

El nuevo algoritmo de la redGDPS para el tratamiento individualizado de la diabetes mellitus tipo 2: abordaje según grado de control glucémico

José Juan Alemán Sánchez

Médico de familia. Centro de Salud de Tacorente, Tenerife. Miembro de la redGDPS

En el adecuado abordaje de la diabetes mellitus (DM), los profesionales de la salud han de dar respuesta a las diversas y variadas necesidades del paciente. Para ello, la intervención se ha de iniciar con una valoración integral que comprenda no solo los aspectos clínicos de la DM y las potenciales comorbilidades, sino también los factores familiares y sociales coexistentes. Todas estas variables han de tenerse presentes a la hora de definir el plan de intervención. Este plan ha de cumplir con el requisito de atender a la particular situación de cada paciente en aras de lograr un abordaje personalizado o, como algunos autores lo denominan, un «tratamiento de precisión».

Entre las necesidades que se han de atender se incluye, obviamente, el control metabólico glucémico. Los objetivos fundamentales del tratamiento de la hiperglucemia en los pacientes diabéticos son, fundamentalmente, tres:

- Mejorar la calidad de vida y mantener al paciente libre de síntomas.
- Prevenir, disminuir o retrasar las complicaciones.
- Reducir la mortalidad.

Para dar respuesta a las diversas situaciones, los clínicos disponen actualmente de un arsenal terapéutico que facilita la personalización del tratamiento. Sin embargo, esta labor es cada día más compleja. Las recomendaciones de las sociedades científicas ayudan a orientar a los clínicos en esta tarea.

En este sentido, la redGDPS, consciente de esta necesidad y del papel que desempeña en la atención a los pacientes diabéticos en nuestro entorno, ha elaborado el presente algoritmo (figura 1), disponible en <http://www.redgdps.org/index.php?idregistro=948>, con la finalidad de ayudar a los clínicos a orientar la estrategia terapéutica farmacológica en los pacientes con DM tipo 2 (excluyendo a las embarazadas).

Como ya señalan los autores: «Las recomendaciones que en él se contemplan no están destinadas a servir como una norma obligatoria y no sustituyen al juicio clínico, ni excluyen otras opciones terapéuticas que pudieran ser igualmente válidas o complementarias. En definitiva, se proponen recomendaciones generales que han de ser valoradas y personalizadas por el clínico».

El algoritmo ofrece dos opciones de entrada:

- Según el «grado de control glucémico». Son recomendaciones que toman como base las cifras de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) o glucemia media estimada (GME) que presente el paciente. Las distintas posibilidades de tratamiento quedan recogidas gráficamente en la mitad superior del algoritmo.
- Según el «condicionante clínico predominante». Son recomendaciones para cuando el paciente presenta al menos una de las tres situaciones clínicas siguientes: un filtrado glomerular (FG) inferior a 30 ml/min/1,73 m², una edad superior a 75 años o bien cumpla criterios de fragilidad y obesidad de grado 2 o mayor. Estas tres situaciones clínicas mantienen una jerarquía de importancia de mayor a menor en el orden en el que se han señalado. Las distintas posibilidades de tratamiento quedan recogidas gráficamente en la mitad inferior del algoritmo.

Es importante señalar que estas dos opciones no son excluyentes entre sí y permiten valorar un mayor número de posibilidades terapéuticas que ayuden a personalizar el tratamiento. Además, estas opciones se pueden aplicar tanto en el comienzo de la DM (iniciando el escalonamiento) como en el transcurso de la enfermedad (aplicando los escalones intermedios).

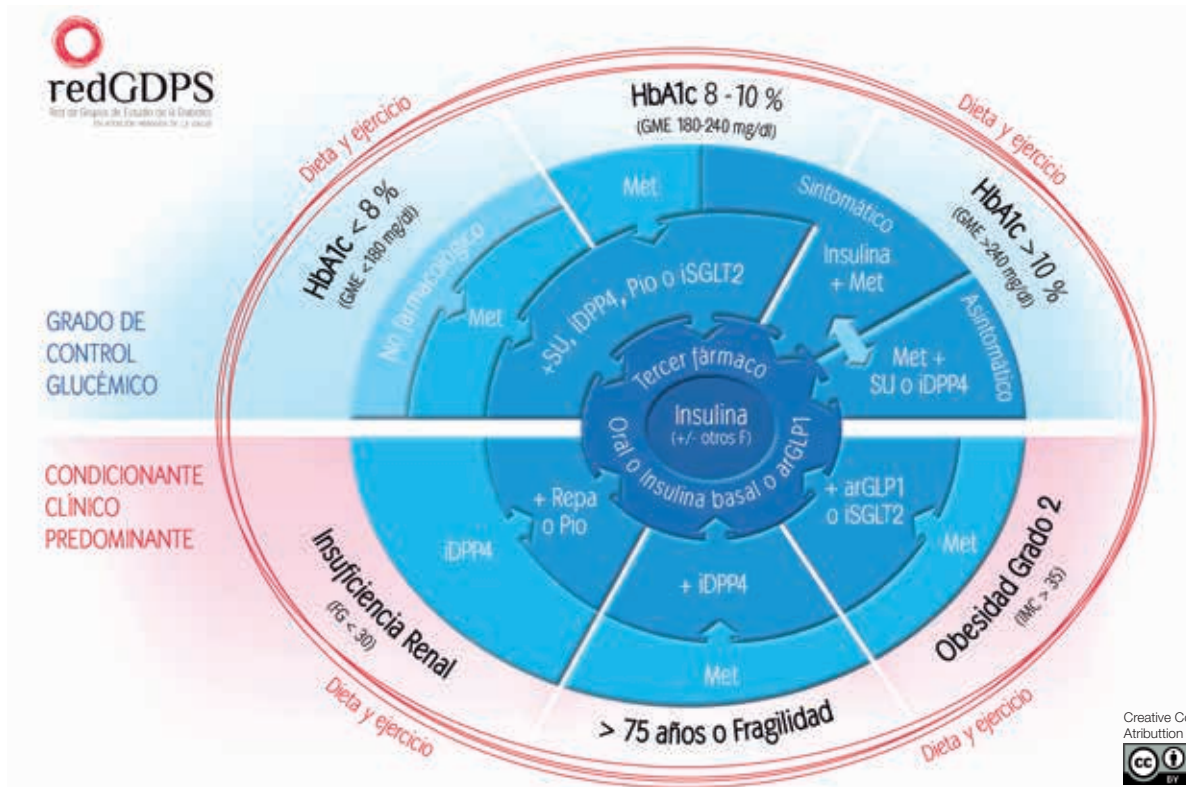
A continuación se describirán sucintamente las distintas alternativas de escalonamiento farmacológico para cada una de estas dos opciones de entrada.

SEGÚN EL «GRADO DE CONTROL GLUCÉMICO»

Para el abordaje según el grado de control glucémico se establecen tres niveles de HbA_{1c} /GME a fin de distinguir distintos escenarios clínicos en los que se exige una toma de decisiones bien diferenciada:

- $HbA_{1c} < 8\%$ (GME < 180 mg/dl).
- HbA_{1c} entre el 8 y el 10 % (GME entre 180 y 240 mg/dl).
- $HbA_{1c} > 10\%$ (GME > 240 mg/dl).

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la DM2 (redGDPS 2014)



arGLP1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1; F: fármacos; FG: filtrado glomerular; GME: glucemia media estimada; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IMC: índice de masa corporal; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2; Met: metformina; Pio: pioglitazona; Repa: repaglinida; SU: sulfonilureas.

HbA_{1c} < 8 % (glucemia media estimada < 180 mg/dl)

Este escenario clínico suele corresponder al comienzo de la DM o a un control subóptimo de esta.

En los pacientes de reciente diagnóstico se iniciará la intervención con medidas no farmacológicas (alimentación y actividad física) durante un período mínimo de tres meses. De no alcanzar con ello una reducción satisfactoria de la HbA_{1c} que nos indique la posibilidad de lograr el objetivo acordado, se iniciará tratamiento en monoterapia con metformina. Este se realizará con una estrategia de titulación progresiva de dosis que minimice la aparición de efectos adversos gastrointestinales.

En aquellos casos en los que se presente intolerancia o contraindicación a la metformina, se optará por una sulfonilurea (SU), preferentemente gliclazida o glimepirida, o un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4) si hay riesgo elevado de hipoglucemias, edad avanzada o insuficiencia renal.

Los pacientes en monoterapia con metformina en dosis media-alta (1770–2000 mg/día) que no logren el objetivo glucémico serán candidatos a la biterapia oral, añadiendo a

la metformina una SU (gliclazida o glimepirida), un iDPP4, pioglitazona o un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2). Aunque las SU constituyen la opción más coste-efectiva, la elección del segundo fármaco se realizará según las preferencias del paciente y del profesional, atendiendo especialmente al riesgo de hipoglucemias y al peso corporal.

Si fracasa la biterapia oral se optará por la triple terapia oral o por añadir un agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1 (arGLP1), especialmente si hay una obesidad de grado 2 o superior, o bien insulina basal. Si las primeras opciones fallan se procederá a la insulinización, manteniendo la metformina (en algunos casos seleccionados se pueden mantener otros antidiabéticos con reducción de dosis). Una opción a la triple terapia es indicar directamente insulina combinada con metformina.

HbA_{1c} entre el 8 y el 10 % (glucemia media estimada entre 180 y 240 mg/dl)

Los pacientes de reciente diagnóstico iniciarán la intervención directamente con medidas farmacológicas simultá-

neamente a las medidas no farmacológicas, comenzando con metformina con la correspondiente titulación de la dosis.

Si tras el tratamiento en monoterapia con metformina en dosis media-alta (1770-2000 mg/día) no se logra el objetivo glucémico, se añadirá un segundo fármaco oral: una SU, un iDPP4, pioglitazona o un iSGLT2. La elección del segundo fármaco dependerá de las preferencias del paciente y del profesional, atendiendo especialmente a la eficacia clínica de los fármacos (potencia hipoglucemiante), al riesgo de hipoglucemias y al peso corporal.

En los eventuales casos de pacientes sintomáticos (poco frecuentes con este rango de hiperglucemia), especialmente si presentan cetonuria, estos serán candidatos a comenzar tratamiento con insulina y metformina desde el inicio. Posteriormente se valorará la suspensión de la insulinización si se presume que se logrará el control glucémico con terapia oral.

En los casos de biterapia oral, si esta fracasa se optará por la triple terapia oral o por añadir un arGLP1 (especialmente si el paciente presenta obesidad) o insulina basal. En los casos de pacientes ya insulinizados (pacientes sintomáticos) en los que se ha mantenido la metformina, se irá titulando la insulina o aumentando el número de bolos hasta lograr el control glucémico. En casos muy seleccionados se pueden mantener otros antidiabéticos con reducción de dosis.

HbA_{1c} > 10 % (glucemia media estimada > 240 mg/dl)

En los pacientes sintomáticos con clínica cardinal de DM (especialmente si presentan cetonuria o pérdida de peso) se ha de iniciar tratamiento con insulina y metformina, con titulación progresiva de dosis.

En los pacientes asintomáticos o poco sintomáticos, con cetonuria negativa, se podrá optar por iniciar la intervención con biterapia oral: metformina combinada con una SU o con un iDPP4.

En los casos de biterapia oral, si esta fracasa se optará por la triple terapia oral o por añadir un arGLP1 (especialmente si el paciente presenta obesidad) o insulinización (manteniendo la metformina y, eventualmente, otros fármacos).

En los pacientes ya insulinizados en asociación con metformina (pacientes sintomáticos), se irá titulando la insulina o aumentando el número bolos hasta lograr el control glucémico. En casos muy seleccionados se pueden asociar otros antidiabéticos.

SEGÚN EL «CONDICIONANTE CLÍNICO PREDOMINANTE»

Insuficiencia renal con filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m²

En esta situación clínica (FG < 30 ml/min/1,73 m²) está contraindicado el uso de la metformina.

Evitar las crisis hipoglucémicas constituye un objetivo prioritario en estos pacientes, por lo que en estos casos la primera opción de tratamiento farmacológico oral son los iDPP4 (con ajuste de dosis cuando proceda).

Si la monoterapia con iDPP4 fracasa se puede añadir repaglinida o pioglitazona, aunque con esta última debe tenerse en cuenta el riesgo aumentado de retención hidrosalina e insuficiencia cardíaca.

Si fracasa la biterapia oral se podrá valorar iniciar la triple terapia oral (iDPP4, repaglinida y pioglitazona), pero es preferible comenzar la insulinización.

Aunque la pioglitazona puede utilizarse en cualquier grado de enfermedad renal crónica, sus efectos adversos (edemas, insuficiencia cardíaca, fracturas, riesgo de carcinoma de vejiga, etc.) limitan su indicación en estos pacientes. Por ello se ha de emplear con mucha precaución y en casos muy seleccionados cuando el FG sea < 30 ml/min/1,73 m².

Los arGLP no deben administrarse ante la falta de experiencia clínica en pacientes con FG < 30 ml/min/1,73 m².

Paciente con más de 75 años de edad o con fragilidad

En este perfil de paciente evitar las crisis de hipoglucemias (sintomáticas y asintomáticas) constituye igualmente una prioridad. La estrategia terapéutica aquí planteada es extensible a aquellos pacientes con alto riesgo de hipoglucemias.

Se ha de tener presente la limitada información clínica de los fármacos que en general posee este grupo de población, especialmente los mayores de 80 años.

La metformina continúa siendo el primer escalón farmacológico, aunque exige una valoración y una monitorización estrechas de la función renal.

En los casos en que la monoterapia con metformina falle se añadirá un iDPP4.

Si fracasa la biterapia oral (metformina combinada con un iDPP4) se podrá valorar iniciar una triple terapia oral con repaglinida, si bien es preferible indicar la insulinización. Se han de evitar las SU, la pioglitazona y los arGLP1.

Las SU no son fármacos aconsejables en el paciente anciano por el riesgo aumentado de hipoglucemias asociado a la edad. En caso de utilizarse, son preferibles la gliclazida o la glimepirida, o bien administrar una glinida (repaglinida). La glibenclamida está desaconsejada.

La pioglitazona no es tampoco un fármaco de elección por presentar efectos secundarios que limitan su empleo en ancianos: ganancia de peso, retención hidrosalina, anemia dilucional, incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca, mayor riesgo de fracturas y posible riesgo de cáncer vesical.

Aún siendo limitada la experiencia de los arGLP1 en la población anciana, estos fármacos representan una opción razonable en aquellos ancianos no frágiles con un índice de masa corporal > 30 kg/m².

Paciente con obesidad de grado 2 o superior

Si bien el sobrepeso y la obesidad de grado 1 se deben tener en cuenta en la selección de los fármacos, la obesidad de grado 2 y superior constituye un condicionante importante para este fin. En estos pacientes se ha de considerar la posibilidad de cirugía bariátrica. En general no son aconsejables los fármacos que incrementan el peso corporal (SU, repaglinida, pioglitazona e insulina) y se ha de dar preferencia a los que presentan un efecto neutro o de reducción (metformina, iDPP4, iSGLT2 y arGLP1).

La metformina es el fármaco de elección en el primer escalón farmacológico. En el segundo escalón se ha optado por un arGLP1 o un iSGLT2 porque ambos se asocian a pérdida de peso. Algunos arGLP1 son más eficaces en cuanto a reducción de la HbA_{1c}, pero su precio es notablemente superior. La exenatida diaria y la lixisenatida tienen una acción principalmente posprandial, y la liraglutida y la exenatida semanal tienen una acción principalmente basal, por lo que se podría individualizar la elección según el perfil y las preferencias del paciente (preferencia por terapia exclusivamente oral, el mayor o menor efecto en reducción de peso, la tolerancia, etc.).

Si fracasa la terapia combinada anterior (metformina más un arGLP1 o un iSGLT) se podrá valorar iniciar una triple terapia añadiendo un iDPP4, o bien valorar si indicar la insulinización, sobre todo cuando el control glucémico es francamente deficiente (HbA_{1c} > 8 %), ya que los beneficios superan

los inconvenientes del posible incremento de peso. En cualquier caso, el aumento de peso producido por la insulina se puede minimizar manteniendo la combinación de insulina con metformina (preferentemente), arGLP1, iSGLT2 o iDPP4.

Finalmente, como ayuda a la elección de los fármacos en el algoritmo, se facilita la tabla 1, donde se detallan algunos de los principales efectos de los fármacos en monoterapia.

Tabla 1. Principales efectos de los fármacos (monoterapia)

Clase de fármaco	Reducción HbA _{1c}	Riesgo de hipoglucemias	Efecto sobre el peso corporal	Coste
Metformina	+++	-	Neutro o reducción	Bajo
Sulfonilureas	+++	++	Incremento	Bajo
Repaglinida	++	+	Incremento	Medio
iDPP4	+	-	Neutro	Alto
arGLP1	+/++	-	Reducción	Muy alto
iSGLT2	+	-	Reducción	Alto
Pioglitazona	+++	-	Incremento	Alto
Insulinas	++++	++	Incremento	Medio/alto

arGLP1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2.

PUNTOS CLAVE

- El tratamiento de la hiperglucemia constituye solo una parte del abordaje integral que se ha de ofrecer a los pacientes diabéticos.
- Se ha de evitar que los efectos secundarios de los fármacos limiten la calidad de vida de los pacientes.
- La metformina, salvo contraindicación o intolerancia, continúa siendo la primera opción farmacológica en la mayoría de los casos.
- La combinación de metformina con una sulfonilurea o un iDPP4 constituye uno de los ejes fundamentales en el tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2. En estos fármacos, junto con la insulina, se basan las principales estrategias de intervención.
- Un FG bajo, un riesgo aumentado de hipoglucemias, la obesidad y una edad mayor de 75 años son condicionantes clave que exigen un abordaje farmacológico específico.
- La insulina juega un papel clave en numerosas situaciones clínicas y en cualquier estadio evolutivo de la enfermedad, constituyendo en ocasiones la mejor opción disponible o incluso la única.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM, Sangrós JF; en nombre de la RedGDPS. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. *Diabetes Práctica* 2014;5:18-21.
- Menéndez E, Lafita J, Artola S, Millán J, Alonso A, Puig M, et al.; Sociedad Española de Diabetes. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Rev Clin Esp* 2011;211:147-55.
- Gómez R, Martínez A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E. Documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34:34-45.
- Gómez R, Díez J, Formiga F, Lafita J, Rodríguez L, González 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 anciano. *Med Clin (Barc)* 2013;140:134. e1-12.
- 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: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
- 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(8):554-9.
- Cano Pérez JF, Franch Nadal J, miembros de los grupos de la redGDPS de España. Guía de la diabetes tipo 2. Recomendaciones clínicas con niveles de evidencia. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2011.
- Ezcurra Loyola P, Artola Menéndez S, Díez J, Franch Nadal J, García Soidán J, Mata Cases M, et al. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la RedGDPS. Barcelona: RedGDPS y Elsevier España, S.L.; 2011.