

# CARTAS AL DIRECTOR

## Diagnóstico precoz en el cáncer y pronóstico

Sr. Director: Hemos leído con sumo interés el trabajo de Bernal Pérez et al<sup>1</sup> publicado en su revista sobre «tiempo de demora en el diagnóstico del cáncer», y quisiéramos comentar que nos parece importante el esfuerzo realizado por los investigadores, pero la actitud preventiva no siempre tiene los efectos que se intuyen. Es cierto que los profesionales de atención primaria desempeñan un papel muy importante en actividades preventivas, pero el diagnóstico precoz no siempre mejora el pronóstico.

La detección precoz de un cáncer puede mostrar dos fenómenos diferentes<sup>2</sup>: la extensión limitada de un tumor en el momento del diagnóstico o un corto período de tiempo entre el inicio clínico de la enfermedad y su diagnóstico. En una serie de 378 pacientes con cáncer de pulmón, hemos estudiado la demora, entendiendo como tal el tiempo transcurrido desde el primer síntoma atribuible al cáncer hasta la confirmación anatomopatológica del diagnóstico del cáncer, así como el grado de invasión y la supervivencia. La demora diagnóstica tiene una media de  $2,5 \pm 2,3$  meses, con una mediana de 2,1. La demora, a su vez, es independiente del estadio. La supervivencia, tanto al año como a los 2 años, disminuyó progresivamente según el grado de invasión, pero no se ve afectada por la demora, tras ajustar por edad, sexo y estadio. Los resultados de nuestro estudio ponen de manifiesto que la demora diagnóstica no se relaciona con el grado de invasión<sup>3</sup>. Dichos hallazgos son consistentes con lo publicado por Porta<sup>2</sup> y Billings<sup>4</sup>. Hemos encontrado los mismos hallazgos al estudiar el cáncer gástrico, donde la demora no afectó al pronóstico ni a la supervivencia<sup>5</sup>.

Es bien conocido que la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón se correlaciona con el estadio y, por tanto, parece razonable pensar que el retraso en el diagnóstico y tratamiento permiten la progresión tumoral y reducen la supervivencia. Sin embargo, esta aparente contradicción de nuestros resultados podría ser explicada por la idea de que la demora diagnóstica se ve afectada por el comportamiento biológico del tumor<sup>6</sup>. El pronóstico de muchos tumores se ve influenciado por factores activos en la fase presintomática de la enfer-

medad, ya que la fase sintomática representa sólo una pequeña parte de la historia natural de la enfermedad.

Por todo ello queremos recordar que no siempre la realización de actividades preventivas para el diagnóstico precoz de enfermedades neoplásicas, que constantemente se nos recuerda a los profesionales de la atención primaria, mejora en definitiva el pronóstico de los pacientes.

**S. Pita Fernández, S. Pértega Díaz, C. Montero Martínez y E. Casariego Vales**

Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña.

1. Bernal Pérez M, Gómez Bernal FJ, Gómez Bernal GJ. Tiempos de demora en el diagnóstico del cáncer. *Aten Primaria* 2001; 27: 79-85.
2. Porta M, Gallen M, Malats N, Planas J. Influence of «diagnostic delay» upon cancer survival: an analysis of five tumour sites. *J Epidemiol Community Health* 1991; 45: 225-230.
3. Pita Fernández S, Montero Martínez C, Pértega Díaz S. Relación de la demora diagnóstica con el grado de invasión y supervivencia en el cáncer de pulmón. *Rev Oncol* 2000; 2 (Supl 1): 62.
4. Billings JS, Wells FC. Delays in the diagnosis and surgical treatment of lung cancer. *Thorax* 1996; 51: 903-906.
5. Pita Fernández S, Casariego Vales E, Pértega Díaz S, Vázquez Iglesias JL. Demora diagnóstica, grado de invasión y supervivencia en el cáncer gástrico. *Rev Oncol* 2000; 2 (Supl 1): 51.
6. Porta M, Gallén M, Planas J, Malats N. El intervalo síntoma-diagnóstico: una aproximación posible a la historia natural de la neoplasia. *Rev Sanid Hig Publica (Madrid)* 1989; 63: 91-109.

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

Sr. Director: Hemos leído con atención e interés el Consenso de la Sociedad Español-

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

El documento de consenso recomienda el tratamiento farmacológico con sulfonilureas o secretagogos de acción rápida, en detrimento de la metformina, en los pacientes que no presentan sobrepeso u obesidad y han fallado las medidas higiénico-dietéticas. No conocemos ningún ECAC de calidad que sustente adecuadamente esta recomendación. El UKPDS (S), posiblemente el ensayo clínico más importante en pacientes con DM2 por el número de personas incluidas y el tiempo de seguimiento, y citado en numerosas ocasiones en el Consenso, no

evaluó esta cuestión, ya que tan sólo se limitó a probar en individuos obesos la metformina frente al resto de alternativas terapéuticas, llegando a la conclusión que era la mejor alternativa. Sin embargo, no se planteó tal disyuntiva en los pacientes en normopeso. No está claro por qué la metformina fue superior al resto del tratamientos en los pacientes obesos, pero parece evidente que tiene efectos beneficiosos independientes de sus acciones sobre la glucemia<sup>6</sup>. Este hecho, junto con la ausencia de otros ECAC específicamente dirigidos a dilucidar la cuestión que nos ocupa, determina que en estos momentos no existan suficientes evidencias para hacer la recomendación que realiza el Consenso, máxime cuando se sabe que la metformina es igualmente eficaz en los individuos en normopeso que en los que están en sobrepeso, al menos en cuanto a su efecto sobre la glucemia<sup>7</sup>. Probablemente el Consenso sustente su recomendación considerando que los pacientes en tratamiento con metformina experimentan una pérdida de peso y, por tanto, no estarían indicados en individuos en normopeso. Sin embargo, este descenso de peso suele ser moderado (2-3 kg en los 6 primeros meses)<sup>8</sup>. Consideramos que ello no es motivo suficiente para excluirla como primera opción terapéutica, máxime cuando parece que, a diferencia de otros fármacos, puede presentar efectos beneficiosos independientes del control de la glucemia. Por tanto, consideramos que en los individuos en situación de normopeso tanto las sulfonilureas como la metformina son opciones farmacológicas razonables como primera terapia farmacológica.

En el Consenso se afirma en varias ocasiones que el UKPDS ha descartado la relación entre mortalidad por infarto de miocardio y tratamiento con sulfonilureas. Aunque es probable que las sulfonilureas no incrementen la mortalidad cardiovascular<sup>9,10</sup>, el UKPDS no se diseñó para responder la pregunta de si las sulfonilureas aumentan o no la mortalidad cardiovascular<sup>6</sup>, y por tanto creemos que esta afirmación no puede realizarse en función de los resultados del UKPDS.

En otro apartado, el Consenso indica que la acarbosa mejora la HbA<sub>1c</sub> un 0,5 según los datos del UKPDS<sup>1</sup>, para lo cual se refiere al estudio correspondiente<sup>11</sup>. Hay que considerar que si se analiza la misma referencia y se citan sus resultados obtenidos mediante

un análisis por intención de tratar, esa mejora es sólo del 0,2%. Creemos que en el caso de la acarbosa, cuya utilización se asocia a una elevada tasa de abandonos del tratamiento, es imprescindible valorar su eficacia utilizando este tipo de análisis y que este detalle debería de haber sido especificado en el Consenso. En otro apartado, el documento recomienda la acarbosa como primer fármaco en los pacientes con HbA<sub>1c</sub> elevada y glucemias basales aceptables en los que predominen las hiperglucemias posprandiales. Efectivamente, la acarbosa mejora más la glucemia posprandial que la basal<sup>8</sup>, pero es discutible que pueda hacerse tal recomendación, ya que no existen ECAC que la sustenten. En este sentido, resulta muy interesante un reciente documento de Consenso de la American Diabetes Association sobre la glucemia posprandial<sup>12</sup>, en el que, entre otros aspectos, se indica cuáles son las posibles ventajas y los riesgos de realizar un tratamiento farmacológico dirigido al tratamiento de la hiperglucemia posprandial. Según este documento, sólo se ha demostrado una reducción de complicaciones crónicas de la DM2 a largo plazo en función de una disminución de los valores de HbA<sub>1c</sub>; sin embargo, no está nada claro si la reducción en la hiperglucemia posprandial *per se* tiene el mismo efecto<sup>12</sup>. Además, los fármacos que sobre todo disminuyen la glucemia posprandial también reducen la HbA<sub>1c</sub>, pero no está claro en qué parte es atribuible a su efecto sobre la glucemia posprandial o la basal, ya que hay que tener en cuenta que el determinante más importante del valor de HbA<sub>1c</sub> es la glucemia basal y no la posprandial<sup>8</sup>. Finalmente, también se ha sugerido que los fármacos que mejoran sobre todo la glucemia posprandial presentarían menos riesgo de hipoglucemia y de ganancia ponderal, pero nuevamente faltan ECAC de calidad que lo confirmen<sup>12</sup>, por lo que tampoco por este motivo se podría sustentar la recomendación recogida en el Consenso.

**J.M. González-Clemente<sup>a,b</sup>,  
G. Giménez-Pérez, A. Caixàs<sup>a</sup>  
y D. Mauricio<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Unidad de Diabetes, Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sabadell. Corporació Parc Taulí. Sabadell.

<sup>b</sup>Departament de Ciències Experimentals i de la Salut. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.

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