

Algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2. Objetivos

Francisco Javier Sangrós González

Médico de familia. Centro de Salud Torrero La Paz. Zaragoza

OBJETIVOS: EL PORQUÉ DE LAS CIFRAS

El nuevo algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de la redGDPS (tabla 1) propone unas cifras objetivo de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) que varían según la edad de los pacientes diabéticos, la duración de la DM2 y las complicaciones y comorbilidades que les afectan¹.

El anterior algoritmo de la redGDPS del año 2008 sugería una cifra similar para todos los pacientes con DM2: 7 %.

El documento de consenso de la Sociedad Española de Diabetes (SED) del año 2010 se inclinaba por una cifra de HbA_{1c} ≤ 6,5 % para los pacientes de reciente diagnóstico, siempre y cuando no sobrepasaran los 70 años, y un objetivo general del 7 %. Los pacientes mayores podían llegar al 7,5 %².

Tabla 1. Objetivos individualizados según edad, duración de la diabetes y presencia de complicaciones o comorbilidades

Edad	Duración de la diabetes mellitus, presencia de complicaciones o comorbilidades	HbA _{1c} objetivo
≤ 65 años	Sin complicaciones o comorbilidades graves	< 7,0 %*
	> 15 años de evolución o con complicaciones o comorbilidades graves	< 8,0 %
66-75 años	≤ 15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	< 7,0 %
	> 15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	7,0-8,0 %
	Con complicaciones o comorbilidades graves	< 8,5 %**
> 75 años		< 8,5 %**

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

Basado en Ismail-Bejji, et al.¹⁷.

* Puede plantearse un objetivo de HbA_{1c} ≤ 6,5 % en los pacientes más jóvenes y de corta evolución de la diabetes en tratamiento no farmacológico o con monoterapia.

** No se debe renunciar al control de los síntomas de hiperglucemia, independientemente del objetivo de HbA_{1c}.

La guía de los endocrinólogos estadounidenses del año 2013 nos indicaba un nivel de HbA_{1c} de menos del 6,5 % para los pacientes sanos sin enfermedad intercurrente y bajo riesgo de hipoglucemia, y de más del 6,5 % para el resto de los diabéticos³.

La guía canadiense del año 2013 establece un objetivo < 7 % para la mayoría de los pacientes y de menos del 8,5 % para los pacientes frágiles con escasa expectativa de vida y con comorbilidad grave. Los pacientes de reciente diagnóstico se podrían beneficiar de un objetivo de menos del 6,5 % si no tienen comorbilidad asociada⁴.

¿Qué ha sucedido en este corto período de tiempo para que se hayan llevado a cabo estos cambios y hayamos realizado un ejercicio de precisión individual con las cifras objetivo de HbA_{1c}? ¿Qué nuevas evidencias podemos aportar?

Históricamente los clínicos hemos tratado de «normalizar» las cifras de glucemia y de HbA_{1c} en los diabéticos, las cifras tensionales en los hipertensos y las cifras de colesterol o triglicéridos en los pacientes con dislipemia. Y ha sido así porque pensábamos que normalizando estas cifras conseguíamos los mayores beneficios para nuestros pacientes.

Los estudios epidemiológicos asocian los niveles altos de HbA_{1c} con un mayor número de complicaciones microvasculares y macrovasculares. Esta asociación también se manifiesta con los años de evolución de la enfermedad: a mayor antigüedad de la enfermedad, mayor prevalencia de complicaciones. Los estudios que asocian complicaciones microvasculares y niveles de HbA_{1c} y glucosa en ayunas se conocen desde hace años^{5,6}.

La HbA_{1c} es un predictor significativo de mortalidad por todas las causas, por enfermedad cardiovascular y cáncer, y tiene tendencia a mostrar una curva en J asociada con los tres eventos referidos^{7,8}.

Un estudio epidemiológico prospectivo llevado a cabo en el Reino Unido para examinar la relación entre HbA_{1c}

y mortalidad cardiovascular y mortalidad total, en el que se estudió a 4662 hombres y 5570 mujeres, concluyó que el riesgo para padecer enfermedad cardiovascular y la mortalidad total se asociaban con las concentraciones de HbA_{1c} de forma continua⁹.

El metaanálisis de Selvin et al.¹⁰ muestra que los estudios observacionales son compatibles con los ensayos clínicos y sugiere que la hiperglucemia crónica se asocia con un incremento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares en diabéticos.

¿QUÉ APORTAN LOS ENSAYOS CLÍNICOS?

Ya hace casi 20 años el estudio de Kumamoto demostró que un control intensivo de la glucemia reducía las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus (DM)¹¹.

El estudio UKPDS 33 realizado en pacientes con DM2 de diagnóstico reciente objetivó que una mejoría del 0,9 % de la HbA_{1c} en el grupo de tratamiento intensivo se asoció a una disminución del 25 % de las complicaciones microvasculares, sin encontrar mejoría en las complicaciones macrovasculares, alcanzando una HbA_{1c} del 7 %. El UKPDS 34, que se llevó a cabo en diabéticos obesos, consiguió mediante el tratamiento con metformina una disminución de la mortalidad general y por enfermedad cardiovascular^{12,13}.

El seguimiento de estos pacientes 10 años más dio lugar al UKPDS 80, que introdujo el concepto «efecto legado»: demostró que un buen control en los estadios iniciales se re-

fleja a largo plazo, donde las cifras de HbA_{1c} de los grupos de tratamiento intensivo y convencional tienden a solaparse¹⁴.

No podemos dejar de mencionar el estudio DCCT, realizado en pacientes con DM tipo 1, que demostró que el tratamiento intensivo con insulina (con un descenso de la HbA_{1c} del 1,9 %) se asoció a una marcada disminución de las complicaciones microvasculares. El estudio EDIC y el DCCT a los 30 años objetivaron mejoras en la enfermedad cardiovascular¹⁵.

Así pues, parece que todo nos induce a pensar que el tratamiento intensivo de la DM con el fin de normalizar o llevar a cifras casi normales los niveles de glucemia, y por lo tanto la HbA_{1c}, sería la estrategia más adecuada para este tipo de pacientes. De hecho, son varios los algoritmos y guías clínicas que han propuesto niveles de HbA_{1c} inferiores al 6,5 % como objetivos de buen control.

Sin embargo, esta estrategia no está avalada por la evidencia científica (tabla 2)¹⁶⁻¹⁸.

Ismail-Beigi et al.¹⁷ firman la excelente revisión que nos ha ayudado a definir los objetivos de control que aquí presentamos y defendemos. En dicha revisión, se considera que para establecer los objetivos de control glucémico se deben tener en cuenta dos conjuntos de variables: las características clínicas de un lado y las psico-socioeconómicas de otro.

Sabemos desde hace tiempo que las circunstancias personales de los pacientes son importantes para valorar el

Tabla 2. Recomendaciones recientes de las asociaciones científicas para los objetivos metabólicos en pacientes con diabetes

	HbA _{1c} (%)	LDL-colesterol (mg/dl)	Presión arterial (mmHg)
ADA, 2014	< 7 %, para muchos pacientes	< 100 sin CVD, < 70 con CVD	< 140/90
(nivel de evidencia)	B	B	B
AACE/ACE, 2013	< 6,5 %, para pacientes sanos	< 100 riesgo moderado, < 70 alto riesgo	~ 130/80
(nivel de evidencia)	Opinión de expertos	Opinión de expertos	Opinión de expertos
JNC8, 2014	–	–	< 140/90
(nivel de evidencia)	–	–	E
ACC/AHA, 2013/2014	–	Si el CVD estimado a los 10 años es mayor del 7,5 %, no hay niveles objetivo: terapia de alta intensidad con estatinas	–
(nivel de evidencia)	–	E	–
ESC/EASD, 2013	< 7 %	< 100 si alto riesgo, < 70 si muy alto riesgo	< 140/85
(nivel de evidencia)	C† prevención de CVD	A	A

ADA: Asociación Americana de Diabetes; AACE: Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos; JNC8: Eight Joint National Committee; ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; ESC: European Association of Cardiology; EASD: European Association for the Study of Diabetes; CVD: riesgo cardiovascular; nivel de evidencia B: basado en estudios casos control y de cohortes bien dirigidos; nivel de evidencia E: insuficiente evidencia o evidencia no clara (opinión de expertos). C† Consenso de opinión de expertos; nivel de evidencia A: datos derivados de múltiples ensayos clínicos randomizados o meta-análisis.

Tomado de Esposito et al.¹⁸.

beneficio que se puede obtener del tratamiento y control glucémico:

- Situaciones que disminuyen el beneficio del tratamiento: pacientes mayores (más de 70 años), complicaciones avanzadas de la DM, hipoglucemias inadvertidas, enfermedad coronaria avanzada y demencia.
- Situaciones que incrementan el beneficio del tratamiento del diabético: ser joven (menor de 60 años), historia familiar de nefropatía, retinopatía precoz y microalbuminuria.

Probablemente Gaster y Hirsch¹⁹ en este trabajo ya nos estaban señalando el camino de la individualización en los objetivos.

¿EL CONTROL INTENSIVO DE LA GLUCEMIA TIENE BENEFICIOS SOBRE LA MORTALIDAD GENERAL Y CARDIOVASCULAR?

En el año 2009 aparecieron tres estudios clave: VADT, ACCORD y ADVANCE, que se diseñaron para demostrar que el control metabólico estricto en pacientes con DM2 de varios años de evolución y con comorbilidad importante tenía como resultado una mejora evidente en los resultados finales de los estudios. Sin embargo, no se obtuvieron los resultados deseados²⁰⁻²².

En el metaanálisis de Ray et al.²³ se estudiaron cinco ensayos clínicos prospectivos aleatorizados (ADVANCE, VADT, ACCORD, PROactive y UKPDS) con 33 040 pacientes para valorar el control intensivo de la glucemia. Los pacientes de los grupos de terapia intensiva, que alcanzaron una media de HbA_{1c} un 0,9 % menor que la de los grupos convencionales, tuvieron una reducción del 17 % en infartos agudos de miocardio no fatales (*odds ratio* [OR]: 0,83 [0,75-0,93]) y un 15 % de reducción en enfermedad coronaria (OR: 0,85 [0,77-0,93]). El control glucémico intensivo no tuvo un efecto significativo en la enfermedad vascular cere-

bral (OR: 0,93 [0,81-1,06]) ni en todas las causas de mortalidad (OR: 1,02 [0,87-1,19]).

Mannucci et al.²⁴ encontraron resultados similares a los obtenidos por Ray et al.: no existe una reducción significativa estadísticamente de la mortalidad cardiovascular (OR: 0,98 [0,77-1,23]). Un índice de masa corporal alto, la duración de la DM y la incidencia de hipoglucemias graves se asociaron con un mayor riesgo cardiovascular.

Ma et al.²⁵ estudiaron los beneficios del control glucémico y su relación con los niveles de HbA_{1c} conseguidos: no encontraron beneficios para complicaciones micro ni macrovasculares si los objetivos de HbA_{1c} eran < 7 %. Si los objetivos estaban entre el 7,0 y el 7,9 % existían beneficios en las complicaciones microvasculares con reducciones estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Finalmente, y en relación con el paciente anciano con DM, cabe indicar que los diferentes consensos y guías clínicas publicadas en los últimos años abogan por establecer unos criterios de control metabólico en función de la expectativa de vida, la capacidad funcional, la edad y la comorbilidad, con especial atención a los problemas cognitivos del anciano^{26,27}.

Una HbA_{1c} de hasta el 8,5 % podría ser aceptable para pacientes frágiles con escasa expectativa de vida. Un mayor control metabólico sería el objetivo de los que tienen mejor capacidad funcional. En ocasiones el fin del tratamiento será exclusivamente evitar los síntomas debidos a la hiper y hipoglucemia en el caso de los pacientes con gran deterioro funcional o en pacientes terminales^{28,29}.

Para finalizar este resumen de los objetivos glucémicos, se han de recordar de nuevo las aportaciones fundamentales de Ismail-Beigi et al.¹⁷ y las excelentes revisiones de Montori y Fernández-Balsells¹⁶ y Esposito et al.¹⁸, que sintetizan la línea argumental de dicho resumen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM, Sangrós J; en nombre de la RedGDPS. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. 2014. Disponible en: URL: <http://www.redgdps.org/>.
2. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol* 2010;26: 331-8.
3. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement—executive summary. *Endocr Pract* 2013;19(3):536-57.
4. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S1-212.

5. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:258-68.
6. Cheng J, Gregg E, Geiss L, Imperatore G, Williams D, Zhang X, et al. Association of A1C and fasting plasma glucose levels with diabetic retinopathy. Prevalence in the U.S. population. *Diabetes Care* 2009;32:2027-32.
7. Silbernagel G, Grammer TB, Winkelmann BR, Boehm BO, März M. Glycated hemoglobin predicts all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in people without a history of diabetes undergoing coronary angiography. *Diabetes Care* 2011;34:1355-61.
8. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375:481-19.
9. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004;141(6):413-20.
10. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141(6):421-31.
11. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28(2):103-17.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
13. 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;352:854-65.
14. Holman R, Paul S, Bethel MA, Matthews D, Neil A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
15. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
16. Montori V, Fernández-Balsells M. Glycemic control in type 2 diabetes: time for an evidence-based about-face? *Ann Intern Med* 2009;150:803-8.
17. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011;154:554-9.
18. Esposito K, Maiorino M, Bellastella G, Giugliano D. New guidelines for metabolic targets in diabetes: clinician's opinion does matter. *Endocrine* 2014;46:431-4.
19. Gaster B, Hirsch IB. The effects of improved glycemic control on complications in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 1998;158:134-40.
20. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
21. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
22. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al.; for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
23. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373(9677):1765-72.
24. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(9):604-12.
25. Ma J, Yang W, Fang N, Zhu W, Wei M. The association between intensive glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(9):596-603.
26. 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 (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:497-502.
27. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, et al.; en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin (Barc)* 2013;140(3):134.e1-134.e12.
28. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Meneilly GS, Knip A, Tessier D. Diabetes in the elderly. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S184-90.
29. International Diabetes Federation. Global guideline for managing older people with type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2013.