

## Seminarios de diabetes

# Elección del agente oral más apropiado, en monoterapia o en combinación, en el paciente anciano con diabetes

*Selection of the most appropriate oral agent in monotherapy or in combination in the elderly patient with diabetes*

F.C. Carramiñana Barrera<sup>1</sup>, J. Navarro Pérez<sup>2</sup>, X. Mundet Tuduri<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Atención Primaria de San Roque. Badajoz.

<sup>2</sup>Departament de Medicina. Universitat de València. <sup>3</sup>Centro de Atención Primaria El Carmel. Barcelona

## Resumen

El paciente anciano con diabetes presenta una serie de características que debemos tener en cuenta al plantear el tratamiento farmacológico, como son la calidad de vida, la presencia de complicaciones crónicas, los grandes síndromes geriátricos y las preferencias del paciente. La escasa evidencia disponible, debida a los pocos estudios realizados en ancianos, explica las limitadas recomendaciones existentes en la mayoría de las guías de práctica clínica actuales. Metformina es el fármaco de elección en monoterapia y su dosis debe adaptarse al grado de insuficiencia renal, situación muy frecuente en los ancianos. Otros grupos farmacológicos también pueden utilizarse teniendo en cuenta sus limitaciones y contraindicaciones. No existe consenso sobre cuál es el tratamiento combinado más indicado en los ancianos cuando fracasa la monoterapia. Cualquier combinación puede utilizarse siempre que se respeten las indicaciones y las contraindicaciones. Ante la necesidad de insulinización se deben valorar los beneficios y riesgos del uso de insulina, utilizando la pauta más simple y adaptada a las características del anciano y su entorno.

**Palabras clave:** diabetes, agentes orales, ancianos, tratamiento.

## Abstract

The elderly patient with diabetes presents a series of features that we need to have in mind when considering drug therapy, such as quality of life, presence of chronic complications, major geriatric syndromes, and patient preferences. The limited evidence available due to the few studies performed in the elderly explains the limited existing recommendations in the most current clinical practice guidelines. Metformin is the drug of choice as monotherapy and its dosage should be adjusted to the degree of renal failure, a situation very common in the elderly. Other pharmacologic groups can also be used taking into account their limitations and contraindications. There is no consensus on what is the most appropriate combination therapy in the elderly when monotherapy fails. Any combination can be used provided that the indications and contraindications are considered. When insulin is necessary, benefits and risks of using insulin should be evaluated, using the simplest regimen adapted to the characteristics of the elderly and its environment.

**Keywords:** diabetes, oral agents, elderly, therapy.

## Introducción

Es bien conocido que la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) aumenta progresivamente con la edad, tanto en hombres como en mujeres. En España se estima en un 6% entre los 30 y los 65 años<sup>1</sup>. Por encima de esta edad, la prevalencia asciende hasta el 9%<sup>2</sup>.

Cuando se nos plantea cuál debe ser el agente oral más apropiado en el paciente anciano con DM2, intuitivamente pensaremos en un paciente cuya característica principal es la edad avanzada y, por lo tanto, con un tiempo de evolución de la enfermedad prolongado. Sin embargo, el paciente anciano con DM2 presenta una serie de características y condicionantes que deberemos tener en cuenta cuando utilicemos el o los fármacos más adecuados: por un lado, la calidad de vida, que será buena o aceptable en algunos casos, mientras que en otros pacientes existirá una reducción importante

de las habilidades instrumentales y una elevada comorbilidad; por otro, las complicaciones crónicas, pues algunos pacientes presentarán complicaciones micro y macrovasculares, mientras que en otros, los de reciente diagnóstico, éstas serán escasas o nulas. Tampoco debemos olvidar los grandes síndromes geriátricos que, por sí mismos, pueden condicionar el tratamiento y reducir la esperanza de vida, como son el deterioro cognitivo, la depresión, las caídas accidentales, la polifarmacia, la incontinencia urinaria o el dolor crónico, por citar los más habituales. Y, por último, debemos valorar las diferencias en los valores y preferencias en el propio

### *Lista de acrónimos citados en el texto:*

AACE/ACE: American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology; ACCORD: Action to Control CardiOvascular Risk in Diabetes; ADA: American Diabetes Association; ADO: antidiabéticos orales; ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular disease: preteRAs and diamicron MR Controlled Evaluation; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; DM: diabetes mellitus; DPP-4: dipeptidilpeptidasa 4; EMEA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; GLIN: glinidas; GLITZ: glitazonas; GLP-1: glucagon-like peptide 1; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; HIPOGL: hipoglucemia; IAG: inhibidores de las alfa-glucosidases; INSUL B: insulina basal nocturna; ISCI: infusión subcutánea continua de insulina; MDI: múltiples dosis de insulina; METF: metformina; NICE: National Institute for Clinical Excellence; RR: riesgo relativo; SU: sulfonilureas; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study; VADT: Veterans Affairs with Diabetes type Two.

**Fecha de recepción:** 20 de julio de 2010

**Fecha de aceptación:** 21 de agosto de 2010

### **Correspondencia:**

X. Mundet Tuduri. Área de Docencia, Formación e Investigación. Ámbito de Atención Primaria Barcelona Ciudad. Institut Català de la Salut. Sant Elies, 42. 08006 Barcelona.  
Correo electrónico: 16274xmt@comb.cat

cuidado, situación que puede condicionar las decisiones que adopte el paciente en el cuidado de su salud. Los tratamientos agresivos (frente a tratamientos más conservadores) pueden ser válidos según cuál sea el contexto en que nos encontramos.

## ¿Qué nos indican las guías clínicas respecto a los tratamientos con antidiabéticos en el paciente anciano?

Nuestros conocimientos sobre la eficacia del agente oral más apropiado en los ancianos (mayores de 70 años) son limitados, pues la evidencia disponible en este segmento de edad es escasa. Ello lleva que la mayoría de las recomendaciones de tratamiento se limiten a la extrapolación al anciano de las evidencias disponibles en pacientes jóvenes con diabetes, o en pacientes con insuficiencia renal<sup>3</sup>. Si a ello le añadimos los pocos estudios disponibles sobre la morbilidad en este grupo de edad, es fácil entender las dificultades para encontrar recomendaciones específicas para los ancianos en la mayoría de las guías disponibles.

Hemos revisado las guías sobre tratamiento de la DM2 más destacadas en la actualidad, esto es, la de la Sociedad Americana de Diabetes (ADA)<sup>4</sup>, la de la Sociedad Canadiense de Diabetes<sup>5</sup>, la guía inglesa NICE (National Institute for Clinical Excellence)<sup>6</sup> y la guía de la Sociedad Endocrinológica Americana (AACE/ACE)<sup>7</sup>, y pocas hacen referencia al tratamiento farmacológico de los pacientes ancianos con DM2.

La guía americana<sup>4</sup> se refiere casi exclusivamente al grado de control glucémico que es aconsejable conseguir en el anciano, y las escasas recomendaciones que se realizan tienen un grado de evidencia E, lo que refleja los pocos estudios que se han llevado a cabo en este rango de edad. Tanto la guía de la AACE/ACE<sup>7</sup> como la de la ADA<sup>4</sup>, cuando se refieren al tratamiento farmacológico, no hacen mención explícita alguna al abordaje del paciente anciano. Si bien conseguir una hemoglobina glucosilada ( $\text{HbA}_{1c}$ ) <7% es común para todos los pacientes con diabetes, basándose en la opinión de los expertos, el abordaje farmacológico en el anciano es similar al de los pacientes jóvenes, y únicamente se hace la recomendación explícita de evitar un control estricto, basándose en estudios recientes que no han mostrado los supuestos beneficios del citado control estricto con la polterapia o la intensificación de la insulinoterapia.

La guía NICE<sup>6</sup> y, más extensamente, la canadiense<sup>5</sup> hacen algunas recomendaciones sobre los agentes orales más indicados en el paciente anciano. La guía NICE se refiere a los nuevos tratamientos con inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4) como un grupo farmacológico de especial interés en los ancianos por su efecto notable sobre el control glucémico sin producir hipoglucemias (que sí pueden ocurrir con las sulfonilureas [SU] o la insulina) y, además, porque pueden utilizarse en caso de insuficiencia renal (contraindicación de metformina), situaciones ambas de elevada frecuencia en los pacientes ancianos.

Las únicas guías publicadas en la actualidad que hacen especial referencia al paciente anciano con DM2 son las de la Sociedad Americana de Geriatría<sup>8</sup> y la Sociedad Europea de Geriatría<sup>9</sup>, que, aunque revisan exhaustivamente el abordaje de la DM2 en el anciano, adolecen de una cierta antigüedad, ya que fueron pu-

blicadas en los años 2003 y 2004, respectivamente. Desde esta fecha se han sintetizado y comercializado nuevos fármacos, sin que su valoración se haya incorporado a dichas guías.

## Monoterapia oral en el paciente anciano con diabetes

Los ancianos con diabetes conforman un subgrupo de pacientes muy comprometido, con un nivel de riesgo de todo tipo muy elevado, mayores dificultades de reconocimiento, complicaciones crónicas más graves y una mayor necesidad de alerta en el seguimiento. La mayoría de los ancianos tienen una alteración en la secreción insulínica y en la sensibilidad periférica a ésta. Asimismo, el paciente anciano con diabetes está más expuesto al incumplimiento terapéutico y a los efectos adversos propios de los fármacos antidiabéticos, en especial a la hipoglucemia. Además, en el anciano se produce un deterioro del mecanismo de reconocimiento y contrarregulación de la hipoglucemia<sup>10</sup>.

En general se recomiendan, en personas ancianas con diabetes, unos objetivos de control no sólo individualizados, sino también menos estrictos. En los muy ancianos (mayores de 85 años), en aquellos en situación de fragilidad o en los que la esperanza previsible de vida sea inferior a los 5 años, el objetivo de  $\text{HbA}_{1c}$  puede situarse en torno al 8%.

En la actualidad, para el control de la glucemia en monoterapia disponemos de los siguientes fármacos: metformina, sulfonilureas, tiazolidindionas (glitazonas), meglitinidas (glinidas) y fármacos basados en el efecto incretina (inhibidores de la DPP-4 y agentes GLP-1 [*glucagon-like peptide 1*]) (tabla 1).

### Metformina

Es el principal adyuvante a las medidas de estilo de vida en el tratamiento de la diabetes. En pacientes con sobrepeso, metformina ha sido asociada a reducciones en el riesgo de ictus y de mortalidad por cualquier causa, en comparación con las sulfonilureas e insulinas. Pacientes ancianos con bajo peso, deshidratación o anorexia, o con insuficiencia cardiaca, renal o hepática, pueden no ser candidatos adecuados al tratamiento con metformina. Debido al potencial de reducción de la función renal en personas mayores, la posología de metformina debe ajustarse según la citada reducción, siendo necesaria una evaluación regular de la función renal. En pacientes con diabetes e insuficiencia renal marcada tratados con metformina se han descrito casos de acidosis láctica. Dado que en pacientes de edad avanzada la aparición de una insuficiencia renal es frecuente y asintomática, debe tenerse especial cuidado en situaciones en las que pueda producirse un deterioro de la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento antihipertensivo o diurético, o con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

### Tiazolidindionas (rosiglitazona y pioglitazona)

Están autorizadas para su uso en monoterapia cuando existe contraindicación o intolerancia a metformina. Son fármacos eficaces, pero que se han asociado a edema periférico e insuficiencia cardiaca. Están contraindicadas en la enfermedad hepática y en la insuficiencia cardiaca clase II-IV, pero se acepta su uso ante la dis-

**Tabla 1. Consideraciones sobre los antidiabéticos orales en el anciano**

Fármaco	Dosis	Daño renal	Daño hepático	Efectos adversos	Contraindicación	Anciano
Metformina	Máx. 2.550 mg/día	No dar si FG <60 mL/min	No dar	Diarrea Dolor abdominal Acidosis láctica	Insuficiencia renal, hepática, cardiaca, respiratoria (situaciones de anaerobiosis) Si pruebas con contrastes yodados	Precaución si >80 años
Glimepirida	Máx. 8 mg/día			Hipoglucemia Aumento de peso	Insuficiencia renal y hepática	Menos hipoglucemia comparado con glibenclamida
Glipizida	Máx. 40 mg/día			Hipoglucemia Aumento de peso	Insuficiencia renal y hepática	Menos hipoglucemia comparado con glibenclamida
Repaglinida	0,5-2 mg/comp. Antes de cada comida	No dar si FG <40 mL/min	Usar con precaución	Hipoglucemia Aumento de peso	Insuficiencia hepática	Mejora la glucemia posprandial Menos hipoglucemia comparado con glibenclamida
Nateglinida	60-120 mg/comp. Antes de cada comida			Hipoglucemia Aumento de peso	Insuficiencia hepática	Pocos efectos secundarios Poco eficaz
Pioglitazona	15-45 mg/día			Edema Ganancia de peso Anemia Osteoporosis	Enfermedad hepática Insuficiencia cardíaca	Incremento del riesgo de fracturas
Rosiglitazona	Máx. 8 mg/día			Ganancia de peso Anemia Osteoporosis	Enfermedad hepática Insuficiencia cardíaca	Incremento del riesgo de fracturas Potencial riesgo cardiovascular
Sitagliptina	100 mg/día	Ajustar dosis si FG		Cefalea		Mínimo riesgo de hipoglucemia
Vildagliptina	100 mg/día	<50 mL/min		Náuseas		Actúan sobre todo en la glucemia posprandial
Saxagliptina	5 mg/día			Infección urinaria Rinofaringitis		Buena tolerancia
Acarbosa/ Miglitol	Máx. 100 mg/comp. Antes de cada comida	No dar si FG <24 mL/min		Flatulencia Diarrea	Insuficiencia renal grave	Mínimo riesgo de hipoglucemia Actúan sobre la glucemia posprandial
Exenatida Liraglutida	Máx. 10 µg s.c.	No dar si FG <30 mL/min		Náuseas Vómitos	Insuficiencia renal Enfermedad gastrointestinal	Mínimo riesgo de hipoglucemia Actúan sobre todo en la glucemia posprandial

FG: filtrado glomerular; s.c.: subcutáneo. Adaptada de Neumiller y Setter, 2009<sup>10</sup>.

función renal. Únicamente con rosiglitazona se ha planteado de forma reciente un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares<sup>11</sup> que, aunque finalmente no ha sido motivo de retirada por parte de las agencias reguladoras (la Food and Drug Administration de Estados Unidos [FDA] y la European Medicines Agency [EMEA]), ha llevado que su uso esté contraindicado en el síndrome coronario agudo y que se recomienda evitarla en pacientes con cardiopatía isquémica y/o arteriopatía periférica, patologías éstas muy habituales en los pacientes ancianos. Se ha observado en ensayos clínicos un incremento de las fracturas óseas entre las mujeres incluidas en estudios con glitazonas<sup>12</sup>.

### Fármacos estimulantes de la secreción de insulina (secretagogos)

Comprenden las sulfonilureas y las meglitinidas (secretagogos de acción rápida).

- **Sulfonilureas.** Deben valorarse en los pacientes sin sobrepeso o en aquellos que muestren contraindicación o intolerancia a metformina. Son fármacos metabolizados por vía hepática y ex-

cretados por vía renal. Se dispone de varias sulfonilureas y la elección dependerá de los efectos adversos, de la duración de esos efectos, así como de la función renal del paciente. En ancianos deben evitarse las sulfonilureas de acción prolongada y de gran potencia, por su mayor riesgo de hipoglucemia, dado que este riesgo aumenta exponencialmente con la edad. Los ancianos y los sujetos con alteraciones leves o moderadas de la función hepática o renal requieren especial cautela debido al peligro de hipoglucemia, que puede incrementarse hasta un 36%. El riesgo de hipoglucemia aumenta con el daño renal, con la coadministración de insulina, con la restricción calórica o con el uso de más de cinco fármacos. Hay que elegir siempre la dosis más baja posible con la que se alcance un control suficiente de la glucemia. Cuanto más corta sea la semivida del secretagogo, mayor seguridad tendremos en la población anciana. Gliclazida y glimepirida son mucho más recomendables que glibenclamida, por asociarse a menores tasas de hipoglucemia<sup>13</sup>, y no están contraindicadas en la insuficiencia renal leve-moderada<sup>14</sup>. Se aconseja comenzar con dosis bajas e ir incre-

mentando la dosis progresivamente. Glimepirida y gliclazida de liberación retardada tienen otra ventaja: se pueden dosificar a una sola vez al día y administrar después de las comidas.

- **Meglitinidas (repaglinida y nateglinida).** Están contraindicadas en pacientes con DM tipo 1 o en la DM secundaria a enfermedad pancreática, así como en la insuficiencia hepática. Se han autorizado en caso de insuficiencia renal leve-moderada. Las meglitinidas están asociadas a una menor frecuencia de hipoglucemias debido a que su acción es de más corta duración, y están especialmente indicadas en pacientes ancianos con hiperglucemia posprandial y hábitos alimentarios irregulares<sup>5</sup>. Los secretagogos de insulina no SU poseen una menor duración de acción que las SU: 4 horas repaglinida y 1,4 horas nateglinida. Repaglinida está asociada a hipoglucemias menos frecuentes y menos graves; nateglinida –poco eficaz– rara vez se asocia a hipoglucemias significativas<sup>15,16</sup>.

### Inhibidores de las alfaglucosidasas

Constituyen un grupo farmacológico que actúa retrasando la absorción intestinal de los hidratos de carbono, con una eficacia terapéutica moderada en monoterapia, al reducir la hiperglucemia posprandial. Hasta un 50% de los pacientes tratados presentan efectos adversos digestivos (flatulencia, plenitud o dolor abdominal y diarrea), especialmente al inicio del tratamiento, lo que constituye un importante motivo de incumplimiento. En personas ancianas actúan modestamente, y los efectos adversos gastrointestinales son un claro motivo de rechazo<sup>17</sup>.

### Fármacos basados en el efecto incretina

Se dispone, en monoterapia oral, de los inhibidores de la DPP-4 (posología oral) y de los análogos del GLP-1 (exenatida y liraglutida, ambos inyectables), recomendándose en pacientes obesos controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio y para los que el uso de metformina no es adecuado debido a contraindicaciones o intolerancia. No se recomiendan en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. En pacientes de edad avanzada no se requiere un ajuste en función de la edad. En mayores de 75 años debe actuarse con precaución. Respecto al peso, los inhibidores de la DPP-4 son neutros, pero exenatida y liraglutida producen pérdidas de peso significativas, por lo que no serían recomendables en pacientes ancianos con bajo peso o tendencia a ello.

### ¿Cómo y cuándo plantear la terapia combinada y/o la insulinización en el paciente anciano?

Las guías consultadas<sup>4-6</sup> plantean el tratamiento combinado de fármacos en la DM2 cuando no se alcanzan los objetivos terapéuticos en monoterapia, y en la actualidad se recomienda añadir precozmente antidiabéticos orales (ADO) o insulina y cambiar a nuevas pautas cuando no se consigan o mantengan los objetivos, tratando de evitar la aparición de hipoglucemias.

La necesidad y el tipo de terapia combinada en el anciano con DM2 deben individualizarse, y estarán determinados por diversos factores que afectan al tratamiento (tabla 2)<sup>18</sup> y no tanto por

**Tabla 2. Factores que afectan al tratamiento de la diabetes en los ancianos**

• <b>Comorbilidades</b>	• <b>Fármacos</b>
– Alteraciones de la función gastrointestinal y de la absorción de nutrientes	– Medicaciones (diuréticos no ahorreadores de potasio, glucocorticoides, fenitoína), alcohol
– Alteración de las sensaciones de hambre y sed	– Alcohol
– Mala dentadura	– Autoprescripción
– Temblor	• <b>Problemas neuropsiquiátricos</b>
– Insuficiencia cardíaca, hepática y renal	– Duelo, depresión
– Factores de riesgo cardiovascular	– Deterioro cognitivo y demencia
– Neoplasias	• <b>Propios de la diabetes</b>
– Disminución de la visión, ceguera	– Naturaleza progresiva de la DM2
• <b>Factores sociales</b>	– Larga evolución (>10 años)
– Malos hábitos alimentarios	– Mecanismos patogénicos implicados
– Educación insuficiente	– Complicaciones micro o macrovasculares
– Vivir solo	– Antecedentes de hipoglucemia grave
– Pobreza	

Modificada de Manual Merck Geriátrico<sup>18</sup>.

los objetivos de control intensivo, como nos indican las recomendaciones de la ADA 2010<sup>4</sup> y las diferentes valoraciones realizadas sobre los estudios ACCORD (Action to Control CardiOvascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN MR Controlled Evaluation), VADT (Veterans Affairs with Diabetes type Two) y UKPDS-10 (United Kingdom Prospective Diabetes Study), publicados en 2008 y 2009 y en los que participaron amplios grupos de pacientes con DM2 mayores de 65 años<sup>19</sup>.

La combinación de fármacos se debe basar en sus mecanismos de acción diferentes y complementarios, con el fin de alcanzar efectos aditivos y potenciados, sin llegar a las dosis máximas terapéuticas y reduciendo la incidencia de efectos secundarios adicionales. Otros factores que cabe considerar serán los efectos secundarios, las contraindicaciones, la facilidad de uso y el coste de las diferentes terapias (tabla 3)<sup>20</sup>.

Al iniciar la terapia combinada en el anciano con DM2, es necesario mejorar el control farmacológico, así como la vigilancia de los efectos adicionales, las interacciones y la yatrogenia. La posibilidad de utilizar dosis fijas de fármacos asociados aúna la simplificación de dosis/pautas y mejora la adhesión al tratamiento, especialmente en ancianos polimedicados.

No hay acuerdo unánime en cuanto a la elección del segundo fármaco tras la metformina en las diferentes guías y consensos (tabla 4)<sup>21</sup>. En un estudio reciente, la asociación de metformina y alguno de los otros fármacos hipoglucemiantes orales ha conseguido reducciones similares de HbA<sub>1c</sub> (entre el 0,64 y el 0,97%), comparada con placebo, aunque se encontraron diferencias en relación con la ganancia de peso (glitazonas) y con el riesgo de hipoglucemias (SU y glinidas: riesgo relativo [RR] entre 4,57 y 7,50)<sup>22</sup>.

**Tabla 3. Efectos favorables y desfavorables de los tratamientos combinados de la DM2**

Tratamiento combinado	Descenso de la HbA <sub>1c</sub>	Riesgo de hipoglucemia	Aumento de peso	Coste	Ventajas	Inconvenientes
SU + METF	1-2%	Sí <sup>a</sup>	Sí	Bajo	Experiencia	Fracaso ADO
SU + IAG	0,5-1%	Sí	Sí	Mayor		Efectos GI
SU + GLITZ	1-1,5%	Sí	Sí	Mayor		Edema/IC/FO Precaución en ECV
METF + GLINI	Variable	Sí	Sí	Mayor	Elección en caso de hábitos alimentarios irregulares	
METF + IAG	0,64 a 0,97%	No	No	Bajo		Efectos GI
METF + GLITZ	Adicional <sup>c</sup>	No	Sí	Mayor	Retraso insulina	Edema/IC/FO Precaución en ECV
METF + inh. DPP-4		No	Raro	Mayor	Control B, RCV bajo	Menos experiencia
METF + an. GLP-1 <sup>b</sup>		No	Raro	Alto	Control posprandial, protege la célula beta (?), RCV bajo	Náuseas, vómitos Vía s.c.
GLINI + GLITZ	0,5-1,5%	Sí	Sí	Mayor		Edema/IC/FO
INSUL B + SU	1-2%	Sí	Sí	+/- <sup>a</sup>		Vía s.c.
INSUL B + METF	1-2%	Sí, menos	SI	+/-	Menos insulina, menos peso	Vía s.c.
INSUL B + GLITZ <sup>c</sup>	1-1,5%	Sí, menos	Menos	+/-		Vía s.c. Edemas/IC/FO
INSUL B + GLINI	1-2%	Más que insulina/METF	Más que insulina/METF	+/-		Más hipoglucemias

<sup>a</sup>Preferibles glimepirida y gliclazida. <sup>b</sup>Liraglutida no recomendada en >75 años. <sup>c</sup>Pioglitazona.an. GLP-1: análogos del péptido 1 similar al glucagón (*glucagon-like peptide 1*); ECV: enfermedad cardiovascular; FO: fractura ósea; GI: gastrointestinales; GLINI: glinidas; GLITZ: glitazonas; IAG: inhibidores de las alfaglucosidases; IC: insuficiencia cardiaca; inh. DPP-4: inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4; INSUL B: insulina basal nocturna (NPH, glargina, detemir); METF: metformina; RCV: riesgo cardiovascular; s.c.: subcutánea; SU: sulfonilureas.Adaptada de Combo 2004<sup>20</sup>.

La combinación de metformina con fármacos de «efecto incretina» puede ser adecuada en el tratamiento de pacientes de edad avanzada y con tendencia a las hipoglucemias, al presentar una menor incidencia de éstas en número y gravedad<sup>23</sup>. Mientras que la asociación con inhibidores de la DPP-4 muestra un efecto neutro sobre el peso, los análogos del GLP-1 (exenatida y liraglutida) consiguen reducciones de peso significativas, aunque se dispone de menor experiencia con ellas, poseen un perfil de seguridad menor, se asocian a incomodidad (inyectables) y suponen un mayor coste<sup>24</sup>.

Ante la necesidad de insulinizar temporal o definitivamente a un paciente anciano, debemos valorar los beneficios y riesgos del uso de insulina y utilizar una «pauta simple» adaptada a las características del anciano y su entorno, optando por un «sistema de administración sencillo» (premezclas y plumas precargadas)<sup>5</sup>. Igualmente, la periodicidad de los autoanálisis y/o el autocontrol estará pactada con el paciente, procurando también simplificarla al máximo. No debemos renunciar a iniciar o completar la educación terapéutica del anciano y el cuidador principal sobre el tratamiento con insulina.

En algunos pacientes, la opción de administrar antidiabéticos orales (ADO) durante el día e insulina antes de acostarse es tan eficaz como 2-3 pautas de insulina, aunque puede ser una opción más cara<sup>4</sup>. La utilización de una insulina basal junto a una glinida antes de las comidas es preferible en mayores con hábitos alimentarios irregulares o impredecibles<sup>5</sup>. La elección de un análogo de insulina de acción prolongada frente a la insulina NPH se fundamenta en un perfil de acción más predecible y un menor riesgo de hipoglucemias<sup>25</sup>. La intensificación del régimen de in-

**Tabla 4. Comparación de las guías y consensos para el segundo y tercer escalón terapéutico en la DM2**

	ADA/EASD	NICE	CDA	MSC	GEDAPS
Segundo escalón	M + SU	M + SU	M + otros	M + SU	M + otros
	M + IB				
Tercer escalón	M + II	M + SU + IB	Según previo	M + SU + NPH	Según previo
				M + SU + G	

ADA/EASD: American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes; CDA: Canadian Diabetes Association; GEDAPS: Grupo de Estudio de la Diabetes en la Atención Primaria de Salud; G: glitazonas; IB: insulina basal; II: insulina intensiva; M: metformina; MSC: Ministerio de Sanidad y Consumo; NICE: National Institute for Clinical Excellence; NPH: insulina NPH; SU: sulfonilureas.  
Modificada de Escalada San Martín 2009<sup>21</sup>.

sulina con múltiples inyecciones diarias (MDI), e incluso la utilización de los sistemas de infusión continua de insulina (ISCI), en el anciano con DM2 mal controlada puede mejorar el control glucémico con buena seguridad y satisfacción del paciente<sup>5</sup>. La intensificación del tratamiento con insulina no es recomendable en el paciente anciano cuando la esperanza de vida es reducida o presenta comorbilidades importantes, complicaciones micro y macroangiopáticas avanzadas y antecedentes de hipoglucemias graves o inadvertidas por neuropatía autonómica.

Ante ancianos aislados o con escaso soporte familiar, dificultades cognitivas, alteraciones visuales, deterioro de la destreza manual (por artritis), incapacidad para el autocontrol o incluso «rechazo» a

## Consideraciones prácticas

- El abordaje farmacológico en el anciano es similar al de los pacientes jóvenes, y únicamente se hace la recomendación explícita de evitar el control estricto, basándose en estudios recientes que no han mostrado beneficios con el control metabólico exhaustivo.
- Se deberá prestar especial atención a evitar las hipoglucemias y, por tanto, cuando se empleen sulfonilureas, glinidas o insulina, el control metabólico deberá ser más estrecho.
- Metformina es el fármaco de elección en monoterapia, siempre que el filtrado glomerular del paciente recomienda su uso.
- Aunque no existe consenso sobre cuál es la mejor asociación de fármacos en los ancianos cuando fracasa la monoterapia, la combinación de metformina con inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 se apunta como la combinación ideal.

la insulinización, podemos plantear la triple terapia (habitualmente SU + metformina + glitazona), aunque supone un coste mayor que el tratamiento con insulina basal nocturna y ADO<sup>26,27</sup>.

## Conclusiones

En el paciente anciano con diabetes, la escasez de estudios realizados conlleva que el tratamiento farmacológico sea poco descrito en las guías de práctica clínica actuales. Metformina continúa siendo el fármaco de elección en monoterapia. Los otros grupos farmacológicos también están indicados, pero deben tenerse en cuenta situaciones clínicas frecuentes a estas edades, como son la hipoglucemia y la insuficiencia renal. La insulinización es un tratamiento recomendable cuando fallan los ADO. Como norma general, se recomienda usar una pauta simple y adaptada a las características del anciano y su entorno. ■

## Declaración de potenciales conflictos de intereses

Francisco Carlos Carramiñana Barrera, Jorge Navarro Pérez y Xavier Mundet Tudurí declaran que no tienen conflictos de intereses en relación con el contenido de este texto.

## Bibliografía

- Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:606-12.
- Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:657-70.
- Olson DE, Norris SL. Diabetes in older adults. Overview of AGS guidelines for the treatment of diabetes mellitus in geriatric populations. *Geriatrics*. 2004;59:18-24.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:S11-61.
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee (2008). Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2008;32 Suppl 1:S1-201. Available on: <http://www.diabetes.ca/files/cpg2008/cpg-2008.pdf> (Last acceded 8 July 2010).
- NICE. London: National Institute for Health and Resources, Inc., 2008. Available on: <http://www.nice.org.uk> (Last acceded 8 July 2010).
- Rodbar HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract*. 2009;15:540-59.
- Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA. California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51 Suppl 5:265-80.
- Sinclair AJ, Cromme P VM, Rodríguez-Manas L, Fasching P, Muggeo M, Hader C. European Diabetes working party for older people 2001-2004. Clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. May 2004. Available on: <http://www.eugms.org/index.php?pid=30> (Last acceded 8 July 2010).
- Neumiller JJ, Setter SM. Pharmacologic management of the older patient with type 2 diabetes mellitus. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009;7:324-42.
- Sanjay K, Bolger AF, Herrington D, Giugliano RP, Robert H. Thiazolidinedione drugs and cardiovascular risks: a science advisory from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121:1868-77.
- Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med*. 2008;168:820-5.
- Holstein A, Plaschke A, Eybert EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17:467-73.
- Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al. GUIDE Study: double blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*. 2004;34:535-42.
- Del Prato S, Heine RJ, Keilson L, Guitard C, Shen SG, Emmons RP. Treatment of patients over 54 years of age with type 2 diabetes: experience from nateglibe pooled database retrospective analysis. *Diabetes Care*. 2003;26:2075-82.
- Papa G, Fedele V, Rizzo MR, Fioravanti M, Leotta C, Solerte SB, et al. Safety of type 2 diabetes treatment with repaglinide compared with glibenclamide in elderly people: a randomized, open-label, to-period, cross-over trial. *Diabetes Care*. 2006;29:1918-20.
- Josse RG, Chiasson JL, Ryan EA, Lau DC, Ross SA, Yale JF, et al. Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;9:37-52.
- Lipson LG. Diabetes in the elderly: diagnosis, pathogenesis and therapy. *Am J Med*. 1986;80 Suppl 5A:10-21.
- Huang ES, Zhang Q, Gandra N, Chin MH, Meltzer DO. The effect of comorbid illness and functional status on the expected benefits of intensive glucose control in older patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2008;149:11-9.
- Goday A, Franch J, Mata M. Criterios de control y pautas de tratamiento combinado en la diabetes tipo 2. Actualización 2004. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:187-97. Available on: [http://www.revespcardiol.org/cardio/ctl\\_servlet?\\_f=40&id=13064241](http://www.revespcardiol.org/cardio/ctl_servlet?_f=40&id=13064241)
- Escalada San Martín FJ. Convergencias y divergencias entre las últimas guías clínicas publicadas para el tratamiento de la diabetes. *Av Diabetol*. 2009;25:172-4. Available on: <http://www.sediabetes.org/gestor/upload/revistaAvances/25-3-1.pdf>
- Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 2010;303:1410-8.
- Conthe P. ¿Puede admitirse todavía un objetivo de hemoglobina glucosilada inferior al 7%? Reflexiones sobre el ACCORD, el ADVANCE y el nuevo consenso ADA-EASD. *Av Diabetol*. 2009;25:151-3. Available on: <http://www.sediabetes.org/gestor/upload/revistaAvances/25-2-13.pdf>
- Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. For the 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet*. 2010;375:1447-56.
- Ampludia-Blasco FJ, Rosenstock J. Estrategias de insulinización en la diabetes mellitus tipo 2. *Av Diabetol*. 2008;24:7-20. Available on: <http://www.sediabetes.org/gestor/upload/revistaAvances/24-1-2.pdf>
- Consenso del Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria en el inicio de insulinización de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Available on: <http://www.redgedaps.org/gestor/upload/file/DOCUMENTO%20DE%20CONSENSO-insulinizar-AP.pdf>?PHPSESSID=7f530fb00c899f5008a85fc22faf5e59
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:1-11.