemos realizar un cribado de higiene bucodental en los pacientes con diabetes mellitus 2?

Javier Díez Espino

Equipo de Atención Primaria de Tafalla (Navarra)

INTRODUCCIÓN

Junto con las complicaciones macro y microvasculares, la hiperglucemia también se puede asociar a patología bucodental y, más concretamente, a la enfermedad periodontal (EPO), que es la más frecuente e importante¹. La EPO es considerada por algunos autores como la sexta complicación de la diabetes mellitus (DM)².

La EPO es una infección crónica bacteriana que afecta a la encía y al hueso que soportan los dientes, y está causada por bacterias anaerobias gramnegativas que están presentes en la placa bacteriana adherida a los dientes. Las toxinas producidas por estos microorganismos actúan localmente provocando una inflamación crónica de la encía, edema y su sangrado. A medida que la inflamación progresa, la encía se desprende del diente, la placa penetra más profundamente hasta que alcanza el hueso, provoca su destrucción y la del ligamento periodontal con la pérdida de sujeción del diente al alveolo y la eventual caída de este o la necesidad de su extracción.

La DM (tanto tipo 1 como tipo 2) multiplica por dos o tres el riesgo de EPO. El mal control de los niveles de glucemia y el grado de este se han relacionado con la aparición de EPO y su gravedad. Padeecer EPO multiplica por seis el riesgo de tener un peor control glucémico. También se relaciona con una mayor frecuencia de retinopatía y neuropatía, con un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares y, en los casos de EPO grave, una mayor mortalidad cardiovascular (riesgo relativo [RR]: 2-3), mayor mortalidad por nefropatía (RR: 8,5) y enfermedad renal terminal (RR: 3) y una mayor prevalencia de micro/macroalbuminuria (RR: 2) de forma dependiente de la gravedad de la EPO³. En pacientes sin DM, la presencia de EPO predice la progresión de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), y estos cambios podrían indicarnos su influencia en

el desarrollo de DM en los años posteriores, pero la influencia de la presencia de EPO en la incidencia de DM no se ha podido corroborar⁴. El bajo nivel educativo también se relaciona con una mayor frecuencia de EPO⁵.

Tras lo anteriormente mencionado, parece que existe una íntima relación entre la EPO y la DM y que se trata de una relación bidireccional^{6,7}.

VOLUMEN DE LA EVIDENCIA

No disponemos de estudios de intervención que demuestren que el tratamiento de la EPO puede producir una reducción de la incidencia de DM2 o de sus complicaciones.

Se han publicado varios metaanálisis⁸⁻¹² en los que se concluye que el tratamiento de la EPO puede contribuir a reducir alrededor del 0,4 % los niveles de HbA_{1c}.

En sus recomendaciones de 2015¹³, la American Diabetes Association indica la valoración de EPO por parte de un odontólogo, pero considera que actualmente la eficacia de las intervenciones sobre EPO en el control de la HbA_{1c} sigue siendo controvertida, especialmente en lo referido a la influencia en los niveles de HbA_{1c} del tratamiento no quirúrgico¹⁴.

Respecto a la prevención, una buena higiene oral mediante cepillado parece ser la mejor intervención¹⁵. Algunos estudios refieren mejores resultados con los cepillos eléctricos con acción de oscilación-rotación¹⁶.

APLICABILIDAD

Las medidas preventivas de EPO (exploración, higiene bucodental y su consejo) son sencillas y poco costosas. Las intervenciones sobre la EPO no se

encuentran cubiertas por la sanidad pública y pueden ser costosas tanto en tiempo como en recursos económicos.

munes en cuanto a criterios diagnósticos, pautas de prevención y tratamiento, y suelen tener una duración corta.

CONSISTENCIA

Los estudios de prevención e intervención adolecen de ser de pequeño tamaño y de falta criterios co-

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2+	La presencia de EPO favorece un peor control de la HbA _{1c} y un mayor riesgo de complicaciones
2+	La presencia de DM favorece la aparición de EPO
1-	Las intervenciones odontológicas realizadas sobre la EPO pueden mejorar el control de la HbA _{1c} en aproximadamente un 0,4 %
1+	El tratamiento no quirúrgico de la EPO en pacientes diabéticos no mejora la HbA _{1c}
1-	La higiene dental es la intervención clave en la prevención y el tratamiento de la EPO
Grado de recomendación	Recomendación
B	La exploración de dientes y encías debe constituir una exploración básica en la valoración inicial y en el seguimiento periódico del paciente con DM
B	A los pacientes diabéticos se les debe ofrecer consejo sobre higiene dental
C	Se debe recomendar tratamiento odontológico a los pacientes con EPO y DM
DM: diabetes mellitus; EPO: enfermedad periodontal; HbA _{1c} : hemoglobina glucosilada.	

BIBLIOGRAFÍA

- Negrato CA, Tarzia O. Buccal alterations in diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2010;2:3.
- Löe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:329-34.
- Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol* 2013;84(4 Suppl):S135-52.
- Ide R, Hoshuyama T, Wilson D, Takahashi K, Higashi T. Periodontal disease and incident diabetes: a seven-year study. *J Dent Res* 2011;90:41-6.
- Boillot A, El Halabi B, Batty GD, Rangé H, Czernichow S, Bouchard P. Education as a predictor of chronic periodontitis: a systematic review with meta-analysis population-based studies. *PLoS One* 2011;6:e21508.
- Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol* 2001;6:99-112.
- Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* 2012;55:21-31.
- Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(5): CD004714.
- Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:421-7.
- Liew AK, Punnanithinont N, Lee YC, Yang J. Effect of non-surgical periodontal treatment on HbA1c: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aust Dent J* 2013;58:350-7.
- Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Periodontol* 2013;84:958-73.
- Janket SJ. Scaling and root-planing (SRP) may improve glycemic control and lipid profile in patients with chronic periodontitis (CP) and type 2 diabetes (DM2) in a specific subgroup: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Evid Based Dent Pract* 2014;14:31-3.
- American Diabetes Association Initial Evaluation and Diabetes Management Planning. Standards

of medical care in diabetes-2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1): S17-9.

14. Engbretson SP, Hyman LG, Michalowicz BS, et al. The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2523-32.
15. Van der Weijden GA, Hioe KP. A systematic review of the effectiveness of self-performed mechanical plaque removal in adults with gingivitis using a manual toothbrush. *J Clin Periodontol* 2005;32(Suppl 6):S214-28.
16. Robinson PG, Deacon SA, Deery C, Heanue M, Walmsley AD, Worthington HV, et al. Manual versus powered toothbrushing for oral health. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD002281.