

Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA EN LA DIABETES TIPO 2

Acuerdos y desacuerdos de las principales guías de práctica clínica

A. Calderón Montero

Centro de Salud Rosa Luxemburgo, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Guías de práctica clínica;
Diabetes mellitus tipo 2;
Tratamiento del riesgo cardiovascular;
Tratamiento hipoglucemiante

Resumen

La diabetes mellitus es una enfermedad con un extraordinario impacto sociosanitario y cuya incidencia va aumentando exponencialmente en el mundo industrializado a consecuencia de los estilos de vida poco saludables. En los últimos años ha aumentado la investigación en este campo, de forma que están apareciendo nuevos fármacos y nuevas indicaciones. Por esta razón, en los últimos 12 meses se han publicado numerosas actualizaciones de las guías de práctica clínica para la diabetes, que proporcionan al profesional sanitario una visión actualizada de las posibilidades terapéuticas. Por esta razón se realiza una revisión de las guías con mayor impacto científico, poniendo de relieve tanto sus coincidencias como sus divergencias.

© 2014 SEMERGEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Clinical practice guidelines;
Type 2 diabetes mellitus;
Treatment of cardiovascular risk;
Glucose-lowering therapy

Agreements and disagreements among the main clinical practice guidelines

Abstract

Diabetes mellitus has an enormous health and social impact and its incidence is rising exponentially in the industrialized world as a result of unhealthy lifestyles. In the last few years, research in this field has increased, leading to the development of new drugs and new indications. Consequently, numerous updates of clinical practice guidelines for diabetes have been published in the last 12 months, which provide health professionals with an up-to-date view of therapeutic possibilities. The present article reviews the guidelines with the greatest scientific impact and discusses areas of agreement and disagreement among these documents.

© 2014 SEMERGEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años se ha incrementado notablemente el desarrollo y la investigación de nuevas alternativas terapéuticas, de modo que se van incorporando nuevos fármacos y nuevas indicaciones al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Como consecuencia, en el año 2013 y principios de 2014 se han publicado revisiones de las principales guías para proporcionar una visión actualizada a los profesionales sanitarios. Si bien en la mayoría de los casos las recomendaciones se fundamentan en una evidencia común, la interpretación de esta difiere en ocasiones entre unas y otras, por lo que es relevante realizar una revisión de las coincidencias y diferencias.

Como las actualizaciones publicadas son numerosas, se han utilizado los siguientes criterios para la selección de las guías a revisar: a) que sean revisiones globales y no parciales; b) que abarquen la DM2 en su globalidad como enfermedad cardiovascular; c) que sean de acceso libre para todos los profesionales; d) que tengan declaración de intereses explícita; e) que estén promovidas por sociedades científicas, y f) con impacto internacional y sobre el sistema nacional de salud. En función de estos criterios se van a revisar las guías publicadas en 2013 de la American Diabetes Association (ADA)¹, la European Society of Cardiology (ESC)², la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)³ y la Canadian Diabetes Association (CDA)⁴. Asimismo se incorporan los aspectos de la guía de 2014 de la ADA⁵ que modifiquen o maten la guía de 2013. De forma puntual y en aspectos concretos se tendrán en cuenta recomendaciones de otras revisiones menos extensas o parciales y así será referenciado.

Un aspecto relevante a la hora de valorar las guías son los conflictos de interés. Estos pueden variar de unas a otras y son más frecuentes en la ADA y en la AACE, si bien es cierto que no hay evidencia suficiente que sugiera que este aspecto sea un condicionante para las recomendaciones terapéuticas⁶.

Prediabetes y prevención de la diabetes mellitus tipo 2

Existe un consenso global de que la intervención más eficaz para reducir la incidencia de diabetes a partir de los estados prediabéticos es la modificación del estilo de vida, con especial importancia en la pérdida de peso. La reducción en la incidencia de nuevos casos puede llegar al 40-50%.

Con respecto al tratamiento farmacológico, la metformina es el fármaco con más evidencias en cuanto a eficacia y seguridad y es de primera elección en todas las guías. De acuerdo a las recomendaciones de la ADA, contenidas también de una u otra forma en las otras guías, estaría indicada en pacientes que presenten prediabetes o una hemoglobina glucosilada (HbA1c) entre el 5,7 y el 6,4%, especialmente si son menores de 60 años o tienen un índice de masa corporal > 35 o tienen antecedentes de diabetes gestacional. En mayores de 60 años las evidencias son menores y no hay consenso sobre una indicación inequívoca.

Tanto la AACE como la CDA incluyen también como fármaco de primera línea la acarbosa, si bien se resalta su baja tolerancia (AACE) y, como consecuencia, su baja adherencia.

Respecto a los agonistas del receptor GLP1 (GLP-1), hay datos que sugieren un efecto beneficioso, si bien la evidencia disponible es aún escasa (ADA).

Finalmente, en cuanto a las tiazolidindionas, aun cuando se reconocen sus efectos preventivos para el desarrollo de DM2, se consideran insuficientes frente a los efectos adversos, por lo que generalmente no son recomendadas. Únicamente la CDA señala que la combinación de rosiglitazona y metformina puede ser eficaz y la AACE considera que las tiazolidindionas pueden usarse con precaución en pacientes de alto riesgo de desarrollar DM2 que no alcancen los objetivos o que sean intolerantes a metformina y acarbosa (tabla 1).

Objetivos de control terapéutico

La prevención de las complicaciones microvasculares se asocia a un mejor control de la glucemia y, por tanto, de la HbA1c, mientras que las evidencias sobre las complicaciones macrovasculares son menos concluyentes. Probablemente, el origen multifactorial de la enfermedad coronaria y cerebrovascular, así como la variabilidad clínica y terapéutica de los pacientes explican en gran parte estas discrepancias.

Como consecuencia existe unanimidad entre las diferentes guías en cuanto a que el tratamiento debe ser individualizado en función de una serie de características clínicas como edad, evolución y duración de la DM2, esperanza de vida, presencia de enfermedad cardiovascular, complicaciones microvasculares (ADA), comorbilidades y, sobre todo, riesgo de hipoglucemia.

Tabla 1 Recomendaciones para prevenir la diabetes mellitus tipo 2

	Fármaco de elección	Indicación	Fármaco alternativo
ADA	Metformina		¿Acarbosa?
AACE	Metformina (acarbosa)	Prediabetes o HbA1c 5,7-6,4% + edad < 60 años o IMC > 35 o antecedentes de DM gestacional	Acarbosa (GLP-1) ^a (Tiazolidindionas) ^b
CDA	Metformina (acarbosa)		

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; ADA: American Diabetes Association; CDA: Canadian Diabetes Association; DM: diabetes mellitus; GLP-1: agonistas del receptor GLP1; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal.

^aSin suficiente evidencia por el momento.

^bCon precaución.

En general, la mayoría de las guías recomiendan valores de HbA1c < 7,0%, con excepción de la AACE (< 6,5%), si bien esta última acepta cifras superiores cuando los efectos adversos del tratamiento son importantes (hipoglucemias) o cuando hay enfermedades concomitantes. Valores más estrictos, como los de la AACE, son propuestos para determinados pacientes por la ADA/ESC (DM2 de corta evolución sin enfermedad cardiovascular, esperanza de vida prolongada y bajo riesgo de hipoglucemias) y la CDA (para disminuir el riesgo de nefropatía y retinopatía).

En los pacientes con mayor comorbilidad, enfermedad cardiovascular establecida, mayor edad, menor esperanza de vida, DM2 de larga evolución o riesgo de hipoglucemias las cifras de HbA1c son menos estrictas. La ADA y la ESC recomiendan cifras < 8% mientras que la CDA amplía el margen hasta un máximo del 8,5% (7,1-8,5%), incorporando criterios como la dependencia funcional del paciente, las hipoglucemias desapercibidas y la enfermedad coronaria extensa.

En cuanto a los valores de glucemia, hay consenso en regularizar inicialmente la glucemia basal por debajo de 130 mg/dl (ADA), 126 mg/dl (CDA) o 120 mg/dl (ESC), si bien la AACE recomienda incidir también sobre la glucemia posprandial por su relación directa con los episodios cardiovasculares. En este aspecto hay consenso en proponer cifras de glucemia posprandial < 180 mg/dl (tabla 2).

Tratamiento hipoglucemiante

En este apartado se revisan las guías de la CDA, AACE y ADA. Esta última, en las guías de 2013-2014, al igual que la ESC 2013, asume las recomendaciones realizadas en 2012 de forma conjunta por la ADA y la European Association for the Study of Diabetes (EASD)⁷.

Cambios en el estilo de vida

Existe acuerdo sobre la importancia de incidir sobre el estilo de vida como primer paso en el tratamiento de la DM2. De forma genérica se recomienda:

- Ejercicio diario aeróbico, como caminar al menos 150 min/semana, evitando estar más de 2 días consecutivos sin realizar ejercicio.

- Reducir el exceso de peso cuando proceda en unos 3-5 kg como mínimo, o un 7% sobre el peso inicial (ADA).
- Dieta adecuada evitando el exceso de grasas saturadas (< 10%) y con mayor porcentaje de poliinsaturadas (> 10%).
- No fumar.

Elección del fármaco inicial

Hay consenso respecto a considerar la metformina como el fármaco de elección, debido a su eficacia (1,0-1,5% de descenso en la HbA1c), seguridad (no produce hipoglucemias), capacidad de combinación, efecto neutro sobre el peso, bajo coste y sus posibles efectos beneficiosos sobre la morbilidad cardiovascular, si bien estos no han sido contrastados de una forma concluyente (ADA).

En los pacientes con dificultad de tolerancia a la metformina, si existen algunas diferencias entre las guías como:

- La AACE propone, en estos casos, valorar empezar con 2 fármacos de mecanismos complementarios como los GLP-1, los inhibidores de la DPP4 (iDPP4) o acarbosa. También sugiere incluir en este grupo a los inhibidores del cotransportador glucosa-sodio (SGLT2), aunque por otro lado señala que son necesarias más evidencias.
- La ADA hace una especial mención a la contraindicación de metformina cuando la creatinina > 1,5/1,4 mg/dl en varones/mujeres, criterio, por otro lado, más estricto que el seguido por la CDA y la AACE. Como alternativa a metformina sugiere sulfonilureas/metiglinidas, pioglitazona, iDPP4 y en obesos GLP-1, aunque sin descartar cualquier otro. No realiza mención específica de los SGLT2, probablemente por las evidencias existentes en el momento de la publicación de las recomendaciones (2012).
- La CDA no recomienda explícitamente ninguno, si bien comenta que las tiazolidindionas y las sulfonilureas son poco recomendables, mientras que los GLP-1 podrían ser interesantes en obesos.

Estrategia inicial: cuándo y cómo

Existe acuerdo global en que es fundamental individualizar el tratamiento y adecuarlo a cada paciente en función de sus características clínicas y de las propiedades de los fár-

Tabla 2 Objetivos de control terapéutico

	HbA1c general (%)	HbA1c casos seleccionados ^a (%)	Glucemia basal (mg/dl)	Glucemia posprandial (mg/dl)
ADA	< 7	< 6,5	70-130	< 180
ESC	< 7	< 6,5	< 120	< 180
AACE	< 6,5	6,5-7,0 ^b	< 120	< 180
CDA	< 7	< 6,5	< 126	< 180

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; ADA: American Diabetes Association; CDA: Canadian Diabetes Association; ESC: European Society of Cardiology; HbA1c: hemoglobina glucosilada.

^aDiabetes de corta duración, bajo riesgo de hipoglucemias, jóvenes, ausencia de enfermedad cardiovascular.

^bVer texto.

Tabla 3 Elección del tratamiento farmacológico inicial

	Fármaco inicial	Comienzo tratamiento HbA1c (%)	Terapia combinada de inicio (%)	Alternativa a metformina o fármaco de combinación	Insulina (%)
ADA	Metformina	> 7,5	> 9	Cualquiera	> 9
AACE	Metformina	< 7,5	> 7,5	iDPP4, GLP-1, acarbose (SGLT2)	> 9
CDA	Metformina	> 8,5 ^a	> 8,5-9 ^b	Individualizar (GLP-1)	> 8,5

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; ADA: American Diabetes Association; CDA: Canadian Diabetes Association; GLP-1: agonistas del receptor GLP1; iDPP4: inhibidores de la dipeptidopeptidasa 4; SGLT2: inhibidores del cotransportador glucosa-sodio.

^aPor debajo del 8,5% puede comenzarse solo con cambios en el estilo de vida, aunque es opcional comenzar también con metformina.

^bValorar insulina en combinación.

macos. Hay una serie de recomendaciones específicas interesantes de destacar:

- Es más importante alcanzar los objetivos de control que cómo alcanzarlos (CDA).
- El tratamiento intensivo no siempre es beneficioso (ADA).
- Estrategia de tratamiento basada en el paciente (ADA).
- No retrasar innecesariamente el comienzo del tratamiento farmacológico (CDA).
- No prolongar más de 3-6 meses los cambios de tratamiento si no se alcanzan los objetivos. La ADA 2014 especifica 3 meses si no hay respuesta.
- El tratamiento inicial recomendado globalmente consiste en cambios en el estilo de vida y metformina (ADA, CDA, AACE).

En cuanto a cuándo comenzar el tratamiento farmacológico, las guías ofrecen diferentes recomendaciones. De menor a mayor intervencionismo tendríamos:

- La CDA sugiere comenzar con modificaciones en el estilo de vida si la HbA1c < 8,5%, aunque también considera la posibilidad de comenzar asociando metformina. Cuando la HbA1c > 8,5%, además de metformina, recomienda valorar comenzar con terapia combinada, que puede incluir insulina de acción prolongada, sobre todo si las cifras superan el 9% o hay síntomas de hiperglucemia.
- La ADA sugiere comenzar con cambios en el estilo de vida cuando la HbA1c < 7,5%. Entre el 7,5 y el 9,0% añadir metformina y por encima del 9% comenzar con terapia combinada, que puede incluir insulina, generalmente de acción prolongada. En especial, la insulina puede estar indicada cuando la sintomatología clínica es importante.
- La AACE recomienda la metformina con HbA1c < 7,5%. Por encima de estos valores se decanta por comenzar con 2 fármacos, uno de ellos metformina y por encima del 9% utilizar triple terapia, que puede incluir o no insulina (tabla 3).

Tratamiento de combinación

La elección de los fármacos a asociar al tratamiento inicial (habitualmente metformina) se basa en los criterios de eficacia, riesgo de hipoglucemias, efectos adversos, efecto sobre el peso y coste, conjuntamente con las característi-

Tabla 4 Criterios para seleccionar el fármaco hipoglucemiante

Paciente	Fármaco
Duración de la diabetes	Eficacia
Edad	Hipoglucemias
Sexo	Efectos adversos
Raza	Efecto sobre el peso
Comorbilidad	Combinación
Valores de HbA1c	Coste
Glucemia pre y posprandial	
Esperanza de vida	
Riesgo de hipoglucemias	
Autonomía funcional	
Motivación	
Adherencia y cumplimentación esperada	
HbA1c: hemoglobina glucosilada.	

cas clínicas del paciente (tabla 4). Para ello, en cada guía hay una amplia tabla con las propiedades farmacológicas de cada uno de los hipoglucemiantes.

Cuando con el tratamiento inicial no se alcanzan los objetivos, la opción recomendada en las guías es añadir un segundo fármaco oral. Como norma es preferible combinar fármacos con mecanismos de acción complementarios a dosis intermedias que aumentar la dosis en monoterapia (CDA).

Mientras la ADA y la CDA no realizan una preferencia explícita sobre el segundo fármaco a elegir, la CDA sugiere los incretínicos miméticos y la AACE sugiere en primer lugar los GLP-1. Las tiazolidindionas, por sus efectos adversos, y las sulfonilureas, por su riesgo de hipoglucemias, son menos recomendadas. En este sentido, la ADA prefiere las metiglinidas a la hora de elegir una sulfonilurea, en especial cuando las comidas son irregulares, por su menor riesgo de hipoglucemia.

Una recomendación interesante que realiza la AACE es intentar utilizar combinaciones fijas, que si bien tienen menos flexibilidad aumentan la adherencia y la cumplimentación.

Tercer hipoglucemiante

Cuando el tratamiento combinado con 2 fármacos no alcanza los objetivos, las opciones a considerar son añadir un tercer hipoglucemiante oral o asociar insulina.

- Si la HbA1c < 8% puede contemplarse añadir un tercer fármaco oral, si bien su eficacia es menor que en monoterapia (AACE).
- Entre el 8 y el 9%, la elección debe basarse en el paciente. Si la DM2 es de larga evolución es preferible asociar insulina basal (AACE). Por encima del 8,5%, la ADA y en cierto modo la CDA recomiendan insulina basal por una mayor eficacia que un tercer fármaco oral y por un menor aumento de peso que cuando se utiliza en monoterapia.
- Cuando la HbA1c > 8,5% (CDA) o 9,0% (AACE y ADA), la elección preferida es asociar insulina de acción prolongada (glargina, detemir).

Insulina

En general existe un amplio consenso en cuanto a la utilización de la insulina, basado en las siguientes directrices generales:

- Son preferibles las insulinas basales a la NPH y las mezclas. Bien es cierto que, puntualmente, las mezclas pueden utilizarse en función de las características y necesidades del paciente.
- La insulina basal es la óptima (ADA).

- A la hora de utilizar insulinas rápidas, son preferibles las de corta acción a las regulares.
- A medida que mejora el control de la HbA1c aumenta la importancia de controlar las glucemias posprandiales, pudiéndose valorar la utilización de insulina de corta acción (CDA).
- Cuando se alcanzan controles aceptables de la glucemia basal pero la HbA1c aún no está en valores objetivo, la ADA recomienda incorporar insulina de acción rápida en las comidas con glucemia > 180 mg y mayor fluctuación.
- En general, la insulina se incorpora en la triple terapia o antes, en presencia de síntomas de hiperglucemia o cifras de HbA1c > 9%.
- Cuando no se consiguen los objetivos de control con insulina basal o con basal + prandial o la HbA1c > 10% o hay síntomas de hiperglucemia, la opción es utilizar el esquema de basal-bolus (AACE).
- Objetivos de control: glucemia basal y preprandiales < 110 mg/dL.

Algoritmo de la redGDPS para el tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2

Recientemente se ha publicado el nuevo algoritmo de la redGDPS⁸ (fig. 1), que pretende ayudar en la toma de decisiones a los profesionales sanitarios de forma individualizada ante cada paciente. Este original algoritmo tiene forma circular y contempla dos posibles entradas: en la parte superior según los valores de la HbA1c (o la glucemia media

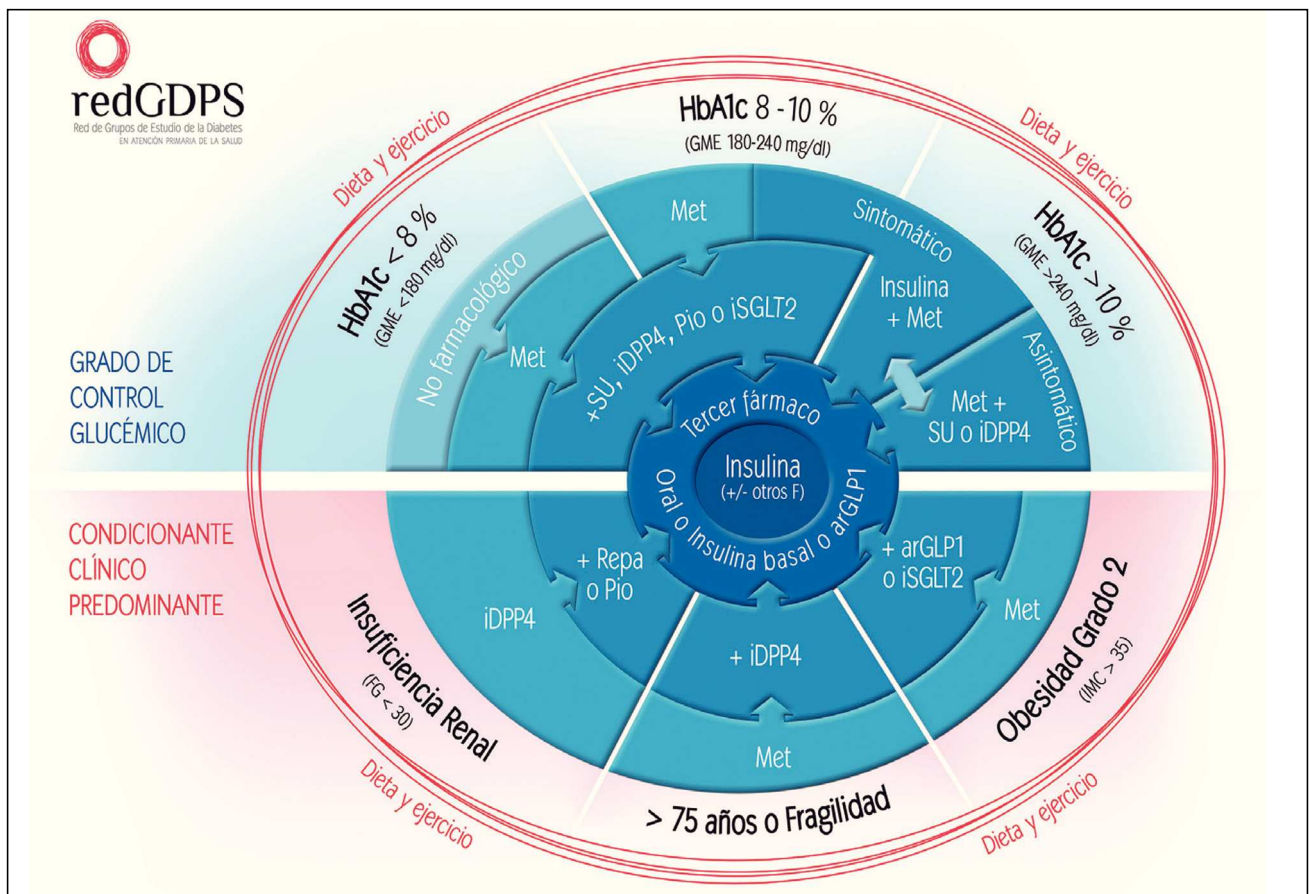


Figura 1 Nuevo algoritmo de la redGDPS.

estimada) y en la parte inferior según los tres condicionantes clínicos más habituales (insuficiencia renal, persona frágil y obesidad). Con este diseño los autores han pretendido individualizar el tratamiento de cada persona no solo en función de su glucemia, sino también según los condicionantes clínicos que pueden modelar las distintas opciones terapéuticas

Tratamiento del riesgo cardiovascular

Hipertensión arterial

Las cifras objetivo de control de la presión arterial (PA) siempre han sido motivo de controversia en los pacientes con DM2. El balance entre el beneficio y el riesgo de descensos más intensos de la PA no ha sido suficientemente clarificado hasta el momento en los diferentes estudios, lo que incluso ha llevado a que una misma guía haya podido modificar sus recomendaciones en revisiones sucesivas interpretando una evidencia científica similar.

En las revisiones más recientes, la ADA recomienda cifras de PA < 140/80 mmHg, mientras que la ESC sugiere valores < 140/85 mmHg. Por otro lado, tanto la AACE como la CDA recomiendan cifras más estrictas, < 130/80 mmHg, que eran hasta hace bien poco también sugeridas por la ADA. Al igual que en otros aspectos se insiste también en individualizar los objetivos de tratamiento, de modo que cifras de PA sistólica < 130 mmHg pueden estar indicadas en pacientes con nefropatía (ESC), jóvenes (ADA) y de alto riesgo cardiovascular (CDA y AACE). Incluso una PA sistólica < 120 mmHg se recomienda en pacientes con antecedentes de ictus (AACE).

En cuanto al tipo de tratamiento, la terapia con 2 fármacos y el inicio precoz son sugerencias contenidas en todas las guías. A excepción de la AACE, que apoyándose en los datos del estudio ALLHAT no da preferencia a ningún tipo de fármaco, las otras 3 guías recomiendan el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona como primera elección, especialmente en los casos de nefropatía. Como segundo fármaco, no hay una preferencia clara, aunque sí una tendencia a elegir los bloqueadores de los canales del calcio (CDA, ESC) en lugar de diuréticos. La ADA sugiere que al menos uno de los fármacos se administre por la tarde/noche. Es importante resaltar que, aunque no estén indicados como primera elección, los bloqueadores beta no están contraindicados expresamente a pesar de su posible efecto sobre el metabolismo hidrocarbonado.

Perfil lipídico

Con respecto al tratamiento de las alteraciones lipídicas en la DM2, hay una amplia coincidencia entre las diferentes guías que puede resumirse en los siguientes aspectos:

- En pacientes sin factores de riesgo cardiovascular añadidos y/o edad menor a 40 años, el objetivo son cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) < 100 mg/dl (IA). En este grupo cabe incluir los definidos de bajo riesgo por la ADA (< 5% a los 10 años) y los de moderado riesgo de la AACE y la ESC.
- En los pacientes con riesgo intermedio (5-10% a los 10 años), la ADA recomienda que el uso de estatinas debe

quedar a juicio del médico en función de las características del paciente.

- Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular añadidos (alto riesgo) y/o enfermedad cardiovascular establecida (muy alto riesgo) (riesgo > 10% a los 10 años) deben tratarse con estatinas, independientemente de las cifras de colesterol basales. La ADA incluye entre los factores de riesgo los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial (HTA), ser fumador, la dislipemia y la albuminuria. El objetivo terapéutico es un cLDL < 70 mg/dl (IA). Cuando no se puede alcanzar se recomienda descender al menos un 50% las cifras basales de cLDL.
- El tratamiento de elección son las estatinas. Cuando no se alcanzan las cifras objetivo hay consenso en que es preferible aumentar la dosis de estatina hasta la máxima tolerada (IIa C) antes que asociar otros fármacos.
- En los pacientes intolerantes a estatinas es preferible cambiar de estatina, bajar la dosis o distanciar las tomas antes de añadir ezetimibe o niacina.
- Los valores de triglicéridos deben mantenerse por debajo de los 150 mg/dl. En este punto, también son preferibles las estatinas y, opcionalmente, pueden asociarse ácidos omega 3, fibratos o niacina cuando los valores superen los 500 mg/dl (AACE). En contraste, la CDA recomienda fibratos con valores de triglicéridos > 180 mg/dl para prevenir pancreatitis.
- Las cifras objetivo de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) deben ser > 40 mg/dl en varones y > 50 mg/dl en mujeres.
- Se recomiendan valores de Apo B < 90 mg/dl en pacientes de moderado riesgo y < 80 mg/dl en pacientes de alto y muy alto riesgo (AACE), así como cifras de colesterol no HDL < 100 mg/dl en los pacientes de alto riesgo (ESC).

Antiagregación

La utilización de ácido acetilsalicílico —AAS— (75-300 mg, prefiriendo las dosis más bajas) está indicada en todos los casos de pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida (prevención secundaria) dado que su eficacia es similar a la población no diabética. En caso de contraindicación debe usarse clopidogrel (75 mg). La doble antiagregación está indicada en el síndrome coronario agudo del paciente diabético.

En prevención primaria, la relación riesgo/beneficio no está perfectamente establecida.

La ADA considera recomendable su utilización en los pacientes con un riesgo cardiovascular superior al 10% a los 10 años. En este grupo se incluirían los pacientes diabéticos mayores de 50/60 años (varones/mujeres, respectivamente) con al menos un factor de riesgo adicional entre los siguientes: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, HTA, ser fumador, dislipemia y albuminuria. En los pacientes de menor edad y en aquellos con un riesgo inferior al mencionado no estaría indicado inicialmente el uso de AAS.

La guía de la ESC aporta un matiz a las recomendaciones de la ADA. Sostiene que la relación beneficio/riesgo procedente de los diferentes estudios y metaanálisis no está suficientemente documentada debido a que los pacientes con alto riesgo de sangrado fueron excluidos en la mayoría de los estudios y la población anciana estuvo poco representada. En consecuencia sugieren que el uso del AAS debe considerarse de forma individual en los pacientes de alto riesgo (IIb C).

Tabla 5 Objetivos de control de los factores de riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2

	Presión arterial (mmHg)	cLDL (mg/dl) moderado/alto riesgo	Triglicéridos (mg/dl)	Antiagregación (prevención primaria)
ADA	140/80	< 100/< 70	< 150	Riesgo > 10%
ESC	140/85	< 100/< 70	< 150	Individualizar en alto riesgo
AACE	130/80	< 100/< 70	< 150	?
CDA	130/80	< 100/< 70	< 150 ^a	No recomendada ^b

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; ADA: American Diabetes Association; CDA: Canadian Diabetes Association; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ESC: European Society of Cardiology.

^aPara triglicéridos > 180 mg/dl añadir fibratos para prevenir pancreatitis.

^bVer texto.

Finalmente, la CDA no recomienda el uso sistemático de la antiagregación en prevención primaria dado que la evidencia de su eficacia en la población diabética no es concluyente. Únicamente sugiere considerarla en pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular (tabla 5).

Situaciones clínicas específicas

Pacientes ancianos

Hay un acuerdo global en considerar a este grupo poblacional como aquellos mayores de 65 años, si bien es muy importante tener en cuenta que es una población muy heterogénea en comorbilidades, expectativa de vida, calidad de vida, independencia funcional y apoyo sociosanitario. Por ello, las recomendaciones en las guías difieren en función de estas características. Tanto la ADA como la CDA dedican apartados específicos, mientras que la ESC y la AACE no lo hacen. Asimismo, y por su claridad, se revisan también las recomendaciones de la Asociación de Gerontología y Geriatria (AGG) en combinación con el grupo de trabajo europeo para la diabetes en ancianos⁹.

Globalmente, los objetivos de control son menos estrictos que para la población adulta. Mientras la AGG recomienda cifras de HbA1c del 7,0-7,5%, la ADA y la ESC sugieren cifras del 7,5-8,0% y la CDA acepta valores de hasta el 8,5%, en especial en los ancianos más frágiles. En cualquier caso hay consenso entre las guías en individualizar los objetivos de control en función de las características de cada paciente teniendo en cuenta la gran variabilidad. En este sentido, la ADA propone que las cifras objetivo de HbA1c pueden ser similares a las de la población adulta en pacientes con poca comorbilidad, pocas interacciones farmacológicas, buena capacidad funcional, larga esperanza de vida y bajo riesgo de hipoglucemias.

Respecto a los valores de glucemia, existe consenso en evitar las hipoglucemias. La AGG recomienda evitar cifras de glucemia basal < 110, mientras que en el resto de guías no hay indicaciones tan claras. En cuanto a la glucemia posprandial, en general, se recomiendan como objetivo cifras < 180 mg/dl, teniendo en cuenta que existen datos que sugieren una mayor influencia de la glucemia posprandial en la morbilidad cardiovascular en esta población. Así, la AGG recomienda evitar glucemias al azar > 200 mg/dl para minimizar las complicaciones relacionadas con la diabetes.

En cuanto a las particularidades en el tratamiento hipoglucemiante en esta población cabe resaltar los siguientes aspectos:

- Se recomienda, en general y con especial énfasis en la AGG, prescribir tratamientos sencillos, con frecuencia en monoterapia y en dosis única cuando sea posible.
- La metformina se considera el fármaco de primera elección (AGG, ADA, CDA, ESC). Bien es cierto que la ADA especifica que debe ser evitada en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca, patologías, por otro lado, muy frecuentes en este grupo poblacional.
- Respecto a los GLP-1 e iDPP4 hay bastante acuerdo en considerarlos como fármacos seguros y útiles en la población anciana (ADA, AGG, CDA). Específicamente, los GLP-1 en obesos y los iDPP4 en pacientes con normopeso o sobrepeso, eso sí, individualizando la indicación en función del paciente y teniendo en consideración las diferentes propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas.
- Las sulfonilureas deben utilizarse con precaución y con dosis reducidas por el riesgo de hipoglucemias.
- Las tiazolidindionas, por sus efectos adversos (fracturas e insuficiencia cardíaca, entre otros), y los inhibidores de la alfa 1 glucosidasa, por su mala tolerancia, están poco indicados.
- En cuanto a la insulina, hay acuerdo en preferir la insulina basal frente a NPH o mezclas (CDA, AGG, ADA) por el menor riesgo de hipoglucemias. Cuando se precise de terapia combinada, la asociación de insulina glargina o detemir a metformina es una buena opción (AGG).

Finalmente, la ADA destaca que en esta población el tratamiento de las comorbilidades y otros factores de riesgo cardiovascular puede proporcionar mayores beneficios en términos de morbilidad que el propio control glucémico. Hay consenso en considerar que los antihipertensivos, las estatinas y el AAS deben ser los fármacos a utilizar cuando estén indicados y la relación beneficio/riesgo sea la adecuada (ADA, CDA, AGG, ESC). Cabe añadir los siguientes comentarios:

- Las cifras de control de PA varían desde las estrictas < 130/80 mmHg de la CDA a las más razonables < 140/80 mmHg de la ADA y ESC y a < 150/90 mmHg en mayores de 75 años recomendadas por la AGG. Estas últimas se corres-

ponden con las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión.

- Los fármacos de elección son los inhibidores del sistema renina-angiotensina, en especial en presencia de afectación renal y/o más de un factor de riesgo cardiovascular adicional (CDA).

- Globalmente, cuando sea preciso asociar un segundo fármaco, los bloqueadores de los canales del calcio parecen ser preferibles a los diuréticos.

- Hay que tener muy presente, a la hora de prescribir AAS, que la edad se asocia a un aumento de los episodios cardiovasculares, pero también a un aumento en el riesgo de sangrado (tabla 6).

Enfermedad cardíaca asociada

La guía de la ADA, y más extensamente la de la ESC, dedica apartados específicos al tratamiento del paciente diabético con enfermedad coronaria aguda y crónica y con insuficiencia cardíaca.

Las recomendaciones no difieren del tratamiento óptimo de estas patologías en el paciente no diabético. Por lo tanto, la inhibición del sistema renina-angiotensina, los bloqueadores beta, las estatinas y la antiagregación con AAS y/o clopidogrel son el tratamiento de elección. Es importante destacar que los bloqueadores beta son beneficiosos y no están contraindicados, a pesar de su posible efecto sobre el metabolismo hidrocarbonado. Es posible utilizar aquellos con un mayor efecto cardioselectivo, que además son los que tienen más evidencias sobre morbilidad y mortalidad.

En cuanto a la medicación hipoglucemiante, la ADA sugiere el uso de metformina como primera opción. La metformina no debería utilizarse en los pacientes con fracción de eyección muy reducida y en la insuficiencia cardíaca inestable. Asimismo sugiere ser muy cauteloso con las sul-

fonilureas, por su riesgo de hipoglucemia. La ESC recomienda el uso de insulina en el síndrome coronario agudo si la glucemia > 180 mg/dl (IIa C). La pioglitazona se podría utilizar por un posible efecto protector cardiovascular en la cardiopatía isquémica, pero no se recomienda su uso sistémico por los efectos adversos adicionales (ADA). Las tiazolidindionas están contraindicadas en la insuficiencia cardíaca (ESC, ADA).

Actualmente hay poca evidencia sobre la utilización de los GLP-1 y los iDPP4 en los pacientes diabéticos con enfermedad cardíaca asociada (ESC).

Nefropatía

Como se ha comentado previamente, un control más estricto de la PA y de la glucemia puede tener un efecto protector sobre la microalbuminuria, la proteinuria y la función renal.

Con referencia a los fármacos hipoglucemiantes, la mayoría se excretan en mayor o menor cantidad por vía renal. Con respecto a la metformina, la ADA, basándose en criterios norteamericanos, desaconseja su uso cuando la creatinina > 1,5 mg/dl en varones y 1,4 mg/dl en mujeres. En contraposición, la CDA, la ESC y, sobre todo, la AACE aceptan el uso de metformina en la insuficiencia renal. En concreto, la AACE recomienda su uso en pacientes con un filtrado glomerular > 45 ml/min. Entre 30 y 45 ml recomienda disminuir la dosis y estaría contraindicada por debajo de 30 ml/min.

En cuanto a las sulfonilureas, la mayoría se excreta por vía renal, por lo que su dosificación debe ser ajustada. Una recomendación similar se indica para los iDPP4, con la excepción de linagliptina (AACE). Liraglutida no tiene excreción renal, por lo que puede utilizarse, si bien no ha sido suficientemente probada en la insuficiencia renal avanzada. Finalmente, los inhibidores de la alfa glucosidasa y las tiazolidindionas no deben utilizarse.

Tabla 6 Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el anciano

	Objetivo HbA1c (%)	Glucemia basal/posprandial (mg/dl)	Terapia hipoglucemiante	Presión arterial (mmHg)
ADA	7,5-8,0	70-130/< 180 ^b	Metformina (no en IR e ICC)	140/80
			(Incretín miméticos)	
ESC	7,5-8,0	70-130/< 180 ^b	Metformina	140/85
			(Incretín miméticos)	
AGG	7,0-7,5	No inferior a 110/< 200	Metformina (+ insulina de larga duración en combinación)	140/80 (< 75 años)
			Incretín miméticos	150/90 (> 75 años)
CDA	< 8,5 ^a	< 130/< 180	Metformina	130/80
			Incretín miméticos	

ADA: American Diabetes Association; AGG: Asociación de Gerontología y Geriátrica; CDA: Canadian Diabetes Association; ESC: European Society of Cardiology; HbA1c: hemoglobina glucosilada; ICC: insuficiencia cardíaca; IR: insuficiencia renal.

^aPacientes frágiles.

^bIndividualizar.

Estadio FG (ml/min 1,72 m ²)	Estadios 1 y 2 FG > 60	Estadio 3A FG 45-60	Estadio 3B FG 30-45	Estadio 4 FG 15-30	Estadio 5 FG < 15
Insulina			Reducir dosis		
Repaglinida			Reducir dosis		
Pioglitazona					
Linagliptina					
Vildagliptina			Reducir dosis		
Sitagliptina			Reducir dosis		
Saxagliptina			Reducir dosis		
Exenatida			Reducir dosis		
Liraglutida					
Metformina			Reducir dosis		
Gliclazida			Reducir dosis		
Glipizida			Reducir dosis		
Acarbosa					

Figura 2 Uso de fármacos antidiabéticos según función renal.

En la figura 2 ofrecemos una adaptación de la excelente revisión que Martínez Castela et al han realizado sobre el tema¹⁰.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2013. Diabetes Care. 2013;6 Suppl 1:S11-66.
2. Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013;34:3035-87.
3. Garben AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JY, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA; on behalf of the American Association of Clinical Endocrinologists. Comprehensive diabetes management. Algorithm 2013 consensus statement. Endocr Pract. 2013;19 Suppl 2:1-48.
4. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Clinical Practice guidelines. Can J Diabetes 2013;37:S1-190.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2014. Diabetes Care. 2014;37 Suppl 1:S1-156.
6. Norris SL, Holmer HK, Ogden LA, Burda BU, Fu R. Conflicts of interest among authors of clinical practice guidelines for glycemic control in type 2 diabetes mellitus. PLOS One. 2013;10:e75284.
7. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Diabetes Care. 2012;35:1-16.
8. Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM, Sangrós FJ; en nombre de la RedGDPS. Recomendaciones para el tratamiento de la DM2: control glucémico. Diabetes Practica. 2014;5:18-22.
9. Sinclair A, Morley JE, Rodríguez-Mañas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAAG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP) and the International Task Force of Experts in Diabetes. JAMDA. 2012;13:497-502.
10. Martínez-Castela A, Górriz JL, Sola E, Morillas C, Jover A, Coronel F, et al. A propósito de las discrepancias entre documentos de consenso, guías de práctica clínica y normativa legal en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Nefrología. 2012;32:419-26.