

ESCENARIO 3

Se trata de un hombre, de 52 años. No antecedentes personales de interés. No antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz ni de diabetes. Es conductor de autobús. Estudios primarios completos. Está casado, tiene dos hijos y viven todos en la misma casa.

Acude a consulta porque en el análisis para el examen de salud de la empresa le han sacado "azúcar".

Análisis con los siguientes resultados: Glucemia basal 174 mg/dl, Colesterol total: 234 mg/dl y triglicéridos: 182 mg/dl.

En la exploración presenta los siguientes datos: IMC 29 y presión arterial: 134/76 mmHg.

Pedimos nuevo análisis para confirmar los resultados. Glucemia: 176 mg/dl. A1c: 7,8%. cLDL: 124 mg/dl. Función renal normal.

Actitud terapéutica: Metformina 1000 mg en el desayuno y 1000 mg en la cena.

Evolución: Ha pasado 1 año y viene a revisión.

Exploración: IMC 30. Presión arterial: 138/74. Glucemia basal: 178 mg/dl. A1c: 8,1%.

Actitud terapéutica: Metformina y sitagliptina.

Evolución: Ha pasado 1 año y viene a revisión.

Exploración: IMC 31. Presión arterial: 148/74. Glucemia basal: 182 mg/dl. A1c: 8,2%.

¿Qué actitud terapéutica adoptaría?

1. Añadiría un tercer fármaco oral.
2. Añadiría insulina.
3. Seguiría igual.
4. Pactaría los objetivos terapéuticos con el paciente.

Respuestas razonadas

1. Añadiría un tercer fármaco oral.

La insulinización se ha posicionado en un segundo escalón tras metformina, pero sigue encontrando las barreras de la negativa por parte del paciente y la inercia de los profesionales, al no considerarla una opción temprana y reservarla para cuando los hipoglucemiantes orales fallan.

Disponibilidad en triple combinación sin insulina

Con la aparición de nuevos grupos farmacológicos, (Tiazolidindionas (TZD), inhibidores de la DPP-IV (Inh DPP-IV), análogos de la GLP-1 (aGLP-1), se disponen de distintas combinaciones sin insulina para uso en triple terapia (oral o subcutánea).

Autorizadas en ficha técnica, se dispone de:

- Metformina (MET) + Sulfonilurea (SU) + TZD (actualmente Pioglitazona – PIO-)
- MET + SU + Inh DPP-IV (únicamente Sitagliptina – SIT-)
- MET+ PIO+SIT
- MET+ SU+ aGLP-1 (Exenatide o Liraglutide)
- MET+PIO+aGLP-1

Aunque no recogidos en ficha técnica, hay estudios usando Glinidas (Repaglinida-REP) en lugar de SU asociadas a MET+PIO o MET+SIT.

Guías clínicas (Consenso sociedades españolas 2010, ADA/EASD 2009, NICE 2009, Asociación Canadiense de Diabetes 2008)/Revisiones sintemáticas (Uptodate, Cochrane)

No encuentran beneficio en el retraso de la insulinización como tercer escalón del régimen terapéutico, tras el fracaso de una terapia combinada doble. Se recomendaría el uso de triple terapia sin insulina cuando:

- Hay negativa del paciente para la insulinización.
- HbA1c próximo al objetivo terapéutico del paciente, individualizado según edad y comorbilidades.

El esquema más estudiado frente a placebo e insulina y con series observacionales de hasta 6 años, siendo efectivas en el retraso de la insulinización es MET+SU+PIO (o MET+REP+PIO en ancianos por mayor seguridad). Otras combinaciones recomendadas:

- MET+SU+SIT (o MET+REP+SIT)
 - Si Pioglitazona está contraindicada, no tolerada o con pobre respuesta
 - Se quiere evitar aumento de peso

- MET+SU+aGLP-1:
 - Si IMC >35 Kg/m² con problemas físicos o psicológicos asociados a obesidad
 - Si IMC<35 Kg/m² y la pérdida de peso conllevaría beneficio sobre otras morbilidades asociadas a la obesidad.

1. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) (2009) Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/CG87ShortGuideline>.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
3. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortes J, Alonso García A, Puig Domingo M et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Clin Esp.* 2011 Mar;211(3):147-55.
4. 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
5. McCulloch D. UptoDate. Management of persistent hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. <http://www.uptodate.com>

2. Sería mejor añadir insulina

Aunque algunos estudios demuestran que añadir un tercer agente no insulínico a una combinación de dos fármacos orales puede ser de utilidad, descendiendo la HbA1c y siendo bien tolerado (1), no existen muchos estudios que respondan directamente a la pregunta de si es mejor la triple terapia oral o añadir al tratamiento insulina.

Entre estos estudios, el trabajo de Lingvay *et al*, demostró que el tratamiento con insulina era similar respecto a eficacia, efectos secundarios y calidad de vida que el triple tratamiento oral con metformina, pioglitazona y glibenclamida (2). Por otra parte, Bell *et al*, publicó que la triple terapia oral con metformina, glimepirida y pioglitazona producía mayor porcentaje de pacientes con HbA1c < 7% que la terapia con insulina (aunque el ajuste insulínico no fue todo lo óptimo que debería haber sido) (3).

A pesar de los hallazgos de estos trabajos, la respuesta más adecuada sería que lo más indicado es que ante esta dicotomía, lo más recomendable sería iniciar el tratamiento con insulina. Dado que la diabetes se asocia con la pérdida progresiva de células β , muchos pacientes, especialmente aquellos con una enfermedad de larga evolución, necesitarán tratamiento con insulina. Esta situación será especialmente cierta en aquellos casos en los que el grado de hiperglucemia ($\geq 8.5\%$) haga poco probable que otro fármaco distinto sea suficientemente eficaz.

En el caso de que se decida probar con una combinación de tres fármacos no insulínicos, el paciente debería ser monitorizado estrechamente y si no se cumplen los objetivos deseados en un plazo razonable se debería iniciar tratamiento insulínico. En el

caso de utilizar combinación triple habría que utilizar obviamente fármacos con mecanismos de acción complementarios y recordar que el uso simultáneo de diversos agentes eleva el riesgo de efectos secundarios, la posibilidad de interacciones entre fármacos, aumenta costes e impacta negativamente en la adherencia del paciente (4).

1. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al.; LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009; 32:1224-1230

2. Lingvay I, Legendre JL, Kaloyanova PF, Zhang S, Adams-Huet B, Raskin P. Insulin-based versus triple oral therapy for newly diagnosed type 2 diabetes: which is better? *Diabetes Care* 2009; 32(10):1789-95.

3. Bell DS, Dharmalingam M, Kumar S, Sawakhande RB. Triple oral fixed-dose diabetes polypill versus insulin plus metformin efficacy demonstration study in the treatment of advanced type 2 diabetes (TriED study-II). *Diabetes Obes Metab* 2011;13:800-805.

4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). 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; 35:1364-1379

3. Seguiría igual.

El parámetro analítico que nos ofrece mayor información sobre cómo ha sido el control de la diabetes es la HbA1c. Ésta nos indica la glucosa media en los últimos 90 días, por lo que un valor por encima de los niveles actualmente recomendados para un buen control ($HbA1c \leq 7\%$), nos indica que el control metabólico ha sido inadecuado. Dado que la HbA1c capta la media glucémica de los últimos 3 meses, se recomienda que al menos pasen 3 meses para evaluar la eficacia de un cambio terapéutico. Por lo tanto, 3 meses es el tiempo que se suele recomendar para pasar de un escalón terapéutico a otro, aunque dependiendo de la situación clínica puede oscilar entre 3 y 6 meses (1).

Por tanto deberíamos adoptar algún cambio terapéutico por mal control de la A1c.

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). 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; 35:1364-1379

4. Pactaría los objetivos terapéuticos con el paciente

El tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 requiere un abordaje centrado en los pacientes. Se trata de proporcionar una atención médica respetuosa y sensible a las preferencias, las necesidades y los valores de cada paciente, y que asegure que todas las decisiones clínicas estén orientadas por los valores del paciente. Hay datos que respaldan la eficacia de este método.

La naturaleza variable y progresiva de la enfermedad, la función específica de cada agente terapéutico, los factores relacionados con los pacientes y la enfermedad y la toma de decisiones clínicas, las limitaciones impuestas por la edad y las enfermedades asociadas aconsejan individualizar el tratamiento y pactar los objetivos.

Los resultados acumulados de los ensayos clínicos sobre DM2 y ECV sugieren que no todos los pacientes se benefician con el tratamiento intensivo para el control de la glucemia. Por tanto es importante personalizar los objetivos terapéuticos.

Los elementos que pueden orientar al clínico en la elección de un objetivo de HbA1c para un paciente específico se muestran en la figura.

Figura : Enfoque para el tratamiento de la hiperglucemia.

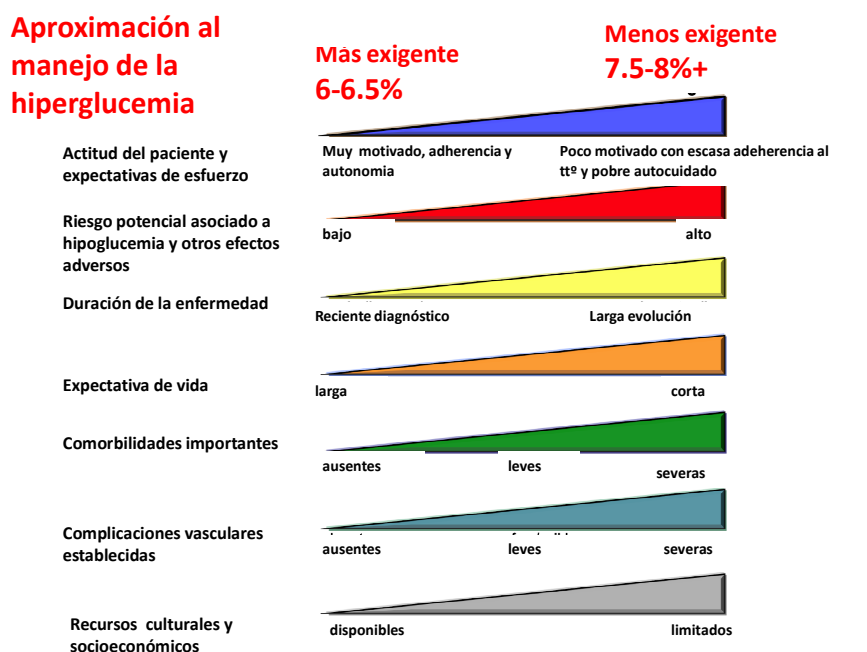


Figura: Descripción de los elementos involucrados en la decisión a fin de determinar las iniciativas apropiadas para alcanzar los objetivos de glucemia. La mayor inquietud acerca de un dominio particular está representada con una mayor altura de la pendiente. Por lo tanto, las características/problemas hacia la izquierda justifican intervenciones más estrictas para bajar la HbA1c, mientras que hacia la derecha son compatibles con intervenciones menos estrictas. Siempre que sea posible, estas decisiones se deben tomar en conjunto con el paciente y reflejar sus preferencias, necesidades y valores. Esta "escala" no está diseñada para aplicarse en forma rígida sino como un constructo amplio que contribuye a orientar las decisiones clínicas.

También se deben considerar los deseos y los valores del paciente, ya que la posibilidad de alcanzar cualquier grado de control de la glucemia requiere su participación activa y su compromiso.

Es importante mencionar que el uso del porcentaje de pacientes diabéticos que alcanzan una HbA1c <7% como indicador de calidad, según lo promulgado por diversas organizaciones de atención a la salud, es incompatible con el énfasis puesto en la personalización de los objetivos terapéuticos.

Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. [Management of hyperglycaemia 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 \(EASD\).](#) Diabetologia. 2012 Jun;55(6):1577-96.

Riddle MC, Karl DM. [Individualizing targets and tactics for high-risk patients with type 2 diabetes: practical lessons from ACCORD and other cardiovascular trials.](#) Diabetes Care. 2012 Oct;35(10):2100-7.